



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

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten	19
4. Verfahrensablauf	19
5. Beschluss	22
6. Anhang.....	25
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	25
B. Bewertungsverfahren	27
1. Bewertungsgrundlagen.....	27
2. Bewertungsentscheidung	27
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	27
2.2 Nutzenbewertung	27
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	27
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	27
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	27
2.2.4 Therapiekosten.....	27
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	28
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	29
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	32
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	33
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	33
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	35
5.1 Stellungnahme GlaxoSmithKline GmbH & Co KG	35

5.2	Stellungnahme Dr. med. Thomas Schultz; Pneumologe, Allergologie, Sportmedizin Berlin	105
5.3	Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	113
5.4	Stellungnahme Deutsche Atemwegsliga e.V.	119
5.5	Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungs-medicin e.V.	127
5.6	Stellungnahme Novartis Pharma GmbH	138
5.7	Stellungnahme Chiesi GmbH	144
5.8	Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	151
5.9	Stellungnahme Berlin Chemie AG	156
D.	Anlagen	159
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	159
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	185

A. Tragende Gründe und Beschluss

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)

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

oder im 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 „LAMA 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 Vortherapie - 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

³ CAT = COPD-Assessment-Test

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* 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 „Gesamt mortalität“ und über die Erhebung von unerwünschten Ereignissen (SUE mit tödlichem Ausgang) erfasst.

Für die Gesamt mortalität 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.

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

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.

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
inhalative Corticosteroide (ICS)			
Beclometason	2 x täglich 1-2 ED	kontinuierlich	365
Fluticason	2 x täglich 2 ED	kontinuierlich	365
Fixkombinationen			

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
- 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
Aclidinium/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
Aclidinium	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
Aclidinium/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 (Apotheken- abgabepreis)	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 €
Olodaterol ¹⁷	83,67 €	1,77 €	5,75 €	76,15 €
Formoterol ¹⁷	83,67 €	1,77 €	5,75 €	76,15 €
Indacaterol ¹⁷ (150 µg)	56,86 €	1,77 €	3,63 €	51,46 €
Indacaterol ¹⁷ (300 µg)	85,05 €	1,77 €	5,86 €	77,42 €

⁹ Festbetrag Stufe II.

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apotheken- abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
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 ¹⁷ 0,2 mg	65,52 €	1,77 €	4,31 €	59,44 €
Fluticason ¹⁷ 250 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 ¹⁸ (320 µg/ 9 µg)	148,32 €	1,77 €	10,86 €	135,69 €
Budesonid/Formoterol ¹⁸ (160 µg/ 4,5 µg)	162,16 €	1,77 €	11,96 €	148,43 €
Salmeterol/Fluticason ¹⁸	133,59 €	1,77 €	9,70 €	122,12 €
Fluticason/Vilanterol ¹⁸	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 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

¹⁰ Festbetrag Stufe III.

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 Vergleichs- therapie
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 Stellung- nahmeverfahrens
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

5. Beschluss



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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. August 2018 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 17. Mai 2018 (BAnz AT 09.08.2018 B4), wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um die Wirkstoffkombination Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol wie folgt ergänzt:

Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol

Beschluss vom:

In Kraft getreten am:

BAnz AT 27.09.2018 B2

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 15. November 2017):

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 Kortikosteroid und einem langwirksamen Beta-2-Agonisten nicht ausreichend eingestellt sind (zu den Wirkungen hinsichtlich Symptomkontrolle siehe Abschnitt 5.1).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Patienten mit moderater bis schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die mit einer Kombinationstherapie aus inhalativen Corticosteroiden (ICS) und langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika (LABA) nicht ausreichend eingestellt sind:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- 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)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

ca. 404.000 bis 1.227.000 Patienten

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Fluticasonfuorat/Umeclidinium/Vilanterol	1.009,47 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie - eine patientenindividuelle Therapieoptimierung - unter Berücksichtigung der Vorthherapie - mit LABA und LAMA und ggf. ICS	
Zweifachkombination ¹¹ : - LABA und LAMA	589,35 €
Dreifachkombination ¹² : - LABA und LAMA und ICS	697,83 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.07.2018)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

¹¹ Beispielhaft ist die kostengünstigste Kombination (Fixkombination Umeclidinium/Vilanterol) dargestellt.

¹² Beispielhaft ist die kostengünstigste Kombination aus der Fixkombination Umeclidinium/Vilanterol und zusätzlich Beclometason (Tagesdosis 400 µg) dargestellt.

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Donnerstag, 27. September 2018
BAnz AT 27.09.2018 B2
Seite 1 von 2

Bundesministerium für Gesundheit

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

Vom 16. August 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. August 2018 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 17. Mai 2018 (BAnz AT 09.08.2018 B4), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um die Wirkstoffkombination Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol wie folgt ergänzt:

Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 15. November 2017):

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 Kortikosteroid und einem langwirksamen Beta-2-Agonisten nicht ausreichend eingestellt sind (zu den Wirkungen hinsichtlich Symptomkontrolle siehe Nummer 5.1).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Patienten mit moderater bis schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die mit einer Kombinationstherapie aus inhalativen Corticosteroiden (ICS) und langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika (LABA) nicht ausreichend eingestellt sind:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

ca. 404 000 bis 1 227 000 Patienten

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

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Fluticasonfuorat/Umeclidinium/Vilanterol	1 009,47 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie – eine patientenindividuelle Therapieoptimierung – unter Berücksichtigung der Vortherapie – mit LABA und LAMA und gegebenenfalls ICS	
Zweifachkombination ¹ : – LABA und LAMA	589,35 €
Dreifachkombination ² : – LABA und LAMA und ICS	697,83 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2018)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 16. August 2018 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 16. August 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

¹ Beispielhaft ist die kostengünstigste Kombination (Fixkombination Umeclidinium/Vilanterol) dargestellt.

² Beispielhaft ist die kostengünstigste Kombination aus der Fixkombination Umeclidinium/Vilanterol und zusätzlich Beclometason (Tagesdosis 400 µg) dargestellt.

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 26. Februar 2018 ein Dossier zum Wirkstoff Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Juni 2018 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 26. Juli 2018 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patienten-gruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Sie sind hier:

- [Startseite](#) /
- [Informationsarchiv](#) /
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V](#) /
- [Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol](#)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol
- **Handelsname:** Trelegy Ellipta®
- **Therapeutisches Gebiet:** COPD (Krankheiten des Atmungssystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.03.2018
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.06.2018
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.06.2018
- **Beschlussfassung:** Mitte August 2018
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2018-03-01-D-347)

- [Modul 1 \(453,9 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2328/2018-02-26_Modul1_FF%20UMEC%20VI.pdf)
- [Modul 2 \(473,8 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2329/2018-02-26_Modul2_FF%20UMEC%20VI.pdf)
- [Modul 3 \(1,3 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2330/2018-02-26_Modul-3A_FF%20UMEC%20VI.pdf)
- [Modul 4 \(8,0 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2331/2018-02-26_Modul%204A_FF%20UMEC%20VI.pdf)
- [Nachgereichte Unterlage: Erratum zu Modul 4 – 1 \(234,2 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2332/Modul%204A_FF-UMEC-VI_Ausschnitt1.pdf)

- [Nachgereichte Unterlage: Erratum zu Modul 4 – 2 \(106,0 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2333/Modul%204_FF-UMEC-VI_Ausschnitt2.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2333/Modul%204_FF-UMEC-VI_Ausschnitt2.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (1,7 MB, PDF)

(https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2335/2018-03-01_Informationen-zVT_Fluticasonfuroatrat_Umeclidinium_Vilanterolfuv-D-347.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol (Trelegy Ellipta®)

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 Kortikosteroid und einem langwirksamen Beta-2-Agonisten nicht ausreichend eingestellt sind (zu den Wirkungen hinsichtlich Symptomkontrolle siehe Abschnitt 5.1).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

a) für Patienten, die trotz ihrer bestehenden Behandlung weiterhin Symptome (einschließlich Exazerbationen) aufweisen:

- eine patientenindividuelle Therapieoptimierung nach Maßgabe des Arztes - unter Berücksichtigung der Vortherapie - mit LABA und LAMA und ggf. ICS

Stand der Information: Oktober 2017

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.06.2018 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(636,4 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2334/2018-03-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Fluticasonfuroatrat_Umeclidinium_Vilanterolfuv-D-347.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2334/2018-03-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Fluticasonfuroatrat_Umeclidinium_Vilanterolfuv-D-347.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.06.2018
- Mündliche Anhörung: 09.07.2018
Bitte melden Sie sich bis zum 02.07.2018 [per E-Mail](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)
(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/)

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) zu übermitteln.

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/352/>

01.06.2018

- **Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word (155,5 kB, Word)**

(http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.06.2018** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/> (<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>). Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de)

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Fluticasonfuroat%2FUmeclidinium%2FVilanterol%20-%202018-03-01-D-7>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol - 2018-03-01-D-347*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 09.07.2018 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 02.07.2018 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte August 2018). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

[Inhalte drucken](#) [Letzte Änderungen](#) (als RSS-Feed)

- [Impressum](#)
- [Kontakt](#)
- [FAQ](#)
- [Sitemap](#)
- [Datenschutz](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 9. Juli 2018 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol**

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹ Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
GlaxoSmithKline GmbH & Co KG	22.06.2018
Dr. med. Thomas Schultz Pneumologie, Allergologie Sportmedizin Berlin	17.06.2018
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	18.06.2018
Deutsche Atemwegsliga e.V. Prof. Dr. med. Carl-Peter Crié	19.06.2018
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.	20.06.2018
Novartis Pharma GmbH	21.06.2018
Chiesi GmbH	21.06.2018
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.06.2018
Berlin Chemie AG	22.06.2018

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
GlaxoSmithKline GmbH & Co KG						
Berchtold, Fr. Dr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hennig, Hr. PD Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Mohrlang, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Welte, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Dr. med. Thomas Schultz Pneumologie, Allergologie Sportmedizin Berlin						
Schultz, Hr. Dr.	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG						
Zehendner, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Schwedler, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.						
Kardos, Hr. Dr.	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Novartis Pharma GmbH						
Hagedorn-Peinz, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Berschneider, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Chiesi GmbH						
Reimann, Fr Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Rellin, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
vfa- Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.						

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Melchior, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Berlin Chemie AG						
Eicke, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Limberg, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme GlaxoSmithKline GmbH & Co KG

Datum	22.06.2018
Stellungnahme zu	Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol // Trelegy Ellipta bzw. Elebrato Ellipta
Stellungnahme von	<i>GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Zusammenfassung</u></p> <p>Fluticasonfuroat / Umeclidinium / Vilanterol (FF/UMEC/VI) (Handelsname: Trelegy Ellipta / Elebrato Ellipta) wurde zum 01.03.2018 in Deutschland eingeführt als einmal täglich zu verabreichende ICS/LAMA/LABA (inhalatives Kortikosteroid / langwirksamer Muskarin-Antagonist / langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum) Fixkombination. FF/UMEC/VI ist angezeigt für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die mit einer Kombination aus einem inhalativen Kortikosteroid und einem langwirksamen Beta-2-Agonisten nicht ausreichend eingestellt sind. Die Applikation erfolgt über den Ellipta Inhalator.</p> <p>Ziel der eingereichten Nutzenbewertung ist der Nachweis eines Zusatznutzens von FF/UMEC/VI gegenüber der von Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT), welche zuletzt folgendermaßen definiert wurde:</p>	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>„a) für Patienten, die trotz ihrer bestehenden Behandlung weiterhin Symptome (einschließlich Exazerbationen) aufweisen: eine patientenindividuelle Therapieoptimierung nach Maßgabe des Arztes – unter Berücksichtigung der Vortherapie - mit LABA und LAMA und ggf. ICS“ (¹G-BA, 2017).</p> <p>Anders als das IQWiG ist GSK der Auffassung, dass für die Nutzenbewertung von FF/UMEC/VI</p> <p>1) die Phase-IIIb Studie 200812 (n=1.055) nicht zum Nachweis eines Zusatznutzens geeignet ist: In dieser randomisierten, kontrollierten, doppelblinden 24-wöchigen Nicht-Unterlegenheits-Studie wurden im double-dummy Studiendesign die offene versus die geschlossene Dreifachkombination mit den identischen Wirkstoffen verglichen. Die Studie war auf die Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁) gepowert.</p> <p>2) die pivotale Studie CTT116855 „IMPACT“ (n=10.355) maßgeblich herangezogen werden sollte. In dieser randomisierten, kontrollierten, doppelblinden 52-wöchigen Überlegenheitsstudie wurde FF/UMEC/VI gegenüber UMEC/VI und FF/VI verglichen und war auf die Veränderung der jährlichen Rate an moderaten/schweren Exazerbationen gepowert.</p>	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Für GSK war es von großer Wichtigkeit, dass die pivotalen Studien FULFIL (CTT116853) und IMPACT (CTT116855) mit fast 12.000 Patienten für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V geeignet sind. Deshalb hat GSK im Jahr 2015 um eine frühe Beratung beim G-BA gebeten, bei der bestätigt wurde, dass bei FULFIL und IMPACT die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) adäquat adressiert wurde.</p> <p>Im Oktober 2016, März 2017 und Oktober 2017 wurde jeweils die ZVT vom G-BA geändert. Dies führte letztlich dazu, dass nur noch 17% der Patienten der IMPACT-Studie und keine Patienten der FULFIL Studie den Vorgaben des G-BA entsprechen. Auf Basis dieser Teilpopulation von IMPACT konnten für die Endpunktkategorien Morbidität, Lebensqualität, Nebenwirkungen jeweils in mindestens einem Endpunkt eine statistisch signifikante Überlegenheit von FF/UMEC/VI bei einem positiven Nutzen-Risiko-Profil demonstriert werden. Auch in der Kategorie Mortalität erwies sich FF/UMEC/VI der ZVT überlegen.</p> <p>Die Bewertung des IQWiG, dass die ZVT in IMPACT nicht umgesetzt wurde, kann aus Sicht von GSK in dieser Stellungnahme widerlegt werden:</p> <p>Sowohl die vorhandene medizinische Evidenz, aktuell gültige</p>	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Behandlungsempfehlungen, die derzeitige uns bekannte Auffassung des G-BA zum Stellenwert von ICS in der Behandlung von COPD, als auch die im Folgenden gezeigten Zusatzauswertungen, die keine Hinweise auf negative Effekte eines „abrupten Absetzens“ von ICS geben, bestätigen die Auffassung, dass eine Therapieoptimierung von ICS/LABA-vorbehandelten Patienten mit LAMA/LABA eine adäquate Therapieumstellung darstellt.</p> <p>Somit liegt unter Würdigung des gesamten Evidenzkörpers aus Sicht von GSK ein Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen von FF/UMEC/VI gegenüber der ZVT vor.</p> <p>Im Folgenden nimmt GSK detailliert zu den vom IQWiG in seiner Nutzenbewertung vom 30.05.2018 adressierten Punkten Stellung (IQWiG Bericht Nr. 632, 2018 (²IQWiG, 2018)):</p> <ul style="list-style-type: none">- Umsetzung der ZVT in der IMPACT-Studie: Therapieoptimierung von ICS/LABA-vorbehandelten Patienten mit LAMA/LABA- Stellenwert der Studie 200812 für die Ableitung eines	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zusatznutzens von FF/UMEC/VI</p> <ul style="list-style-type: none"> - Umsetzung der ZVT im Sinne einer patientenindividuellen Therapieoptimierung - Mortalitätsdaten in der IMPACT-Studie - Studie 200812: Fehlende Subgruppendarstellung - TDI-SAC: Fehlende Subgruppenanalysen - Begründung der Auswahl der Patientencharakteristika - Patientencharakteristika / COPD Schweregrad - UE-Auswertungen auf SOC bzw. PT Ebene - Angaben zu kardiovaskulären Ereignissen in IMPACT - Bewertung des indirekten Vergleichs von FF/UMEC/VI zu Beclometason / Formoterol / Glycopyrronium - Angaben zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung in Modul 3.3 	
<p><u>Umsetzung der ZVT in der IMPACT-Studie: Therapieoptimierung von ICS/LABA-vorbehandelten Patienten mit LABA/LAMA</u></p>	<p><u>Zur Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u> Die Dreifachkombination Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol ist angezeigt für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In der Bewertung des Dossiers zu FF/UMEC/VI schließt das IQWiG die im Dossier herangezogene Teilpopulation der IMPACT-Studie zur Herleitung des Zusatznutzens aus, da die ZVT nicht adäquat umgesetzt sei. Konkret führt das IQWiG dazu folgendes auf den Seiten 5 und 6 aus:</p> <p><i>„Gemäß der Einteilung nach GOLD handelt es sich bei den in die Studie IMPACT eingeschlossenen Patientinnen und Patienten überwiegend um solche der Gruppe D. Dieser Patientengruppe mit aktueller ICS + LABA-Therapie wird entsprechend dem Behandlungsalgorithmus nach GOLD bei weiterhin bestehender Symptomatik sowie Exazerbationen eine Eskalation der Therapie durch die zusätzliche Gabe eines LAMA empfohlen. Während diese Empfehlung im Interventionsarm mit der Gabe von FF/UMEC/VI umgesetzt wurde, wurden bei den Patientinnen und Patienten im UMEC/VI-Arm trotz vorangegangener Exazerbationen mit Beginn der Studienmedikation ICS abrupt abgesetzt. Damit erfolgte mit der Umstellung auf die ICS-freie Studienmedikation im Vergleichsarm eine Deeskalation der zu diesem Zeitpunkt bereits trotz der Gabe von ICS unzureichenden Therapie. Das abrupte Absetzen von ICS kann wiederum Exazerbationen begünstigen. Damit ist insgesamt infrage gestellt, ob die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm UMEC/VI der Studie IMPACT adäquat behandelt worden sind.</i></p> <p><i>Zwar hat der G-BA bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgelegt, dass eine patientenindividuelle Therapieoptimierung die Substanzklassen LABA und LAMA umfasst und ICS nur ggf. zusätzlich indiziert sind. Allerdings steht dies unter dem Vorbehalt, dass die patientenindividuelle</i></p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Des Weiteren ist der Phosphodiesterase-Inhibitor Roflumilast für die</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Therapieoptimierung unter Berücksichtigung der (unzureichenden) Vortherapie erfolgt. Im konkreten Fall deuten die weiterhin bestehende Symptomatik sowie die Exazerbationshistorie der Teilpopulation mit ICS + LABA-Vorbehandlung darauf hin, dass zumindest für den Großteil dieser Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn die Indikation für eine Kombinationstherapie mit ICS + LABA + LAMA bestand. Da dies im UMEC/VI-Arm nicht umgesetzt wurde, wird die Studie IMPACT für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.“</i></p> <p>Aufgrund der hohen wissenschaftlichen Bedeutung weiterer Evidenz zum Stellenwert der Dreifachtherapie bei COPD hat GSK eine umfangreiche Phase-III-Studienplanung für die Dreifachkombination FF/UMEC/VI mit den pivotalen Studien FULFIL und IMPACT, die knapp 12.000 Patienten einschließen, aufgesetzt. Es war für GSK von großer Wichtigkeit, dass diese Studienergebnisse auch für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V geeignet sind und berücksichtigt werden können. Insofern ließ sich GSK bereits frühzeitig zu den Anforderungen des AMNOG-Verfahrens an die Bewertung der geschlossenen Dreifachtherapie beraten.</p> <p>Im Rahmen einer ersten frühen Beratung im Jahr 2015 bestätigte der G-BA, dass in dem aufgesetzten Studienprogramm die damals geltende ZVT adäquat umgesetzt war. In der Folgezeit</p>	<p>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.</p> <p>Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie einer COPD, wenn noch die Option einer Therapieoptimierung besteht, entspricht nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Die Auswahl der Therapie obliegt grundsätzlich der Entscheidung des Arztes unter Abwägung patientenindividueller Voraussetzungen.</p> <p><i>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Studien IMPACT und 200812</i></p> <p>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-Score¹³ 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.</p>

¹³ CAT = COPD-Assessment-Test

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bis zur Dossiereinreichung wurde GSK im Oktober 2016, im März 2017 sowie im Oktober 2017 jeweils über eine Änderung der ZVT informiert (siehe Änderungshistorie in Modul 3.1 Seite 10ff.). Zu diesen Zeitpunkten bestand allerdings keine Möglichkeit mehr, die bereits in der Endphase laufenden Studien an die Änderung der ZVT anzupassen bzw. neue Studien aufzusetzen.</p> <p>Die aktuelle ZVT, datiert vom 10. Oktober 2017, lautet gemäß G-BA:</p> <p><i>„Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die mit einer Kombinationstherapie aus inhalativen Kortikosteroiden (ICS) und langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika (LABA) nicht adäquat behandelt sind, ist:</i></p> <p><i>a) für Patienten, die trotz ihrer bestehenden Behandlung weiterhin Symptome (einschließlich Exazerbationen) aufweisen:</i></p> <p><i>eine patientenindividuelle Therapieoptimierung nach Maßgabe des Arztes – unter Berücksichtigung der Vortherapie – mit LABA und LAMA und ggf. ICS.“</i></p> <p>(¹G-BA, 2017).</p> <p>GSK folgte bei der Dossiererstellung dieser letzten Vorgabe des G-BA bzgl. der ZVT und sieht eine Therapieänderung von ICS/LABA-vorbehandelten Patienten mit LABA/LAMA im</p>	<p>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.</p> <p>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 „LAMA 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 Vortherapie - 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</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gegensatz zum IQWiG als von der ZVT umfasst an, wie nachfolgend durch die Einordnung in die vorhandene medizinische Evidenz und durch weiterführende Analysen der IMPACT-Studie dargelegt wird.</p> <p>In der Dossierbewertung des IQWiG wird die IMPACT-Studie für die Ableitung eines Zusatznutzens nicht berücksichtigt. Im Vordergrund der Argumentation steht dabei die Umsetzung einer „patientenindividuellen Therapieoptimierung nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Vortherapie“ gem. ZVT.</p> <p>Das IQWiG begründet sein Vorgehen damit, dass für den Großteil der IMPACT-Patienten zu Studienbeginn die Indikation für eine Kombinationstherapie mit inhalativem Kortikosteroid (ICS), langwirksamem Beta-2-Agonisten (LABA) und langwirksamem Anticholinergikum (LAMA) bestanden habe. Da der von GSK herangezogene UMEC/VI-Vergleichsarm kein ICS enthält, wurde von einem „abrupten Absetzen des ICS“ gesprochen, was eine adäquate Behandlung der Patienten in Frage stelle.</p> <p>Aus Sicht von GSK ist diese Einschätzung nicht nachzuvollziehen. Denn auch in den derzeit gültigen Empfehlungen der „Global Initiative for COPD“ (GOLD) sowie in der im Januar 2018 erschienenen deutschen S2k-Leitlinie zur</p>	<p>ICS in der Langzeittherapie zurückhaltend formuliert, da unter ICS z. B. häufiger unerwünschte Ereignisse (insbesondere Pneumonien) beschrieben werden. 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 <i>Overlap Syndrom</i> vor, sollte ICS – auch gemäß der klinischen Experten – beibehalten werden. Vor diesem Hintergrund ist über die Gabe von ICS patientenindividuell zu entscheiden.</p> <p><i>Studie IMPACT</i></p> <p>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.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer reichte im Stellungnahmeverfahren Daten der Studie IMPACT nach, die u. a. zeigen sollten, dass das</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD) bleibt die Indikation für einen Einsatz von ICS in der Dreifachtherapie vage: „Für welche Patienten Triple-Therapiekombinationen signifikante Vorteile im Vergleich zur Kombination LABA/LAMA bieten, ist noch zu klären“ (S. 29, S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung 2018 (³Vogelmeier, et al., 2018)).</p> <p>Sowohl das GOLD-Strategiepapier 2018 als auch die deutsche S2k-Leitlinie stellt eine LAMA/LABA-Therapie für GOLD D Patienten als in der Behandlung zu erwägende Therapiemaßnahme dar (GOLD-Strategiepapier 2018 (⁴GOLD, 2018), S2k Leitlinie 2018 (³Vogelmeier, et al., 2018)). Angeführt sind verschiedenste Therapieregime als Behandlungsoptionen. Graphisch verdeutlicht wird dies in der schematischen Darstellung des GOLD-Strategiepapiers wie in der deutschen S2k-Leitlinie dahingehend, dass Stufengleichheit zwischen den Kombinationspräparaten ICS/LABA und LAMA/LABA besteht (siehe Abbildungen 1 und 2). Auch ist eine Umstellung von einem ICS enthaltenden Therapieregime möglich, falls der gewünschte Therapieerfolg nicht eintritt.</p>	<p>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 beantworten¹⁴ 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 <i>Overlap Syndrom</i> 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 <i>Overlap Syndroms</i> weiterhin indiziert gewesen ist.</p> <p>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.</p> <p><i>Studie 200812</i></p> <p>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.</p> <p>Die Beibehaltung des ICS bei allen Patienten in der Studie 200812 erscheint ebenso nicht adäquat, da eine Überprüfung, ob eine</p>

¹⁴ siehe Ausführungen im Addendum zur Nutzenbewertung von Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol des IQWiG (Auftrag A18-46, Stand 26. Juli 2018).

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<div data-bbox="159 403 909 1054"> <pre> graph TD LAMA[LAMA] -- "Further exacerbation(s)" --> LAMA_LABA[LAMA + LABA] LAMA_LABA -- "Further exacerbation(s)" --> LAMA_LABA_ICS[LAMA + LABA + ICS] LAMA_LABA_ICS -- "Persistent symptoms/further exacerbation(s)" --> LAMA_LABA_ICS LAMA_LABA_ICS --> Roflumilast[Consider roflumilast if FEV1 < 50% pred. and patient has chronic bronchitis] LAMA_LABA_ICS --> Macrolide[Consider macrolide in former smokers] </pre> </div> <p data-bbox="147 1086 1079 1150">Abbildung 1: Behandlungsalgorithmus in der COPD Population GOLD D (Quelle: GOLD Strategiepapier 2018 (⁴GOLD, 2018))</p>	<p data-bbox="1104 368 2051 667">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.</p> <p data-bbox="1104 738 2051 1278">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.</p> <p data-bbox="1104 1313 2051 1374">Zusammengefasst ist in den beiden Studien IMPACT und 200812 die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt,</p>

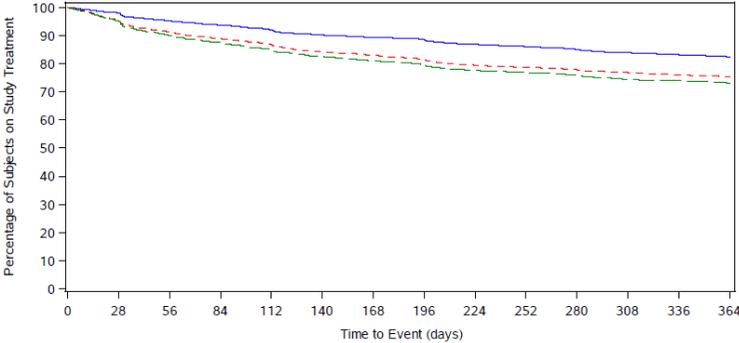
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<div data-bbox="152 379 1075 678"> </div> <p data-bbox="152 699 1075 798">Abbildung 2: Behandlungsalgorithmus in der COPD Population GOLD C und D der Deutschen S2k-Leitlinie (Quelle: S2k Leitlinie 2018 (³Vogelmeier, et al., 2018))</p> <p data-bbox="152 874 1075 1284">Insgesamt basiert die Evidenzlage der dargestellten Therapieempfehlungen maßgeblich auf den Studien von WISDOM (⁵Magnussen, et al., 2014) und FLAME (⁶Wedzicha, et al., 2016). Dabei zeigte die FLAME-Studie, dass eine Kombination aus langwirksamen Beta-2-Agonisten (LABA) mit langwirksamem Anticholinergika (LAMA) COPD-Patienten mit weniger häufig auftretenden Exazerbationen signifikant vor Exazerbationen schützen kann, im Vergleich zur Kombination aus LABA und ICS (Salmeterol/Fluticasonpropionat). Die mit LAMA/LABA behandelte COPD-Population mit weniger häufig</p>	<p data-bbox="1108 367 2038 462">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 dargestellt¹⁵:</p> <p data-bbox="1108 502 1220 534"><u>Mortalität</u></p> <p data-bbox="1108 550 2038 646">Todesfälle wurden in der Studie IMPACT über den Endpunkt „Gesamtmortalität“ und über die Erhebung von unerwünschten Ereignissen (SUE mit tödlichem Ausgang) erfasst.</p> <p data-bbox="1108 662 2038 933">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.</p> <p data-bbox="1108 949 2038 1284">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</p>

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>auftretenden Exazerbationen zeigte eine geringere jährliche Rate an Exazerbationen als die Patienten, die eine ICS/LABA-haltige Therapie erhielten (⁶Wedzicha, et al., 2016). Ferner konnte eine Subgruppenauswertung der FLAME Studie zeigen, dass sich diese Ergebnisse auch im Falle einer ICS/LABA Vortherapie bestätigen (⁷Vogelmeier, et al., 2018).</p> <p>Demgegenüber untersuchte die WISDOM-Studie das schrittweise Absetzen von ICS. Magnussen et al. konnten zeigen, dass der Entzug von ICS bei Patienten die mit einer Dreifachtherapie behandelt wurden und mindestens eine Exazerbation im Vorjahr aufwiesen, keine Zunahme der Exazerbationsrate bewirkte (⁵Magnussen, et al., 2014). In einer Post-hoc-Analyse profitierten Patienten mit zwei Exazerbationen im Jahr zuvor und Bluteosinophilenwerten von $\geq 300/\mu\text{l}$ hinsichtlich der Exazerbationen von einer zusätzlichen ICS Therapie (⁸Watz, et al., 2016).</p> <p>Auch nationale Daten aus einer Subgruppenanalyse der DACCORD-Kohorte stärken den Ansatz der IMPACT-Studie, bei ICS/LABA-vorbehandelten COPD-Patienten die Behandlung mit einer Dreifachkombination aus ICS/LAMA/LABA und LAMA/LABA gegenüberzustellen. DACCORD, oder auch "Die ambulante Versorgung mit langwirksamen Bronchodilatoren: COPD-Register in Deutschland", ist eine nichtinterventionelle 2 Jahres-</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p><i>Exazerbationen</i></p> <p>Für den Endpunkt Exazerbationen der beiden Studien IMPACT und 200812 zu Woche 52 bzw. 24 lagen die Ergebnisse der „jährlichen Exazerbationsrate“ („moderate oder schwere Exazerbationen“ bzw. „schwere Exazerbationen“) und ergänzend der „Anteil der Patienten mit Ereignis“ vor.</p> <p>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</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Studie mit ~6.000 COPD-Patienten in Deutschland. Ziel ist es, den Einfluss der Erkrankung und der Behandlungsmaßnahmen von COPD Patienten im Versorgungsalltag darzustellen (⁹Worth, et al., 2016). In der besagten Subgruppenauswertung zeigte sich bei Patienten die ICS/LABA in der Vortherapie erhalten hatten, kein Unterschied bezüglich Exazerbationen ungeachtet dessen, ob das ICS bei Studieneinschluss abgesetzt wurde oder während der Studiendauer beibehalten wurde (¹⁰Vogelmeier, et al., 2017).</p> <p>Diese Ergebnisse bestätigen das Vorgehen der IMPACT Studie, Patienten mit ICS/LABA in der Vortherapie, auf eine LAMA/LABA Therapie als Therapieoptimierung umzustellen.</p> <p>Insofern ist aus Sicht von GSK nicht nachvollziehbar, warum das IQWiG die IMPACT Studie für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen hat.</p> <p>Um die vom IQWiG aufgestellte Hypothese „Das abrupte Absetzen von ICS kann wiederum Exazerbationen begünstigen“ näher zu untersuchen, hat GSK weitergehende Analysen der IMPACT-Daten vorgenommen. Dabei wurden auch – anders als im Dossier – die zu FF/VI randomisierte Patientengruppe betrachtet, um einen Vergleich zwischen Patienten, deren ICS</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p><i>CAT-Responder</i></p> <p>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.</p> <p>In der Studie IMPACT zeigte sich hinsichtlich des Endpunktes „CAT-Responder“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p><i>Transition Dyspnea Index (TDI-SAC)</i></p> <p>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.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>abgesetzt wurde (UMEC/VI) und Patienten, deren ICS beibehalten wurde (FF/VI), vornehmen zu können.</p> <p>1. <u>Drop-out Raten unmittelbar nach Randomisierung</u></p> <p>Zunächst wurden die Drop-out-Raten direkt nach der Randomisierung dahingehend analysiert, ob es im LAMA/LABA-Arm als mögliche Folge des „abrupten Absetzens von ICS“ zu vermehrten Drop-outs kam. In der ITT-Population zeigt sich dabei folgendes Bild bezüglich der Zeit bis zum Abbruch der Studienmedikation:</p>	<p>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.</p> <p><i>Patient Global Rating (PGR) und European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (visuelle Analogskala, EQ-5D VAS)</i></p> <p>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.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p><i>SGRQ- Responder</i></p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des Fragebogens <i>St. George`s Respiratory Questionnaire</i> (SGRQ) erhoben. Als Responder wurden Patienten mit einer Reduktion des Gesamtscores um mindestens 4 Skalenpunkte gewertet, wobei eine Reduktion des Scores eine Verbesserung bedeutet.</p> <p>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).</p> <p>In der Studie 200812 zeigt sich hinsichtlich des Endpunktes „SGRQ-Responder“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																												
<p>Protocol: CTT116855 Population: Intent-to-Treat</p> <p style="text-align: right;">Page 1 of 1</p> <p style="text-align: center;">Figure 1.01 Kaplan-Meier Plot of Time to Premature Discontinuation of Study Treatment</p>  <table border="1" data-bbox="161 858 1034 928"> <thead> <tr> <th>Treatment</th> <th>0</th> <th>28</th> <th>56</th> <th>84</th> <th>112</th> <th>140</th> <th>168</th> <th>196</th> <th>224</th> <th>252</th> <th>280</th> <th>308</th> <th>336</th> <th>364</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>FF/UMEC/VI 100/62.5/25</td> <td>4151</td> <td>4067</td> <td>3954</td> <td>3887</td> <td>3821</td> <td>3745</td> <td>3707</td> <td>3677</td> <td>3605</td> <td>3572</td> <td>3529</td> <td>3478</td> <td>3450</td> <td>2460</td> </tr> <tr> <td>FF/VI 100/25</td> <td>4134</td> <td>3948</td> <td>3773</td> <td>3674</td> <td>3595</td> <td>3481</td> <td>3430</td> <td>3375</td> <td>3283</td> <td>3251</td> <td>3217</td> <td>3176</td> <td>3144</td> <td>2219</td> </tr> <tr> <td>UMEC/VI 62.5/25</td> <td>2070</td> <td>1969</td> <td>1864</td> <td>1810</td> <td>1766</td> <td>1709</td> <td>1677</td> <td>1646</td> <td>1608</td> <td>1590</td> <td>1571</td> <td>1539</td> <td>1529</td> <td>1089</td> </tr> </tbody> </table> <p>Note: Kaplan-Meier estimate of time to premature discontinuation of study treatment. Subjects are represented from their Day 1 date to the date of last dose of study treatment (or date of death). Subjects that complete the treatment period per protocol are censored at the earliest of date of last dose of study treatment and day 365. mqj76359:/arenv/arprod/gsk2834425/ctt116855/final_01/drivers/f_sp_ds_kmtrt.sas 10SEP2017 13:05</p> <p>Abbildung 3: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum Abbruch der Studienmedikation – ITT-Population (Quelle: Figure 1.01 aus GSK Clinical Study Report M4A_CTT116855_!Study-report (¹¹GSK, 2018))</p> <p>Bezüglich der Zeit bis zum Studienabbruch zeigt sich folgendes</p>	Treatment	0	28	56	84	112	140	168	196	224	252	280	308	336	364	FF/UMEC/VI 100/62.5/25	4151	4067	3954	3887	3821	3745	3707	3677	3605	3572	3529	3478	3450	2460	FF/VI 100/25	4134	3948	3773	3674	3595	3481	3430	3375	3283	3251	3217	3176	3144	2219	UMEC/VI 62.5/25	2070	1969	1864	1810	1766	1709	1677	1646	1608	1590	1571	1539	1529	1089	<p>Behandlungsarmen zu Woche 24.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p><i>Schwere unerwünschte Ereignisse (SUE)</i> 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.</p> <p><i>Abbruch wegen UE</i> Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führten, umfassten (entsprechend dem Endpunkt SUE) keine Exazerbationsereignisse.</p> <p>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).</p> <p>In der Studie 200812 zeigte sich zu Woche 24 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (1,4 % vs. 0 %).</p> <p><i>Spezifische UE</i></p> <p><i>Kardiovaskuläre Ereignisse</i> 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.</p> <p><i>Pneumonie</i></p>
Treatment	0	28	56	84	112	140	168	196	224	252	280	308	336	364																																															
FF/UMEC/VI 100/62.5/25	4151	4067	3954	3887	3821	3745	3707	3677	3605	3572	3529	3478	3450	2460																																															
FF/VI 100/25	4134	3948	3773	3674	3595	3481	3430	3375	3283	3251	3217	3176	3144	2219																																															
UMEC/VI 62.5/25	2070	1969	1864	1810	1766	1709	1677	1646	1608	1590	1571	1539	1529	1089																																															

<p>Allgemeine Anmerkung</p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>																																																												
<p>Bild für die ITT-Population:</p> <div data-bbox="152 491 1041 1101"> <p>Protocol: CTT116855 Population: Intent-to-Treat</p> <p style="text-align: right;">Page 1 of 1</p> <p style="text-align: center;">Figure 1.03 Kaplan-Meier Plot of Time to Study Withdrawal</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Treatment</th> <th>0</th> <th>28</th> <th>56</th> <th>84</th> <th>112</th> <th>140</th> <th>168</th> <th>196</th> <th>224</th> <th>252</th> <th>280</th> <th>308</th> <th>336</th> <th>364</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>FF/UMEC/VI 100/62.5/25</td> <td>4151</td> <td>4136</td> <td>4091</td> <td>4061</td> <td>4031</td> <td>3984</td> <td>3965</td> <td>3944</td> <td>3897</td> <td>3878</td> <td>3855</td> <td>3810</td> <td>3789</td> <td>3632</td> </tr> <tr> <td>FF/VI 100/25</td> <td>4134</td> <td>4102</td> <td>4043</td> <td>3988</td> <td>3963</td> <td>3909</td> <td>3874</td> <td>3840</td> <td>3773</td> <td>3751</td> <td>3730</td> <td>3691</td> <td>3663</td> <td>3477</td> </tr> <tr> <td>UMEC/VI 62.5/25</td> <td>2070</td> <td>2047</td> <td>2007</td> <td>1983</td> <td>1965</td> <td>1929</td> <td>1915</td> <td>1895</td> <td>1866</td> <td>1854</td> <td>1846</td> <td>1825</td> <td>1806</td> <td>1721</td> </tr> </tbody> </table> <p>Note: Kaplan-Meier estimate of time to study withdrawal. Subjects are represented from their Day 1 date to the date of early withdrawal from the study (or date of death). Subjects that complete the study are censored at the earliest of date of completion and day 365. jlh87419:/arenv/arprod/gsk2834425/ctt116855/final_01/drivers/f_sp_ds_kmeos.sas 27SEP2017 18:15</p> </div> <p>Abbildung 4: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum Studienabbruch – ITT-Population (Quelle: Figure 1.03 aus GSK Clinical Study Report M4A_CTT116855_!Study-report (¹¹GSK, 2018))</p>	Treatment	0	28	56	84	112	140	168	196	224	252	280	308	336	364	FF/UMEC/VI 100/62.5/25	4151	4136	4091	4061	4031	3984	3965	3944	3897	3878	3855	3810	3789	3632	FF/VI 100/25	4134	4102	4043	3988	3963	3909	3874	3840	3773	3751	3730	3691	3663	3477	UMEC/VI 62.5/25	2070	2047	2007	1983	1965	1929	1915	1895	1866	1854	1846	1825	1806	1721	<p>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.</p>
Treatment	0	28	56	84	112	140	168	196	224	252	280	308	336	364																																															
FF/UMEC/VI 100/62.5/25	4151	4136	4091	4061	4031	3984	3965	3944	3897	3878	3855	3810	3789	3632																																															
FF/VI 100/25	4134	4102	4043	3988	3963	3909	3874	3840	3773	3751	3730	3691	3663	3477																																															
UMEC/VI 62.5/25	2070	2047	2007	1983	1965	1929	1915	1895	1866	1854	1846	1825	1806	1721																																															

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
<p>Die folgende Tabelle liefert weitere Hintergrundinformationen zur Anzahl bzw. zum Anteil der Patienten 4 Wochen nach Randomisierung:</p> <p>Tabelle 1: Zusammenfassung der Beteiligung/Telefon-Visiten bis Woche 4 (Quelle: Tabelle 1.02 aus GSK Clinical Study Report M4A_CTT116855_!Study-report (¹GSK, 2018))</p> <table border="1" data-bbox="152 724 1079 1015"> <thead> <tr> <th>CTT116855 (IMPACT) ITT-Population</th> <th>FF/UMEC/VI N=4151</th> <th>FF/VI N=4134</th> <th>UMEC/VI N=2070</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pre-Screening</td> <td>4151 (100%)</td> <td>4134 (100%)</td> <td>2070 (100%)</td> </tr> <tr> <td>Screening</td> <td>4151 (100%)</td> <td>4134 (100%)</td> <td>2070 (100%)</td> </tr> <tr> <td>Tag 1</td> <td>4151 (100%)</td> <td>4134 (100%)</td> <td>2070 (100%)</td> </tr> <tr> <td>Woche 4</td> <td>4065 (98%)</td> <td>3999 (97%)</td> <td>1983 (96%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Aus den beiden Verläufen und der Tabelle lässt sich kein relevanter Unterschied zwischen der LAMA/LABA-Gruppe und der ICS/LABA-Gruppe erkennen, so dass nicht erkennbar ist, dass ein „abruptes Absetzen von ICS“ zu einer Zunahme der Studien- bzw. Medikationsabbrecher nach der Randomisierung führt.</p> <p>Für die innerhalb des Dossiers zur Ableitung des Zusatznutzens</p>	CTT116855 (IMPACT) ITT-Population	FF/UMEC/VI N=4151	FF/VI N=4134	UMEC/VI N=2070	Pre-Screening	4151 (100%)	4134 (100%)	2070 (100%)	Screening	4151 (100%)	4134 (100%)	2070 (100%)	Tag 1	4151 (100%)	4134 (100%)	2070 (100%)	Woche 4	4065 (98%)	3999 (97%)	1983 (96%)	
CTT116855 (IMPACT) ITT-Population	FF/UMEC/VI N=4151	FF/VI N=4134	UMEC/VI N=2070																		
Pre-Screening	4151 (100%)	4134 (100%)	2070 (100%)																		
Screening	4151 (100%)	4134 (100%)	2070 (100%)																		
Tag 1	4151 (100%)	4134 (100%)	2070 (100%)																		
Woche 4	4065 (98%)	3999 (97%)	1983 (96%)																		

Allgemeine Anmerkung

Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)

herangezogene ICS/LABA-Subpopulation zeigt sich ein ähnliches Bild:

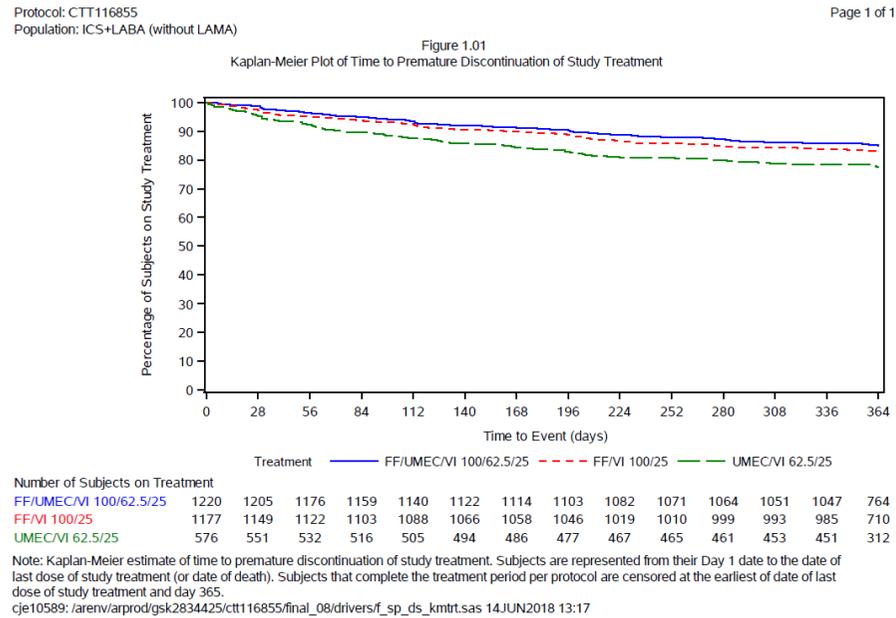
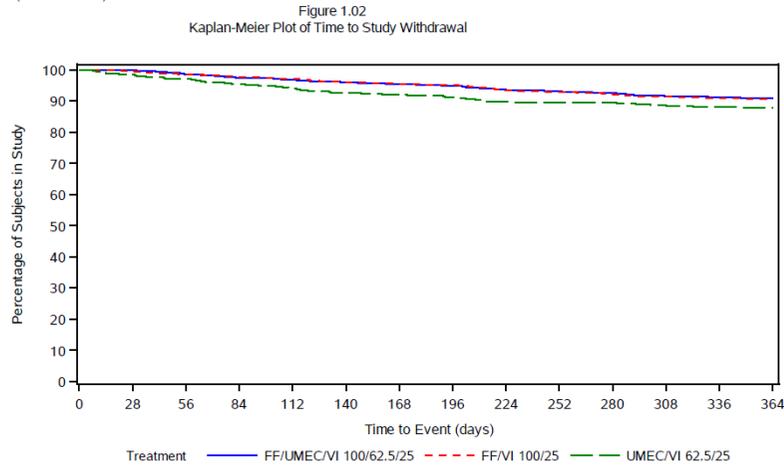


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum Abbruch der Studienmedikation – ICS+LABA-Population (Quelle: Figure 1.01 aus CTT116855 GVD Additional GVD outputs 18Jun2018.pdf (¹²GSK, 2018))

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
----------------------	---

Protocol: CTT116855
Population: ICS+LABA (without LAMA) Page 1 of 1



Number of Subjects Remaining in Study

Treatment	0	28	56	84	112	140	168	196	224	252	280	308	336	364
FF/UMEC/VI 100/62.5/25	1220	1218	1203	1190	1181	1171	1166	1159	1143	1137	1130	1118	1114	1079
FF/VI 100/25	1177	1172	1160	1151	1144	1131	1125	1120	1100	1095	1086	1076	1070	1033
UMEC/VI 62.5/25	576	567	559	549	542	534	531	525	517	515	515	511	507	487

Note: Kaplan-Meier estimate of time to study withdrawal. Subjects are represented from their Day 1 date to the date of early withdrawal from the study (or date of death). Subjects that complete the study are censored at the earliest of date of completion and day 365.
cjt10589: /arenv/arprod/gsk2834425/ctt116855/final_08/drivers/f_sp_ds_kmeos.sas 14JUN2018 13:17

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum Studienabbruch – ICS+LABA-Population (Quelle: Figure 1.02 aus CTT116855 GVD Additional GVD outputs 18Jun2018.pdf (¹²GSK, 2018))

Somit ist nicht zu erkennen, dass sich die Patienten, deren ICS abgesetzt wurde (UMEC/VI) von den Patienten, deren ICS beibehalten wurde (FF/VI), hinsichtlich der frühen Studien- / bzw.

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Medikationsabbrüche unterscheiden.</p> <p>2. <u>Analysen zum kurzzeitigen Effekt auf den St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)</u></p> <p>Bei diesen zusätzlichen Analysen wurde untersucht, ob nach der Randomisierung ein unmittelbarer negativer Effekt auf den Lebensqualitäts-Endpunkt SGRQ in der LAMA/LABA-Gruppe festzustellen ist. SGRQ-Messungen waren für folgende Zeitpunkte vorgesehen: Randomisierung (Baseline), 4 Wochen nach Randomisierung, 28 Wochen nach Randomisierung, 52 Wochen nach Randomisierung, beim vorzeitigen Absetzen der Studienmedikation.</p> <p>Die Auswertung des SGRQ erfolgte über den Gesamtscore. Der Gesamtscore kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Je höher der Gesamtscore, desto größer ist die Beeinträchtigung.</p> <p>Für die hier relevante Fragestellung werden die Zeitpunkte „Baseline“ und „4 Wochen nach Randomisierung“ herangezogen.</p>	

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																	
<p>Tabelle 2: SGRQ Total Score: Baseline / Woche 4</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>CTT116855 (IMPACT) ICS-LABA- Population</th> <th>FF/UMEC/VI N=1220</th> <th>FF/VI N=1177</th> <th>UMEC/VI N=576</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>n - Baseline</td> <td>1211</td> <td>1165</td> <td>573</td> </tr> <tr> <td>Mean (SD) - Baseline</td> <td>50,4 (17,54)</td> <td>50,7 (17,22)</td> <td>49,0 (17,67)</td> </tr> <tr> <td>n – Woche 4</td> <td>1178</td> <td>1123</td> <td>542</td> </tr> <tr> <td>LS Mean* (SE) – Woche 4</td> <td>45,9 (0,32)</td> <td>47,9 (0,33)</td> <td>47,5 (0,47)</td> </tr> <tr> <td>95% KI (LS Mean – Woche 4)</td> <td>(45,3; 46,6)</td> <td>(47,2; 48,5)</td> <td>(46,6; 48,4)</td> </tr> <tr> <td>LS Mean* Veränderung Woche 4 zu Baseline (SE)</td> <td>-4,2 (0,32)</td> <td>-2,2 (0,33)</td> <td>-2,6 (0,47)</td> </tr> <tr> <td>95% KI (LS Mean Veränderung Woche 4 zu Baseline)</td> <td>(-4,8; -3,5)</td> <td>(-2,9; -1,6)</td> <td>(-3,5; -1,7)</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Modell mit wiederholten Messungen und folgenden Kovariablen: Behandlungsgruppe, Raucherstatus (Screening), geographische Region, Visite, Baseline, Interaktionen: Baseline * Visite, Behandlungsgruppe * Visite</p> <p>Quellen: Tabelle 3.149, M4A_CTT116855_Izusatzanalysen_GVD.pdf (¹³GSK, 2018) Tabelle 2.030 CTT116855 GVD Additional GVD outputs 18Jun2018.pdf (¹²GSK, 2018)</p>				CTT116855 (IMPACT) ICS-LABA- Population	FF/UMEC/VI N=1220	FF/VI N=1177	UMEC/VI N=576	n - Baseline	1211	1165	573	Mean (SD) - Baseline	50,4 (17,54)	50,7 (17,22)	49,0 (17,67)	n – Woche 4	1178	1123	542	LS Mean* (SE) – Woche 4	45,9 (0,32)	47,9 (0,33)	47,5 (0,47)	95% KI (LS Mean – Woche 4)	(45,3; 46,6)	(47,2; 48,5)	(46,6; 48,4)	LS Mean* Veränderung Woche 4 zu Baseline (SE)	-4,2 (0,32)	-2,2 (0,33)	-2,6 (0,47)	95% KI (LS Mean Veränderung Woche 4 zu Baseline)	(-4,8; -3,5)	(-2,9; -1,6)	(-3,5; -1,7)
CTT116855 (IMPACT) ICS-LABA- Population	FF/UMEC/VI N=1220	FF/VI N=1177	UMEC/VI N=576																																
n - Baseline	1211	1165	573																																
Mean (SD) - Baseline	50,4 (17,54)	50,7 (17,22)	49,0 (17,67)																																
n – Woche 4	1178	1123	542																																
LS Mean* (SE) – Woche 4	45,9 (0,32)	47,9 (0,33)	47,5 (0,47)																																
95% KI (LS Mean – Woche 4)	(45,3; 46,6)	(47,2; 48,5)	(46,6; 48,4)																																
LS Mean* Veränderung Woche 4 zu Baseline (SE)	-4,2 (0,32)	-2,2 (0,33)	-2,6 (0,47)																																
95% KI (LS Mean Veränderung Woche 4 zu Baseline)	(-4,8; -3,5)	(-2,9; -1,6)	(-3,5; -1,7)																																

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Diese zusätzlichen Analysen zeigen, dass sich die Lebensqualität in allen 3 Behandlungsgruppen bereits nach 4 Wochen verbessert, da sich der SGRQ Score verringert. Zudem zeigen sich keine relevanten Unterschiede zu Woche 4 bei den Patienten, deren ICS abgesetzt wurde (UMEC/VI) im Vergleich zu den Patienten, deren ICS beibehalten wurde (FF/VI). Durch das Absetzen des ICS ist somit keine Verschlechterung der Lebensqualität festzustellen. Weiterführende Analysen finden sich im Anhang zu dieser Stellungnahme (siehe Tabelle 2.031 CTT116855 GVD Additional GVD outputs 18Jun2018.pdf (¹²GSK, 2018)).</p> <p>3. <u>Analysen zum kurzzeitigen Effekt auf den COPD Assessment Test (CAT)</u></p> <p>Bei diesen zusätzlichen Analysen wird untersucht, ob nach der Randomisierung ein unmittelbarer negativer Effekt auf den Endpunkt CAT in der LAMA/LABA-Gruppe festzustellen ist. CAT-Messungen waren für folgende Zeitpunkte vorgesehen: Randomisierung (Baseline), 4 Wochen nach Randomisierung, 28 Wochen nach Randomisierung, 52 Wochen nach Randomisierung, beim vorzeitigen Absetzen der</p>	

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																	
<p>Studienmedikation.</p> <p>Für die hier relevante Fragestellung werden die Zeitpunkte „Baseline“ und „4 Wochen nach Randomisierung“ herangezogen.</p> <p>Tabelle 3: CAT an Baseline und zu Woche 4</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>CTT116855 (IMPACT) ICS-LABA-Population</th> <th>FF/UMEC/VI N=1220</th> <th>FF/VI N=1177</th> <th>UMEC/VI N=576</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>n - Baseline</td> <td>1201</td> <td>1156</td> <td>569</td> </tr> <tr> <td>Mean (SD) - Baseline</td> <td>18,0 (7,04)</td> <td>18,4 (6,69)</td> <td>17,5 (7,02)</td> </tr> <tr> <td>n – Woche 4</td> <td>1152</td> <td>1106</td> <td>530</td> </tr> <tr> <td>LS Mean* (SE) – Woche 4</td> <td>16,6 (0,15)</td> <td>17,0 (0,15)</td> <td>17,3 (0,22)</td> </tr> <tr> <td>95% KI (LS Mean – Woche 4)</td> <td>(16,3; 16,9)</td> <td>(16,7; 17,3)</td> <td>(16,8; 17,7)</td> </tr> <tr> <td>LS Mean* Veränderung Woche 4 zu Baseline (SE)</td> <td>-1,5 (0,15)</td> <td>-1,1 (0,15)</td> <td>-0,8 (0,22)</td> </tr> <tr> <td>95% KI (LS Mean Veränderung Woche 4 zu Baseline)</td> <td>(-1,8; -1,2)</td> <td>(-1,4; -0,8)</td> <td>(-1,2; -0,3)</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Modell mit wiederholten Messungen und folgenden Kovariablen: Behandlungsgruppe, Raucherstatus (Screening), geographische Region, Visite, Baseline, Interaktionen: Baseline * Visite, Behandlungsgruppe *</p>				CTT116855 (IMPACT) ICS-LABA-Population	FF/UMEC/VI N=1220	FF/VI N=1177	UMEC/VI N=576	n - Baseline	1201	1156	569	Mean (SD) - Baseline	18,0 (7,04)	18,4 (6,69)	17,5 (7,02)	n – Woche 4	1152	1106	530	LS Mean* (SE) – Woche 4	16,6 (0,15)	17,0 (0,15)	17,3 (0,22)	95% KI (LS Mean – Woche 4)	(16,3; 16,9)	(16,7; 17,3)	(16,8; 17,7)	LS Mean* Veränderung Woche 4 zu Baseline (SE)	-1,5 (0,15)	-1,1 (0,15)	-0,8 (0,22)	95% KI (LS Mean Veränderung Woche 4 zu Baseline)	(-1,8; -1,2)	(-1,4; -0,8)	(-1,2; -0,3)
CTT116855 (IMPACT) ICS-LABA-Population	FF/UMEC/VI N=1220	FF/VI N=1177	UMEC/VI N=576																																
n - Baseline	1201	1156	569																																
Mean (SD) - Baseline	18,0 (7,04)	18,4 (6,69)	17,5 (7,02)																																
n – Woche 4	1152	1106	530																																
LS Mean* (SE) – Woche 4	16,6 (0,15)	17,0 (0,15)	17,3 (0,22)																																
95% KI (LS Mean – Woche 4)	(16,3; 16,9)	(16,7; 17,3)	(16,8; 17,7)																																
LS Mean* Veränderung Woche 4 zu Baseline (SE)	-1,5 (0,15)	-1,1 (0,15)	-0,8 (0,22)																																
95% KI (LS Mean Veränderung Woche 4 zu Baseline)	(-1,8; -1,2)	(-1,4; -0,8)	(-1,2; -0,3)																																

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p data-bbox="163 370 235 391">Visite</p> <p data-bbox="163 406 235 427">Quellen:</p> <p data-bbox="163 427 784 448">Tabelle 3.166, M4A_CTT116855_!Zusatzanalysen_GVD.pdf (¹³GSK, 2018)</p> <p data-bbox="163 448 873 469">Tabelle 2.032 CTT116855 GVD Additional GVD outputs 18Jun2018.pdf (¹²GSK, 2018)</p> <p data-bbox="147 596 1077 1010">Diese zusätzlichen Analysen zeigen, dass sich der CAT in allen 3 Behandlungsgruppen bereits nach 4 Wochen verbessert. Zudem zeigen sich keine relevanten Unterschiede zu Woche 4 bei den Patienten, deren ICS abgesetzt wurde (UMEC/VI) im Vergleich zu den Patienten, deren ICS beibehalten wurde (FF/VI). Durch das Absetzen des ICS ist somit keine Verschlechterung des Endpunktes CAT festzustellen. Weiterführende Analysen finden sich im Anhang zu dieser Stellungnahme (siehe Tabelle 2.033 CTT116855 GVD Additional GVD outputs 18Jun2018.pdf (¹²GSK, 2018)).</p> <p data-bbox="147 1094 1077 1169">4. <u>Ausschluss der Exazerbationen unmittelbar nach Randomisierung</u></p> <p data-bbox="147 1197 1077 1393">Bei dieser neu durchgeführten Analyse wurde untersucht, welchen Einfluss die frühen Exazerbationen auf den primären Endpunkt der IMPACT-Studie („jährliche Rate an moderaten/schweren Exazerbationen“) haben. Dazu wurden nur die Exazerbationen berücksichtigt, die mindestens 28 Tage nach</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
<p>der Randomisierung auftraten. In diese Analyse wurden nur solche Patienten aufgenommen, die mindestens einen Tag nach Tag 28 dem Risiko einer moderaten/schweren Exazerbation ausgesetzt waren, d.h. Patienten, die vor Tag 28 die Studie abgebrochen haben, wurden ausgeschlossen. Für die ITT-Population zeigt sich für diese Analyse folgendes:</p>			
<p>Tabelle 4: moderate oder schwere COPD Exazerbationen ohne frühe Exazerbationen – ITT-Population</p>			
<p>CTT116855 (IMPACT) ITT-Population Moderate oder schwere COPD Exazerbationen Ausschluss der Exazerbationen bis Tag 28 nach Randomisierung</p>	FF/UMEC/VI	FF/VI	UMEC/VI
N [1]	4040	3911	1944
Rate	0,88	1,00	1,09
Vergleich zu FF/UMEC/VI	Rate Ratio (95% KI)	0,88 (0,82; 0,94)	0,81 (0,74; 0,87)
	p-Wert	< 0,001	< 0,001
statistische Methodik	<p>GLM (Negativ-Binomial) mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, Geschlecht, Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable), Raucherstatus, geographische Region und FEV₁ % Sollwert (Post-Bronchodilatator) an Tag 1</p> <p>[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen</p>		

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																															
<p>Quelle: CTT116855 Mod_Sev Exac excl first 4 weeks analysis output 21May2018 (Tabelle 102.054) (14GSK, 2018)</p> <p>Im Vergleich dazu sind die entsprechenden Analysen ohne Ausschluss der frühen Exazerbationen dargestellt:</p> <p>Tabelle 5: moderate oder schwere COPD Exazerbationen – ITT-Population</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">CTT116855 (IMPACT) ITT-Population Moderate oder schwere COPD Exazerbationen Alle Exazerbationen</th> <th>FF/UMEC/VI</th> <th>FF/VI</th> <th>UMEC/VI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">N [1]</td> <td>4145</td> <td>4133</td> <td>2069</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Rate</td> <td>0,91</td> <td>1,07</td> <td>1,21</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Vergleich zu FF/UMEC/VI</td> <td>Rate Ratio (95% KI)</td> <td></td> <td>0,85 (0,80; 0,90)</td> <td>0,75 (0,70; 0,81)</td> </tr> <tr> <td>p-Wert</td> <td></td> <td>< 0,001</td> <td><0,001</td> </tr> <tr> <td colspan="2">statistische Methodik</td> <td colspan="3">GLM (Negativ-Binomial) mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, Geschlecht, Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable), Raucherstatus, geographische Region und FEV₁ % Sollwert (Post-Bronchodilatator) an Tag 1 [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt im GLM</td> </tr> </tbody> </table>		CTT116855 (IMPACT) ITT-Population Moderate oder schwere COPD Exazerbationen Alle Exazerbationen		FF/UMEC/VI	FF/VI	UMEC/VI	N [1]		4145	4133	2069	Rate		0,91	1,07	1,21	Vergleich zu FF/UMEC/VI	Rate Ratio (95% KI)		0,85 (0,80; 0,90)	0,75 (0,70; 0,81)	p-Wert		< 0,001	<0,001	statistische Methodik		GLM (Negativ-Binomial) mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, Geschlecht, Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable), Raucherstatus, geographische Region und FEV ₁ % Sollwert (Post-Bronchodilatator) an Tag 1 [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt im GLM					
CTT116855 (IMPACT) ITT-Population Moderate oder schwere COPD Exazerbationen Alle Exazerbationen		FF/UMEC/VI	FF/VI	UMEC/VI																													
N [1]		4145	4133	2069																													
Rate		0,91	1,07	1,21																													
Vergleich zu FF/UMEC/VI	Rate Ratio (95% KI)		0,85 (0,80; 0,90)	0,75 (0,70; 0,81)																													
	p-Wert		< 0,001	<0,001																													
statistische Methodik		GLM (Negativ-Binomial) mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, Geschlecht, Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable), Raucherstatus, geographische Region und FEV ₁ % Sollwert (Post-Bronchodilatator) an Tag 1 [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt im GLM																															

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p data-bbox="159 373 1081 403">Quelle: M4A_CTT116855_!Study-report (Tabelle 2.004) (¹¹GSK, 2018)</p> <p data-bbox="147 426 1081 539">Somit zeigt sich, dass der Ausschluss der frühen Exazerbationen zu keiner relevanten Veränderung des Therapieeffektes von FF/UMEC/VI führt.</p> <p data-bbox="147 568 1081 770">Der auf Basis dieses patientenrelevanten Endpunktes abgeleitete Zusatznutzen ist robust bezüglich der Exklusion von frühen Exazerbationen. Die Analysen stützen somit nicht die vom IQWiG aufgestellte Hypothese („<i>Das abrupte Absetzen von ICS kann wiederum Exazerbationen begünstigen</i>“).</p> <p data-bbox="147 855 1081 968">Ein entsprechendes Bild zeigt sich für die innerhalb des Dossiers zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogene ICS/LABA-Subpopulation:</p>	

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																								
<p>Tabelle 6: moderate oder schwere COPD Exazerbationen ohne frühe Exazerbationen – ICS+LABA-Population</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">CTT116855 (IMPACT) ICS+LABA-Population</th> <th>FF/UMEC/VI</th> <th>UMEC/VI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">Moderate oder schwere COPD Exazerbationen</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="2">Ausschluss der Exazerbationen bis Tag 28 nach Randomisierung</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="2">N [1]</td> <td>1200</td> <td>547</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Rate</td> <td>0,68</td> <td>0,84</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Vergleich zu FF/UMEC/VI</td> <td>Rate Ratio (95% KI)</td> <td></td> <td>0,81 (0,69; 0,95)</td> </tr> <tr> <td>p-Wert</td> <td></td> <td>0,010</td> </tr> <tr> <td colspan="2">statistische Methodik</td> <td colspan="2">GLM (Negativ-Binomial) mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, Geschlecht, Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable), Raucherstatus, geographische Region und FEV₁ % Sollwert (Post-Bronchodilatator) an Tag 1</td> </tr> <tr> <td colspan="2"></td> <td colspan="2">[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt im GLM</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Quelle: CTT116855 GVD Additional GVD outputs 18Jun2018 (Tabelle 2.034) (¹²GSK, 2018)</td> </tr> </tbody> </table>				CTT116855 (IMPACT) ICS+LABA-Population		FF/UMEC/VI	UMEC/VI	Moderate oder schwere COPD Exazerbationen				Ausschluss der Exazerbationen bis Tag 28 nach Randomisierung				N [1]		1200	547	Rate		0,68	0,84	Vergleich zu FF/UMEC/VI	Rate Ratio (95% KI)		0,81 (0,69; 0,95)	p-Wert		0,010	statistische Methodik		GLM (Negativ-Binomial) mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, Geschlecht, Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable), Raucherstatus, geographische Region und FEV ₁ % Sollwert (Post-Bronchodilatator) an Tag 1				[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt im GLM		Quelle: CTT116855 GVD Additional GVD outputs 18Jun2018 (Tabelle 2.034) (¹² GSK, 2018)			
CTT116855 (IMPACT) ICS+LABA-Population		FF/UMEC/VI	UMEC/VI																																							
Moderate oder schwere COPD Exazerbationen																																										
Ausschluss der Exazerbationen bis Tag 28 nach Randomisierung																																										
N [1]		1200	547																																							
Rate		0,68	0,84																																							
Vergleich zu FF/UMEC/VI	Rate Ratio (95% KI)		0,81 (0,69; 0,95)																																							
	p-Wert		0,010																																							
statistische Methodik		GLM (Negativ-Binomial) mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, Geschlecht, Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable), Raucherstatus, geographische Region und FEV ₁ % Sollwert (Post-Bronchodilatator) an Tag 1																																								
		[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt im GLM																																								
Quelle: CTT116855 GVD Additional GVD outputs 18Jun2018 (Tabelle 2.034) (¹² GSK, 2018)																																										

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																												
<p>Tabelle 7: moderate oder schwere COPD Exazerbationen – ICS+LABA-Population</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">CTT116855 (IMPACT) ICS+LABA-Population Moderate oder schwere COPD Exazerbationen Alle Exazerbationen</th> <th>FF/UMEC/VI</th> <th>UMEC/VI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">N [1]</td> <td>1217</td> <td>576</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Rate</td> <td>0,71</td> <td>0,93</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Vergleich zu FF/UMEC/VI</td> <td>Rate Ratio (95% KI)</td> <td></td> <td>0,76 (0,65; 0,89)</td> </tr> <tr> <td>p-Wert</td> <td></td> <td>< 0,001</td> </tr> <tr> <td colspan="2">statistische Methodik</td> <td colspan="2">GLM (Negativ-Binomial) mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, Geschlecht, Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable), Raucherstatus, geographische Region und FEV₁ % Sollwert (Post- Bronchodilatator) an Tag 1 [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt im GLM</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Quelle: IMPACT_GVD_Zusatzanalysen (Tabelle 3.071) (13GSK, 2018)</td> </tr> </tbody> </table> <p>In beiden untersuchten Populationen zeigt sich das konsistente Bild, dass der Ausschluss der frühen Exazerbationen zu keiner relevanten Veränderung des Therapieeffektes von FF/UMEC/VI führt.</p>				CTT116855 (IMPACT) ICS+LABA-Population Moderate oder schwere COPD Exazerbationen Alle Exazerbationen		FF/UMEC/VI	UMEC/VI	N [1]		1217	576	Rate		0,71	0,93	Vergleich zu FF/UMEC/VI	Rate Ratio (95% KI)		0,76 (0,65; 0,89)	p-Wert		< 0,001	statistische Methodik		GLM (Negativ-Binomial) mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, Geschlecht, Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable), Raucherstatus, geographische Region und FEV ₁ % Sollwert (Post- Bronchodilatator) an Tag 1 [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt im GLM		Quelle: IMPACT_GVD_Zusatzanalysen (Tabelle 3.071) (13GSK, 2018)			
CTT116855 (IMPACT) ICS+LABA-Population Moderate oder schwere COPD Exazerbationen Alle Exazerbationen		FF/UMEC/VI	UMEC/VI																											
N [1]		1217	576																											
Rate		0,71	0,93																											
Vergleich zu FF/UMEC/VI	Rate Ratio (95% KI)		0,76 (0,65; 0,89)																											
	p-Wert		< 0,001																											
statistische Methodik		GLM (Negativ-Binomial) mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, Geschlecht, Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable), Raucherstatus, geographische Region und FEV ₁ % Sollwert (Post- Bronchodilatator) an Tag 1 [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt im GLM																												
Quelle: IMPACT_GVD_Zusatzanalysen (Tabelle 3.071) (13GSK, 2018)																														

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unabhängig von der dargestellten Argumentation hat sich GSK auch zur geplanten Indikationserweiterung von FF/UMEC/VI vom G-BA beraten lassen (G-BA Beratungsanforderung 2018-8-025 (¹⁵GSK, 2018)). Basierend auf dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse sieht der G-BA eine ICS-Therapie in der Indikation COPD nach unserem Kenntnisstand als „nachrangige Therapieoption“ an (G-BA Finale Niederschrift Beratungsanforderung FF/UMEC/VI (¹⁶G-BA, 2018)), was ebenfalls die Möglichkeit der Therapieoptimierung von ICS/LABA-behandelten Patienten auf LABA/LAMA stützt.</p> <p>Zusammenfassend sieht GSK die aktuelle ZVT durch die pivotale IMPACT-Studie als umgesetzt an. Sowohl die vorhandene medizinische Evidenz, aktuell gültige Behandlungsempfehlungen und die derzeitige uns vorliegende Auffassung des G-BA zum Stellenwert von ICS in der Behandlung von COPD, als auch die hier gezeigten Zusatzauswertungen, die keine Hinweise auf negative Effekte eines „abrupten Absetzens“ von ICS geben, unterstützen die Ansicht, dass eine Therapieoptimierung von ICS/LABA-vorbehandelten Patienten mit LAMA/LABA eine adäquate Therapieumstellung darstellt. Aus Sicht von GSK ist die IMPACT-Studie daher für die Nutzenbewertung von FF/UMEC/VI heranzuziehen.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Stellenwert der Studie 200812 für die Ableitung eines Zusatznutzens von FF/UMEC/VI</u></p> <p>Das IQWiG zieht zur Ableitung des Zusatznutzens in seiner Bewertung lediglich die im Dossier dargestellte Teilpopulation der Nicht-Unterlegenheitsstudie 200812 heran.</p> <p>IQWiG-Bericht Seite 4: <i>„Studienpool: Die Studie 200812 ist geeignet, anhand einer Teilpopulation Aussagen zum Zusatznutzen von FF/UMEC/VI abzuleiten.“</i></p> <p>Bezüglich der Umsetzung der ZVT in dieser Studie stellt das IQWiG auf Seite 18 folgendes fest: <i>„In der Studie 200812 wurde die fixe mit der freien Dreifachkombination aus FF, UMEC und VI verglichen. Dieser Vergleich ist auf Basis der Formulierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich.“</i></p> <p>GSK möchte die Gelegenheit nutzen, den Stellenwert der Studie 200812 für die Ableitung eines Zusatznutzens von FF/UMEC/VI im Vergleich zur ZVT näher zu beleuchten: Die Studie 200812 war darauf angelegt, die Nicht-Unterlegenheit der fixen Dreifachkombination (FF/UMEC/VI) mit der offenen</p>	<p>Ausführungen zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie siehe vorherige Antwort zur Stellungnahme ab Seite 40ff .</p> <p><i>Zur Studie 200812</i></p> <p>In der Studie 200812 erfolgte 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.</p> <p>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.</p> <p>Zusammengenommen wurde sowohl in der Studie IMPACT als auch in der Studie 200812 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</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dreifachkombination (FF/VI + UMEC) zu vergleichen. Dabei kamen in beiden Behandlungsarmen die gleichen Wirkstoffkomponenten (FF bzw. UMEC bzw. VI) zum Einsatz (¹⁷Bremner, et al., 2018).</p> <p>Die Wirkstoffkombinationen (FF/UMEC/VI bzw. FF/VI + UMEC) wurden dabei mit dem gleichen Inhalationsgerät (Ellipta) appliziert. Um den Doppel-Blindcharakter der Studie zu gewährleisten, erfolgte in beiden Studienarmen die 1 x tägliche Medikamentengabe mit <u>zwei</u> Inhalationsgeräten. In der FF/UMEC/VI-Gruppe kam somit ein mit Placebo gefülltes Inhalationsgerät zum Einsatz.</p> <p>Die Studie war auf den primären Endpunkt „Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁) nach 24 Wochen“ gepowert. Die Studie konnte zeigen, dass eine Nicht-Unterlegenheit zwischen der fixen und der offenen Dreifachkombination bezüglich des primären Endpunktes vorliegt, da die untere Grenze des entsprechenden Konfidenzintervalls oberhalb der präspezifizierten Nicht-Unterlegenheitsgrenze von -50ml lag.</p> <p>Im Rahmen der Studie wurden weitere patientenrelevante Endpunkte betrachtet, die allesamt im Nutzendossier dargestellt wurden.</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>GSK hat sich bei der Einreichung des Dossiers bewusst für die transparente und vollständige Darstellung dieser Evidenz entschieden, da die dort verwendete Kontrolltherapie (FF/VI + UMEC) formell die Vorgaben der ZVT erfüllt. Allerdings werden in beiden Studienarmen die gleichen Wirkstoffkomponenten (FF bzw. UMEC bzw. VI) verwendet und in je zwei Inhalatoren verabreicht, so dass die Ableitung eines Zusatznutzens von FF/UMEC/VI mit diesem Design nicht geplant und auch nicht zu erwarten ist. Mögliche Vorteile einer fixen Dreifachkombination auf patientenrelevante Endpunkte, die beispielsweise aus einer verbesserten Adhärenz bei der Verwendung eines anstelle mehrerer Inhalatoren resultieren könnten, können mit dem Design der vorliegenden Studie nicht gezeigt werden und würden ein unverbildetes Studiendesign erfordern.</p> <p>In der Zwischenzeit hat sich GSK zur geplanten Indikationserweiterung von FF/UMEC/VI, wie oben erwähnt, vom G-BA beraten lassen. In diesem Zusammenhang wurde vom G-BA folgende Bewertung zur Studie 200812 vorgenommen:</p> <p><i>„Es ist fraglich, welche Fragestellung die Studie 200812 im Rahmen der Nutzenbewertung beantworten soll. Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene LABA – LAMA Therapie angesprochen haben, werden entweder auf die fixe oder freie Kombination von FF/UMEC/VI</i></p>	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>randomisiert. Die Studie erscheint zum Nachweis eines Zusatznutzens der Kombination FF/UMEC/VI gegenüber bereits vorhandenen Therapieoptionen aus der zVT nicht geeignet.“</i> (Quelle: G-BA Finale Niederschrift Beratungsanforderung FF/UMEC/VI 2018 (¹⁶G-BA, 2018))</p> <p>GSK schließt sich der Sichtweise des G-BA an und betrachtet die Studie 200812 als ungeeignet für den Nachweis des Zusatznutzens von FF/UMEC/VI.</p> <p>Aus diesem Grund bezieht sich die in dieser Stellungnahme im Folgenden zusätzlich dargestellte Evidenz ausschließlich auf die IMPACT-Studie.</p>	
<p><u>Umsetzung der ZVT im Sinne einer patientenindividuellen Therapieoptimierung</u></p> <p>In der Bewertung des Dossiers stellt das IQWiG bezüglich der Umsetzung einer „patientenindividuellen Therapieoptimierung“, wie als ZVT definiert, folgendes fest:</p> <p>IQWiG-Bericht Seite 13 zur IMPACT-Studie:</p> <p><i>„Weiterhin ist zumindest unklar, ob im Vergleichsarm UMEC/VI der Studie IMPACT mit der Festlegung der Therapie auf bestimmte Wirkstoffe aus</i></p>	<p>Ausführungen zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie siehe vorherige Antwort zur Stellungnahme ab Seite 40ff .</p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>den Substanzklassen LABA und LAMA eine patientenindividuelle Therapieoptimierung als uneingeschränkt umgesetzt angesehen werden kann, da eine patientenindividuelle Therapieoptimierung mit LABA und LAMA grundsätzlich alle Wirkstoffe der genannten Substanzklassen umfasst. In der Studie IMPACT beschränkte sich der Einsatz von LABA und LAMA auf VI bzw. UMEC. Zudem ist grundsätzlich auch der Wechsel von einer Substanz innerhalb einer Wirkstoffklasse im Verlauf einer Studie, beispielsweise aufgrund von Unverträglichkeiten oder Problemen bei der Anwendung verschiedener Inhalationssysteme als mögliche Optimierung der Therapie zu verstehen. Da die Studie IMPACT allerdings aus einem anderen Grund ausgeschlossen wird, bleibt diese Einschränkung ohne weitere Konsequenz.“</i></p> <p>IQWiG-Bericht Seite 18 zur Studie 200812:</p> <p><i>„In der Studie 200812 wurde die fixe mit der freien Dreifachkombination aus FF, UMEC und VI verglichen. Dieser Vergleich ist auf Basis der Formulierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich. Es ist allerdings anzumerken, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie mit der Festlegung auf bestimmte Wirkstoffe aus den Substanzklassen LABA, LAMA und ICS nicht als uneingeschränkt umgesetzt anzusehen ist. Es ist unklar, ob die eingesetzten Wirkstoffe FF, UMEC und VI für alle Patientinnen und Patienten die patientenindividuelle Therapieoptimierung darstellte. Eine patientenindividuelle Therapieoptimierung mit LABA, LAMA und ggf. ICS umfasst grundsätzlich alle Wirkstoffe der genannten Substanzklassen. Zudem ist grundsätzlich auch der Wechsel von einer Substanz innerhalb einer Wirkstoffklasse im Verlauf einer Studie, beispielsweise aufgrund von Unverträglichkeiten oder Problemen bei der</i></p>	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Anwendung verschiedener Inhalationssysteme als mögliche Optimierung der Therapie zu verstehen. Daher ist eine Aussage zum Zusatznutzen von FF/UMEC/VI nur gegenüber der verwendeten Wirkstoffkombination FF/VI + UMEC möglich.“</i></p> <p>Neben der korrekten Umsetzung der ZVT hinsichtlich der randomisierten Wirkstoffklassen in den Studien IMPACT und 200812 ist GSK der Auffassung, dass die in den Protokollen der verwendeten Studien genannten Begleitmedikationen und nicht-medikamentösen Therapien eine patientenindividuelle Therapieoptimierung nach Maßgabe des Arztes auch im Rahmen einer randomisierten kontrollierten doppelblinden Studie ermöglichen und somit diese Vorgabe aus der ZVT Bestimmung als erfüllt anzusehen ist.</p> <p>Die Randomisierung von ICS/LABA-vorbehandelten Patienten zu einer LAMA/LABA- bzw. ICS/LABA + LAMA-Kombination stellt eine Therapieoptimierung dar, da eine Veränderung einer unzureichenden Therapie (ICS/LABA) vorgenommen wurde, indem eine andere Wirkstoffklasse ausgewählt wurde. Die Vortherapie aus ICS/LABA kann deshalb als unzureichend angesehen werden, da die Patienten zu Beginn der Studie laut Einschlusskriterien noch Symptome (einschließlich Exazerbationen) aufweisen mussten.</p>	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nach Maßgabe des Arztes standen für alle randomisierten Patienten im weiteren Studienverlauf die gängigen patientenindividuellen Eskalationsstrategien/Medikationen zur Verfügung, bis hin zum Ausschluss aus der Studie aufgrund von Unwirksamkeit oder Nebenwirkungen.</p> <p>GSK ist der Auffassung, dass die im Studienprotokoll angeführten Substanzen oder nicht-medikamentösen Therapien (wie im Dossier dargestellt (Modul 3, Seite 20f.)), welche im Studienzeitraum erlaubt waren, eine patientenindividuelle Therapieoptimierung nach Maßgabe des Arztes ermöglichten, soweit dies im Rahmen einer randomisierten, kontrollierten klinischen Studie umsetzbar ist.</p> <p>Eine weitergehende, bzw. vollständige patientenindividuelle Therapieentscheidung ist im Rahmen randomisierter und doppelblinder klinischer Studien nicht umsetzbar.</p>	
<p><u>Mortalitätsdaten in der IMPACT-Studie</u></p> <p>Das IQWiG stellt in seiner Dossierbewertung auf S.48/49 folgendes fest:</p> <p><i>„Obgleich die Studie IMPACT aus den in Abschnitt 2.3.1 beschriebenen Gründen für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant ist, ist zur Mortalität Folgendes anzumerken: im FF/UMEC/VI-Arm übersteigt die</i></p>	<p><i>In den beiden Studien IMPACT und 200812 wurde 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. Die Ergebnisse wurden in den Tragenden Gründen ergänzend dargestellt.</i></p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Anzahl der tödlichen SUEs unter Therapie (21 Ereignisse) die der aufgetretenen Todesfälle jeglicher Ursache (16 Ereignisse) und bei Betrachtung der tödlichen SUEs unter Therapie ist der Unterschied in den Behandlungsgruppen nicht statistisch signifikant (siehe Tabelle 27). Der pU adressiert die vorliegenden Diskrepanzen zwischen der Anzahl der tödlichen SUEs und den Todesfällen jeglicher Ursache nicht. Diese Diskrepanzen bestehen auch in der Gesamtpopulation der Studie. Aus den Studienunterlagen geht nicht hervor, worauf die numerischen Unterschiede basieren. Insgesamt ist der in der Studie vom pU proklamierte Effekt beim Gesamtüberleben unabhängig von der Relevanz der Studie IMPACT nicht sicher interpretierbar. “</i></p> <p>Für die IMPACT-Studie liegen zwei unterschiedlich operationalisierte und vor Studienbeginn im Studienprotokoll definierte Mortalitätsendpunkte vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zeit bis zum Todesfall jeglicher Ursache bzw. - tödliche schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) während der Einnahme der Studienmedikation (On-Treatment). <p>Der Unterschied in den Ergebnissen der beiden Endpunkte ist durch deren unterschiedliche Operationalisierung begründet, die im Analyseplan der Studie (M4A_CTT116855_App-16.1.9_report analysis plan (¹⁸GSK, 2017)) und im Dossier in der jeweiligen Operationalisierung (Abschnitt 4.3.1.3.1.1.1 und 4.3.1.3.1.1.2) detailliert beschrieben worden.</p>	<p><u>Mortalität</u></p> <p>Todesfälle wurden in der Studie IMPACT über den Endpunkt „Gesamtmortalität“ und über die Erhebung von unerwünschten Ereignissen (SUE mit tödlichem Ausgang) erfasst.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Endpunkte sind wie folgt operationalisiert:</p> <p>Für die Auswertung der <u>Todesfälle jeglicher Ursache</u> ist der Zeitpunkt des Todes ausschlaggebend, um das Ereignis in die On-Treatment-Studienphase einzuordnen. Dies ist der Fall, wenn der Todesfall während der Einnahme der Studienmedikation, zwischen Start der Studienmedikation und dem Ende der Nachbeobachtungsphase (7 Tage nach letzter Gabe der Studienmedikation) eintritt.</p> <p>Im Gegensatz dazu wird ein <u>tödliches SUE</u> basierend auf dem Beginn-Datum des SUEs und nicht dem Zeitpunkt des Todes (=Ende-Datum des SUEs) der On-Treatment-Studienphase zugeordnet. Beginnt das zugrundeliegende SUE während der Einnahme der Studienmedikation, zwischen dem Start der Studienmedikation und dem Ende der Studienmedikation + 1 Tag, so wird es berücksichtigt. Bei dieser Operationalisierung wurden somit auch Todesfälle berücksichtigt, die nach der Nachbeobachtungsphase und somit mehr als 7 Tage nach letzter Gabe der Studienmedikation auftraten.</p> <p>Die beiden Operationalisierungen unterscheiden sich somit entscheidend hinsichtlich des für das jeweilige Ereignis ausschlaggebende Datums (Zeitpunkt des Todesfalls jeglicher</p>	<p>hinsichtlich des Endpunktes Mortalität.</p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ursache bzw. Beginn des tödlichen SUEs) und des berücksichtigten Beobachtungszeitraums.</p> <p>Für Todesfälle jeglicher Ursache werden alle Todesfälle, die im folgenden Zeitraum beobachtet werden, berücksichtigt: Start der Studienmedikation bis Ende der Studienmedikation + 7 Tage</p> <p>Für tödliche SUEs werden SUEs berücksichtigt, deren Anfangsdatum im folgenden Zeitraum beobachtet wird: Start der Studienmedikation bis Ende der Studienmedikation + 1 Tag</p> <p>Dies führt zu unterschiedlichen Anzahlen der Ereignisse: 32 Todesfälle jeglicher Ursache (davon 16 bei den 1220 Patienten unter FF/UMEC/VI und ebenfalls 16 bei den 576 Patienten unter UMEC/VI) und 37 tödliche SUEs (davon 21 bei den 1220 Patienten unter FF/UMEC/VI und 16 bei den 576 Patienten unter UMEC/VI). Insgesamt kam es zu 38 Todesfällen, die durch die beiden Operationalisierungen erfasst wurden.</p> <p>Die Ereignisse im Detail: 31 dieser Todesfälle (15 unter FF/UMEC/VI, 16 unter UMEC/VI) wurden bei beiden Operationalisierungen einheitlich berücksichtigt</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																					
<p>7 Todesfälle (7 unter FF/UMEC/VI, 0 unter UMEC/VI) wurden bei den beiden Operationalisierungen unterschiedlich berücksichtigt:</p> <p><u>In 6 Fällen war für den Todesfall jeglicher Ursache</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • der Zeitpunkt des zugrundeliegenden SUEs (Beginn-Datum) on-treatment • der Zeitpunkt des Todesfalls: später als 7 Tage nach letzter Einnahme der Studienmedikation <p>Somit wurden diese Ereignisse für den Endpunkt tödliches On-Treatment SUEs berücksichtigt, jedoch nicht für den Endpunkt On-Treatment Todesfall jeglicher Ursache.</p> <p>Die Ereignisse im Detail:</p> <table border="1" data-bbox="174 986 1052 1374"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Beginn des SUE</th> <th colspan="2">Todesfall</th> </tr> <tr> <th>Tage nach Start*</th> <th>Tage nach Ende*</th> <th>Tage nach Start*</th> <th>Tage nach Ende*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Fall 1</td> <td>139</td> <td>0</td> <td>158</td> <td>19</td> </tr> <tr> <td>Fall 2</td> <td>158</td> <td>1</td> <td>180</td> <td>23</td> </tr> <tr> <td>Fall 3</td> <td>176</td> <td>0</td> <td>237</td> <td>61</td> </tr> <tr> <td>Fall 4</td> <td>54</td> <td>-5</td> <td>125</td> <td>66</td> </tr> <tr> <td>Fall 5</td> <td>144</td> <td>-85</td> <td>331</td> <td>102</td> </tr> </tbody> </table>		Beginn des SUE		Todesfall		Tage nach Start*	Tage nach Ende*	Tage nach Start*	Tage nach Ende*	Fall 1	139	0	158	19	Fall 2	158	1	180	23	Fall 3	176	0	237	61	Fall 4	54	-5	125	66	Fall 5	144	-85	331	102				
		Beginn des SUE		Todesfall																																		
	Tage nach Start*	Tage nach Ende*	Tage nach Start*	Tage nach Ende*																																		
Fall 1	139	0	158	19																																		
Fall 2	158	1	180	23																																		
Fall 3	176	0	237	61																																		
Fall 4	54	-5	125	66																																		
Fall 5	144	-85	331	102																																		

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																	
Fall 6	75	-39	264	150																		
* Einnahme der Studienmedikation																						
Quelle: M4A_CTT116855_!Study-report (Abschnitt 15.1 Fallbeschreibungen) (¹¹ GSK, 2018)																						
<p>Diese 6 Todesfälle traten alle nach Absetzen der Studienmedikation FF/UMEC/VI auf. Insofern ist ein direkter Zusammenhang mit der Studienmedikation nicht gegeben.</p> <p><u>In einem Fall war für den Todesfall:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • der Zeitpunkt des zugrundeliegenden SUEs (Beginn-Datum) nicht on-treatment • der Zeitpunkt des Todesfalls lag 4 Tage nach letzter Einnahme der Studienmedikation, also on-treatment <p>Somit wurde dieses Ereignis für den Endpunkt tödliche On-Treatment SUEs nicht berücksichtigt, jedoch für den Endpunkt On-Treatment Todesfall jeglicher Ursache.</p> <p>Das Ereignis im Detail:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Beginn des SUE</th> <th colspan="2">Todesfall</th> </tr> <tr> <th>Tage nach</th> <th>Tage nach</th> <th>Tage nach</th> <th>Tage nach</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>						Beginn des SUE		Todesfall		Tage nach	Tage nach	Tage nach	Tage nach									
	Beginn des SUE		Todesfall																			
	Tage nach	Tage nach	Tage nach	Tage nach																		

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Start*	Ende*	Start*	Ende*	
Fall 1	118	4	118	4	
* Einnahme der Studienmedikation					
Quelle: M4A_CTT116855_!Study-report (Abschnitt 15.1 Fallbeschreibungen) (¹¹ GSK, 2018)					
<p>Alle beschriebenen 7 Todesfälle fanden im FF/UMEC/VI Behandlungsarm statt und erklären den Unterschied zwischen den 32 Todesfällen jeglicher Ursache und den 37 tödlichen SUEs, die während der Behandlung mit der Studienmedikation aufgetreten sind.</p> <p>Für beide Endpunkte zeigte sich eine deutliche Überlegenheit von FF/UMEC/VI im Vergleich zu UMEC/VI. Für die Zeit bis zum Todesfall jeglicher Ursache während der Behandlung mit der Studienmedikation ist dieser Unterschied signifikant (HR=0,43; 95%-CI: (0,21; 0,85)) und für die tödlichen SUEs während der Behandlung mit der Studienmedikation ergibt sich ein Relatives Risiko von RR=0,62 (95%-CI: (0,33; 1,18)).</p> <p>Der beobachtete Mortalitätseffekt in der IMPACT Studie fügt sich in die bestehende Evidenzlage ein. Zunächst verglich die im Jahr 2007 publizierte TORCH Studie, eine randomisierte</p>					

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Doppelblindstudie, Salmeterol/Fluticasonpropionat als Kombinationstherapie zweimal täglich mit Placebo, mit Salmeterol-Monotherapie oder Fluticasonpropionat-Monotherapie für eine Dauer von 3 Jahren (¹⁹Calverley, et al., 2007). Der primäre Endpunkt war der Tod jeglicher Ursache für den Vergleich zwischen der Kombinationstherapie und Placebo. Von 6.112 Patienten im Wirksamkeitskollektiv verstarben 875 innerhalb von 3 Jahren nach Beginn der Studienbehandlung. Die Gesamt-Mortalitätsrate (aller Ursachen) betrug 12,6% in der Kombinationstherapie-Gruppe und 15,2% in der Placebo-Gruppe. Das Hazard Ratio für den Tod in der Kombinationstherapie-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe betrug 0,825 (95%-Konfidenzintervall 0,681 bis 1,002; p=0,052, adjustiert um die Zwischenanalysen), entsprechend einem Unterschied von 2,6 Prozentpunkten oder einer Reduktion des Sterberisikos von 17,5%. Der primäre Endpunkt wurde nicht erreicht, das statistische Signifikanzniveau knapp verfehlt.</p> <p>Ungeachtet dessen, deutet das Ergebnis auf einen deutlich positiven Effekt der ICS/LABA-Kombinationstherapie auf die Mortalität hin. Da in der TORCH-Studie ein großer Teil der Patienten aufgrund von kardiovaskulären Faktoren verstarb, wurde eine weitere Studie initiiert, um das COPD-Patientenklientel zu identifizieren, das von einer ICS-enthaltenden Therapie in Bezug auf die Mortalität profitiert. Die</p>	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>SUMMIT-Studie hatte das Ziel zu untersuchen, ob die Überlebensrate von Patienten mit moderater COPD und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko mit einer ICS/LABA (Fluticasonfuroat/Vilanterol) Kombinationstherapie verbessert werden konnte (²⁰Vestbo, et al., 2016). Als Studiendesign wurde eine randomisierte Doppelblindstudie gewählt, in die 16.485 Patienten eingeschlossen wurden. Die Kombinationstherapie (FF/VI) wie auch die jeweiligen Monokomponenten FF und VI wurden mit Placebo verglichen. Der primäre Endpunkt war der Tod jeglicher Ursache für den Vergleich zwischen der Kombinationstherapie und Placebo. Das Hazard Ratio der Kombinationstherapie im Vergleich zu Placebo war 0,88 [95% Konfidenzintervall: 0,74 bis 1,00; p=0,137]. Es konnte eine relative Risikoreduktion um 12% erreicht werden. Auch hier wurde das statistische Signifikanzniveau verfehlt und entsprechend der primäre Endpunkt nicht erreicht. Zu berücksichtigen ist dabei, dass die Patienten in der Studie eine sehr geringe Exazerbationsrate aufwiesen.</p> <p>Demgegenüber ist die IMPACT Studie als weiterführende Evidenz zur TORCH- und SUMMIT-Studie die erste prospektive COPD Studie, die in einer geeigneten Patientenpopulation zeigen konnte, dass eine COPD-Therapie mit FF/UMEC/VI einen positiven statistisch signifikanten Effekt auf die Mortalität der Patienten zeigt. Die Unterschiede in den Mortalitätsergebnissen</p>	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>lassen sich zum einen auf die Patientenpopulation und zum anderen auf die Molekülstruktur der getesteten Substanzen zurückführen. Auch erscheint ein Zusammenhang zwischen der Rate an schweren Exazerbationen, die zur Hospitalisierung der Patienten führen, und der Sterblichkeit wahrscheinlich.</p> <p>Somit sind die beobachteten positiven Mortalitätseffekte von FF/UMEC/VI unter Therapie für die Behandlungserfolge der COPD maßgeblich und aus Sicht von GSK sicher interpretierbar.</p>	
<p><u>Studie 200812: Fehlende Subgruppendarstellung (FEV1, Raucherstatus)</u></p> <p>Das IQWiG stellt in seiner Dossierbewertung auf S.27 folgendes fest:</p> <p><i>„Die Effektmodifikatoren FEV1 zu Screening und Raucherstatus berücksichtigt der pU allerdings nicht und legt entsprechend keine Subgruppenanalysen vor. Da eigene Berechnungen auf Basis der vorliegenden Daten nicht möglich waren, ist der Einfluss dieser Effektmodifikatoren auf die Ergebnisse der Studie 200812 unklar.“</i></p> <p>Für die Studie 200812 wurden keine a-priori geplanten</p>	<p><i>In den beiden Studien IMPACT und 200812 wurde 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. Die Ergebnisse wurden in den Tragenden Gründen ergänzend dargestellt.</i></p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Subgruppenanalysen geplant oder durchgeführt.</p> <p>Folgende Subgruppenanalysen wurden für patientenrelevante Endpunkte der Studien CTT116855 (IMPACT) und 200812, sofern in der Studie erhoben, basierend auf der ITT – ICS+LABA-Population für die Nutzenbewertung zusätzlich geplant (GSK Reporting and Analysis Plans (²¹GSK, 2017;²²GSK, 2017)) und durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none">• Alter (<65 Jahre; ≥65 Jahre)• Geschlecht (Männlich; Weiblich)• Region (Europäische Union + Nord Amerika (EU+NA); Rest der Welt (ROW))• COPD Exazerbationen (<2 moderate und keine schwere COPD Exazerbation; ≥2 moderate oder ≥1 schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening) <p>Damit wurden alle geforderten Subgruppenanalysen in den geforderten Kategorien Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere bzw.-stadium und Zentrums- und Ländereffekte vorgelegt und die Vorgaben eindeutig erfüllt. Für die Kategorie „Krankheitsschwere bzw. -stadium“, wären auch noch weitere Kriterien möglich gewesen. Wir haben uns jedoch für dieses Dossier für die Exazerbationen in den letzten 12 Monaten vor Screening und gegen die vom IQWiG angeführten FEV₁ zu Screening und Raucherstatus entschieden.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ausschlaggebend für die Exazerbationshistorie war, dass Exazerbationen, anders als FEV₁ und Raucherstatus, entscheidend für die Klassifizierung der Patienten in die Vierfeldertafel nach GOLD ist. Ebenso besteht auch seit der ECLIPSE Studie die Evidenz, dass Exazerbationen in der Vergangenheit ein anerkannter Risikofaktor für weitere Exazerbationen ist und diese einen patientenrelevanten Endpunkt darstellen (²³Hurst, et al., 2010). Anders ist dies bei FEV₁ und Raucherstatus. Des Weiteren wird FEV₁ seitens des G-BA nicht als patientenrelevanter Endpunkt angesehen.</p>	
<p><u>TDI-SAC: Fehlende Subgruppenanalysen</u></p> <p>Für das mittels TDI-SAC erhobene COPD-Symptom Dyspnoe wird im Dossier eine TDI-Responderanalyse inklusive Subgruppenanalysen dargestellt. Dazu wurden verschiedene Werte des Responsekriteriums angewendet. Neben dem in der Literatur etablierten Schwellenwert von 1 (²⁴Jones, et al., 2014) (²⁵Mahler, et al., 2005)) wurde mithilfe der FULFIL-Studie ein weiteres Responsekriterium (MID=2) abgeleitet; darüber hinaus wurden für die Schwellenwerte 1,5 und 2,5 ebenfalls Responderanalysen im Dossier dargestellt.</p> <p>In seiner Bewertung stellt das IQWiG fest, dass die Ableitung der</p>	<p><i>In den beiden Studien IMPACT und 200812 wurde 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. Die Ergebnisse wurden in den Tragenden Gründen ergänzend dargestellt.</i></p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>drei Responsekriterien (2; 1,5; 2,5) nicht geeignet sei und daher die Responderanalysen nicht verwendbar seien. Anstelle der Responderanalysen zieht das IQWiG in seiner Bewertung die Ergebnisse des TDI Focal Score (als Änderung gegenüber Studienbeginn) heran und stellt in seiner Dossierbewertung auf S.27 folgendes fest:</p> <p><i>„Zum Endpunkt TDI-SAC liegen für die in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogene Veränderung des TDI Focal Scores zu Woche 24 im Vergleich zu Studienbeginn keine Subgruppenanalysen für die relevante Teilpopulation vor. Eine Beurteilung des Einflusses der genannten Effektmodifikatoren auf die Ergebnisse des TDI Focal Scores war auf Basis der vorliegenden Daten nicht möglich.“</i></p> <p>Aus Sicht von GSK waren die im Dossier dargestellten Analysen inklusive Subgruppenanalysen vollständig, da für alle vier Subgruppenkategorien (Alter, Geschlecht, Schweregrad, Länder) die in der Dossier-Vorlage geforderten Analysen für den Endpunkt TDI-SAC-Responder durchgeführt und dargestellt wurden. Dazu wurden die beiden Responsekriterien MID=1 (etablierter Schwellenwert aus der Literatur) und MID=2 (aus der FULFIL-Studie abgeleitet) angewendet.</p> <p>Auch wenn GSK die Einschätzung des IQWiG bezüglich der</p>	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ungeeignetheit der abgeleiteten Responsekriterien für den TDI-SAC nicht teilt, werden die Analysen inkl. Subgruppenanalysen für die Operationalisierung mittels des TDI Focal Score (als Änderung gegenüber Studienbeginn) im Rahmen dieser Stellungnahme für die IMPACT-Studie nachgereicht, siehe: Tabelle 2.025 bis 2.029 im Anhang CTT116855 GVD Additional GVD outputs 18Jun2018.pdf (¹²GSK, 2018).</p> <p>Diese Analysen zeigen, dass sich aufgrund dieses Endpunktes kein Zusatznutzen ableiten lässt. Bezüglich der Subgruppen gibt es keinen Hinweis auf Effektmodifikation.</p>	
<p><u>Begründung der Auswahl der Patientencharakteristika</u></p> <p>Das IQWiG stellt in seiner Dossierbewertung auf S.33 folgendes fest:</p> <p><i>„Für weitere Patientencharakteristika verweist der pU auf die Studienberichte. Die Auswahl der Patientencharakteristika begründet er nicht.“</i></p> <p>Bei den in der IMPACT Studie eingeschlossenen Patienten, handelt es sich um typische COPD-Patienten. Die Krankheit tritt in fortgeschrittenen Schweregrad zumeist um das 65. Lebensjahr</p>	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>auf. Häufig handelt es sich um männliche Patienten. Eine Untersuchung nach Ethnizitäten erfolgte, um genetische und populationsspezifische Unterschiede zu identifizieren. Eine Einteilung nach moderater bis schwerer Obstruktion sowie die Differenzierung nach der Anzahl der Exazerbationen in den letzten 12 Monaten folgt den (inter-)nationalen Empfehlungen.</p>	
<p><u>Patientencharakteristika / COPD Schweregrad</u></p> <p>Das IQWiG stellt in seiner Dossierbewertung auf S. 33 folgendes fest:</p> <p><i>„Um die relevante Teilpopulation der Studie 200812 umfassend zu beschreiben, werden in der vorliegenden Nutzenbewertung zusätzlich die Patientencharakteristika Raucherstatus, Anzahl Packungsjahre, CAT-Score zu Screening, Body-Mass-Index (BMI) sowie Dauer der COPD dargestellt. Der COPD-Schweregrad (nach GOLD) wird zudem in vom pU abweichenden Kategorien dargestellt.“</i></p> <p>Die vom IQWiG ausgewählten Patientencharakteristika sowie die ausgewählten COPD-Schweregrad-Kategorien (nach GOLD) waren auch für die IMPACT-Studie Bestandteil des eingereichten Dossiers und werden hier nochmals dargestellt:</p>	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI - ICS+LABA-Population			
Studie Charakteristika Kategorie	FF/UMEC/VI	UMEC/VI	
CTT116855 (IMPACT)	N ^a =1220	N ^a =576	
Alter [Jahre], MW (SD)	65.1 (8.35)	64.3 (8.33)	
Geschlecht [w / m], %	34 / 66	34 / 66	
Dauer der COPD [Jahre], MW (SD)	k.A.	k.A.	
Raucherstatus [Raucher / Exraucher], %	36 / 64	32 / 68	
Rauchen [Packungsjahre], MW (SD)	45.1 (27.28)	45.2(27.35)	
COPD-Schweregrad [nach GOLD], n (%)			
Grad 1 (mild; FEV1 ≥ 80 % Soll)	2 (<1)	2 (<1)	
Grad 2 (moderat; FEV1 ≥ 50 % bis < 80 % Soll)	505 (41)	237 (41)	
Grad 3 (schwer; FEV1 ≥ 30 % bis < 50 % Soll)	545 (45)	257 (45)	
Grad 4 (sehr schwer; FEV1 < 30 % Soll)	165 (14)	80 (14)	
unbekannt	3 (<1)	0	
Exazerbationen ^b , n(%)			
< 2 moderate und keine schwere	335 (27)	151 (26)	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Exazerbation			
≥ 2 moderate oder ≥ 1 schwere Exazerbation	885 (73)	425 (74)	
CAT-Score, MW (SD)	20.0(5.98)	19,4 (5,1)	20.1(5.94)
BMI [kg/m ²], MW (SD)	26.43 (6.011)	27.09 (6.148)	
Therapieabbruch, n (%)	193 (16)	130 (23)	
Studienabbruch, n (%)	k.A.	k.A.	
<p>a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten innerhalb der relevanten Teilpopulation (Vorbehandlung mit ICS + LABA) b: innerhalb der letzten 12 Monaten vor Screening BMI: Body-Mass-Index; CAT: COPD Assessment Test; COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; FEV1: expiratorische Einsekundenkapazität; FF: Fluticasonfuroat; GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; UMEC: Umeclidinium; vs.: versus; VI: Vilanterol; w: weiblich</p>			
Quelle: IMPACT_GVD_Zusatzanalysen (Tabelle 1.01, 1.03, 1.07, 1.09, 1.17) (¹³ GSK, 2018)			
<p><u>UE-Auswertungen auf SOC bzw. PT Ebene</u></p> <p>Das IQWiG stellt in seiner Dossierbewertung auf S. 43 folgendes fest:</p> <p>„Da der pU für die relevante Teilpopulation der Studie 200812 keine Auswertungen auf Ebene der System Organ Class (SOC) bzw. Preferred Term (PT) des Standardisierten Medizinischen Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) vorgelegt hat, war die</p>		<p><i>In den beiden Studien IMPACT und 200812 wurde 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. Die Ergebnisse wurden in den Tragenden Gründen ergänzend dargestellt.</i></p> <p><u>Nebenwirkungen</u> Schwere unerwünschte Ereignisse (SUE)</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Auswahl spezifischer UEs auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz nicht möglich.“</i></p> <p>Diese vom IQWiG als fehlend bemängelten Auswertungen waren nicht ins Dossier aufgenommen worden, da sie gemäß den Anforderungen der Dossiervorlage nicht verlangt sind.</p> <p>Um dem G-BA eine vollständige Bewertung der für den Zusatznutzen relevanten Studie CTT116855 (IMPACT) zu ermöglichen, werden diese Auswertungen nach MedDRA-SOC und -PT für die verschiedenen Kategorien der im Dossier dargestellten unerwünschten Ereignisse (unerwünschte Ereignisse, Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)) im Rahmen dieser Stellungnahme für die Studie CTT116855 (IMPACT) im Anhang nachgereicht (siehe CTT116855 GVD Additional GVD outputs 18Jun2018.pdf, Tabellen 3.019 -3.022 (¹²GSK, 2018)).</p>	<p>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.</p> <p><i>Abbruch wegen UE</i> Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führten, umfassten (entsprechend dem Endpunkt SUE) keine Exazerbationsereignisse.</p> <p>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).</p> <p>In der Studie 200812 zeigte sich zu Woche 24 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (1,4 % vs. 0 %).</p> <p><i>Spezifische UE</i> <i>Kardiovaskuläre Ereignisse</i> 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.</p> <p><i>Pneumonie</i> 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</p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.
<p><u>Angaben zu kardiovaskulären Ereignissen in IMPACT</u></p> <p>Auf Seite 43/44 stellt das IQWiG hinsichtlich der in der Studie 200812 gezeigten Endpunkte fest:</p> <p><i>„Das spezifische UE kardiovaskuläre Ereignisse ist grundsätzlich für die Nutzenbewertung relevant. Kardiovaskuläre Ereignisse waren in der Studie 200812 operationalisiert als Gruppe verschiedener SMQs kodiert nach MedDRA: Cardiac Arrhythmia (zusammengesetzt aus verschiedenen, vom pU als „Sub-SMQs“ bezeichneten SMQs), Herzinsuffizienz (SMQ), ischämische Herzkrankheit (SMQ), Hypertonie (SMQ), Blutungen des Zentralnervensystems und zerebrovaskuläre Zustände (SMQ). Daten zu den aufgetretenen Einzelereignissen liegen nicht vor. Es ist daher unklar, ob alle aufgetretenen Ereignisse patientenrelevant sind. Damit liegen für kardiovaskuläre Ereignisse keine verwertbaren Daten vor.“</i></p> <p>Wie im Dossier beschrieben, wurden zahlreiche unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse prospektiv im Studienprotokoll definiert, darunter auch „Kardiovaskuläre Ereignisse“. Die entsprechenden Ergebnisse für alle kardiovaskulären Ereignisse sind – für beide Studien (IMPACT und 200812) - im Kapitel 4.3.1.3.1.8.6 dargestellt. Dort findet sich</p>	<p>Siehe vorherige Antwort zur Stellungnahme.</p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
<p>auch folgender Hinweis: „Detaillierte Auswertungen aller unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse auf der Ebene der „Subgruppen“ und „Sub-SMQ“ finden sich zusätzlich in den Ergebnistabellen 5.086 und 5.087 für die Studie CTT116855 (IMPACT), sowie in den Tabellen 3.29, 3.30 und 3.31 für die Studie 200812“.</p> <p>Aus diesen Tabellen können weitere Details zu den zugrundeliegenden Ereignissen entnommen werden. Dazu liegen Informationen über die verwendeten Sub-SMQs und deren Häufigkeit vor. Folgende Ereignisse wurden für die Kategorie „kardiovaskuläre Ereignisse“ berücksichtigt (s. dazu auch Table 3 des IMPACT-CSR):</p> <p>Tabelle 9: UEs von besonderem Interesse: Operationalisierung der Kategorie „Kardiovaskuläre Ereignisse“</p> <table border="1" data-bbox="152 1125 1079 1396"> <thead> <tr> <th data-bbox="152 1125 461 1225">UE von besonderem Interesse - Kategorie</th> <th data-bbox="461 1125 770 1225">UE von besonderem Interesse - Unterkategorie</th> <th data-bbox="770 1125 1079 1225">Sub SMQ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="152 1225 461 1396" rowspan="2">Kardiovaskuläre Ereignisse</td> <td data-bbox="461 1225 770 1326">Cardiac arrhythmia</td> <td data-bbox="770 1225 1079 1326">Arrhythmia related investigations signs and symptoms (SMQ)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="461 1326 770 1396"></td> <td data-bbox="770 1326 1079 1396">Bradyarrhythmia terms, nonspecific (SMQ)</td> </tr> </tbody> </table>	UE von besonderem Interesse - Kategorie	UE von besonderem Interesse - Unterkategorie	Sub SMQ	Kardiovaskuläre Ereignisse	Cardiac arrhythmia	Arrhythmia related investigations signs and symptoms (SMQ)		Bradyarrhythmia terms, nonspecific (SMQ)	
UE von besonderem Interesse - Kategorie	UE von besonderem Interesse - Unterkategorie	Sub SMQ							
Kardiovaskuläre Ereignisse	Cardiac arrhythmia	Arrhythmia related investigations signs and symptoms (SMQ)							
		Bradyarrhythmia terms, nonspecific (SMQ)							

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																														
	<table border="1"> <tr> <td></td> <td>Conduction defects (SMQ)</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>Disorders of sinus node function (SMQ)</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>Supraventricular tachyarrhythmias (SMQ)</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>Cardiac arrhythmia terms, nonspecific (SMQ)</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>Tachyarrhythmia terms, nonspecific (SMQ)</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>Ventricular tachyarrhythmias (SMQ)</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>Cardiac failure (SMQ)</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>Ischaemic heart disease (SMQ)</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>Hypertension (SMQ)</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>Central nervous system haemorrhages and cerebrovascular conditions (SMQ)</td> <td></td> </tr> </table>		Conduction defects (SMQ)			Disorders of sinus node function (SMQ)			Supraventricular tachyarrhythmias (SMQ)			Cardiac arrhythmia terms, nonspecific (SMQ)			Tachyarrhythmia terms, nonspecific (SMQ)			Ventricular tachyarrhythmias (SMQ)			Cardiac failure (SMQ)			Ischaemic heart disease (SMQ)			Hypertension (SMQ)			Central nervous system haemorrhages and cerebrovascular conditions (SMQ)		
	Conduction defects (SMQ)																															
	Disorders of sinus node function (SMQ)																															
	Supraventricular tachyarrhythmias (SMQ)																															
	Cardiac arrhythmia terms, nonspecific (SMQ)																															
	Tachyarrhythmia terms, nonspecific (SMQ)																															
	Ventricular tachyarrhythmias (SMQ)																															
	Cardiac failure (SMQ)																															
	Ischaemic heart disease (SMQ)																															
	Hypertension (SMQ)																															
	Central nervous system haemorrhages and cerebrovascular conditions (SMQ)																															
<p>Quelle: Tabelle 3, IMPACT CSR, S.66 (¹¹GSK, 2018)</p>																																
<p>Aus Sicht von GSK liegen somit für diesen patientenrelevanten Endpunkt verwertbare Daten für die Studien 200812 und IMPACT vor.</p> <p>Weitere Details können auch den nachgereichten UE-Analysen</p>																																

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
auf SOC- und PT-Ebene entnommen werden.	
<p><u>Bewertung des indirekten Vergleichs von FF/UMEC/VI zu Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium</u></p> <p>Das IQWiG stellt in seiner Dossierbewertung fest, dass der vorgelegte adjustierte Vergleich für die Nutzenbewertung nicht geeignet sei und führt dazu im Abschnitt 2.7.2.5 drei Gründe heran.</p> <p>Auch wenn GSK dahingehend zustimmt, dass der adjustierte indirekte Vergleich methodische Limitationen aufweist, halten wir die kategorische Nicht-Berücksichtigung der entsprechenden Evidenz für nicht sachgerecht. Aus Sicht von GSK sollte die aus dem adjustierten indirekten Vergleich abgeleitete Evidenz, den Grundsätzen der EBM folgend, grundsätzlich berücksichtigt werden.</p>	<p><u>Indirekter Vergleich</u></p> <p>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 unterscheidet¹⁶, können die Gesamtpopulationen der Studien demnach nicht für einen</p>

¹⁶ 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.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																									
	<p>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.</p> <p>Insgesamt ist damit der vorlegte indirekte Vergleich für die Bewertung des Zusatznutzens der Wirkstoffkombination FF/UMEC/VI gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet.</p>																									
<p><u>Angaben zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung in Modul 3.3</u></p> <p>Auf Seite 54 hält das IQWiG hinsichtlich der in Modul 3.3 berichteten Kostenangaben Folgendes fest:</p> <p><i>„Der pU entnimmt die Preise der Lauer-Taxe mit Stand vom 01.01.2018, für FF/UMEC/VI zum 01.03.2018. Für Beclometason, Beclometason/Formoterol und Formoterol berücksichtigt der pU nicht den Festbetrag und den damit verbundenen Herstellerrabatt. Bei Beclometason und Beclometason/Formoterol liegt der Festbetrag höher als der vom pU angegebene Preis. Für Salmeterol/Fluticason berücksichtigt der pU zwar den Festbetrag, vernachlässigt aber den Herstellerrabatt. Für Indacaterol/Glycopyrronium fand zum 01.02.2018 eine Preisänderung statt, die der pU nicht berücksichtigt hat. Für Tiotropium wählt der pU mit Spiriva Respimat nicht die</i></p>	<p>Es ergeben sich folgende Kosten der Arzneimittel (Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2018):</p> <table border="1" data-bbox="1111 877 2042 1264"> <thead> <tr> <th>Bezeichnung der Therapie</th> <th>Kosten (Apothekenabgabepreis)</th> <th>Rabatt § 130 SGB V</th> <th>Rabatt § 130a SGB V</th> <th>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5">Zu bewertendes Arzneimittel</td> </tr> <tr> <td>Fluticasonfuorat/Umeclidinium/Vilanterol</td> <td>264,73 €</td> <td>1,77 €</td> <td>14,05 €</td> <td>248,91 €</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Zweckmäßige Vergleichstherapie</td> </tr> <tr> <td colspan="5">- eine patientenindividuelle Therapieoptimierung - unter Berücksichtigung der Vorthherapie - mit LABA und LAMA und ggf. ICS</td> </tr> </tbody> </table>	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 Vorthherapie - mit LABA und LAMA und ggf. ICS				
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 Vorthherapie - mit LABA und LAMA und ggf. ICS																										

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
<p><i>wirtschaftlichste Darreichungsform, diese wäre der Spiriva HandiHaler mit den entsprechenden Nachfüllpackungen.“</i></p> <p>Um die geringsten Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie darzustellen, zog GSK zur Berechnung der Kosten und des Herstellerrabattes für Beclometason, Formoterol sowie Beclometason/Formoterol den Apothekenabgabepreis (APV) heran, da dieser unterhalb des geltenden Festbetrags lag. Gemäß §130a Abs. 1 SGB V (7% Herstellerrabatt), gemäß §130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium) sowie §130a Abs. 3b SGB V (10% Herstellerrabatt, sog. Generikaabschlag) wurde der im Dossier angegebene Herstellerrabatt stets auf Basis des APV gebildet. Ebenfalls fand in der Kostenberechnung des Dossiers Berücksichtigung, dass der sog. Generikaabschlag durch eine Preissenkung oder einen Erstattungsbetrag abgelöst werden kann und wurde an diesen Stellen entsprechend als ein Rabatt von 0,00 € ausgewiesen. Dieses Vorgehen führte zu insgesamt geringeren Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie als die Berechnung des Rabattes auf Basis der Festbeträge.</p> <p>Zur Darstellung der maximalen Kostenlast der GKV, wurde den</p>	langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)				
	Salmeterol ¹⁷	80,67 €	1,77 €	5,51 €	73,39 €
	Olodaterol ¹⁷	83,67 €	1,77 €	5,75 €	76,15 €
	Formoterol ¹⁷	83,67 €	1,77 €	5,75 €	76,15 €
	Indacaterol ¹⁷ (150 µg)	56,86 €	1,77 €	3,63 €	51,46 €
	Indacaterol ¹⁷ (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 ¹⁷ 0,2 mg	65,52 €	1,77 €	4,31 €	59,44 €
	Fluticason ¹⁷ 250 µg	51,68 €	1,77 €	3,22 €	46,69 €
	Fixkombinationen				
	- aus ICS und LABA				
	Beclometason/Formoterol ¹⁸	164,64 €	1,77 €	12,15 €	150,72 €
	Budesonid/Formoterol ¹⁸ (320 µg/ 9 µg)	148,32 €	1,77 €	10,86 €	135,69 €
	Budesonid/Formoterol ¹⁸ (160 µg/ 4,5 µg)	162,16 €	1,77 €	11,96 €	148,43 €

¹⁷ Festbetrag Stufe II.

¹⁸ Festbetrag Stufe III.

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
<p>Ausführungen des IQWiG in einer erneuten Berechnung gefolgt. Dementsprechend berechnete GSK auf Basis der jeweiligen Festbeträge einen theoretischen Herstellerrabatt. Die zuvor genannte Ablösung des Herstellerrabattes durch eine Preissenkung und ähnliche Regelungen, die in einem Rabatt von 0,00 € resultieren, wurde in dieser erneuten Berechnung nicht berücksichtigt. Aus Konsistenzgründen erfolgte auch für diese die Berechnung eines theoretischen Herstellerrabattes basierend auf dem Festbetrag. Der Preissenkung von Indacaterol/Glycopyrronium sowie der günstigeren Darreichungsform von Tiotropium wurde den Anmerkungen des IQWiG entsprechend Rechnung getragen.</p> <p>In seiner Dossierbewertung stellt das IQWiG für Beclometason/Formoterol Jahrestherapiekosten in Höhe von 1052,66 € dar. Unter Berücksichtigung des auf S.54 angemerkten, fehlenden Herstellerrabatts auf Basis des Festbetrags (errechnet: 12,96 €) ergeben sich jedoch Jahrestherapiekosten in Höhe von 973,83 €. Die in der Dossierbewertung angegebenen Jahrestherapiekosten in Höhe von 1052,66 € entstehen jedoch nur, wenn ebenfalls ein fehlender Herstellerrabatt von 0,00 € herangezogen wird. Analog zum Vorgehen im Dossier müsste jedoch für</p>	Salmeterol/Fluticason ¹⁸	133,59 €	1,77 €	9,70 €	122,12 €
	Fluticason/Vilanterol ¹⁸	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 €
		Daraus ergeben sich folgende Jahrestherapiekosten: (Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte, Stand Lauer-Taxe: 15.07.2018)			
Bezeichnung der Therapie		Jahrestherapiekosten pro Patient			
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Fluticasonfuorat/Umeclidinium /Vilanterol		1.009,47 €			
Zweckmäßige Vergleichstherapie - eine patientenindividuelle Therapieoptimierung - unter Berücksichtigung der Vortherapie - mit LABA und LAMA und					

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)							
<p>Beclometason/Formoterol kein Herstellerrabatt gem. §130a Abs. 3b berücksichtigt werden, da für Arzneimittel, deren AVP mindestens 30% unterhalb des Festbetrages liegt, der Herstellerrabatt entfällt. Der AVP für Foster Nexthaler liegt mit 108,24 € etwa 60% unter dem Festbetrag in Höhe von 174,81 €. Daher ergibt sich für das Arzneimittel Foster Nexthaler theoretisch lediglich der Apothekenabschlag nach §130a Abs. 1 SGB V (1,77 €), welcher vom Festbetrag abgezogen wird.</p> <p>In seiner Dossierbewertung stellt das IQWiG für Olodaterol unter Berücksichtigung des Festbetrages Jahrestherapiekosten in Höhe von 322,15 € dar. Dieser Betrag ergibt sich jedoch nur unter der Berücksichtigung des im Dossier angegebenen Herstellerrabatts in Höhe von 0,00 €. Erfolgt für Olodaterol analog zu den anderen festbetragsgeltenden Arzneimitteln eine auf dem Festbetrag basierende Berechnung des theoretischen Herstellerrabatts (errechnet: 5,75€), ergeben sich insgesamt Kosten in Höhe von 308,83 €.</p> <p>Eine Korrektur der Angaben im Modul 3.3 wird als Anlage beigefügt (GSK 2018, Modul 3.3 revidiert (²⁶GSK, 2018)).</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2" data-bbox="1111 376 2047 414">ggf. ICS</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1111 421 1541 536">Zweifachkombination¹⁹: - LABA und LAMA</td> <td data-bbox="1550 421 2047 536">589,35 €</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1111 542 1541 663">Dreifachkombination²⁰: - LABA und LAMA und ICS</td> <td data-bbox="1550 542 2047 663">697,83 €</td> </tr> </tbody> </table>		ggf. ICS		Zweifachkombination ¹⁹ : - LABA und LAMA	589,35 €	Dreifachkombination ²⁰ : - LABA und LAMA und ICS	697,83 €
ggf. ICS								
Zweifachkombination ¹⁹ : - LABA und LAMA	589,35 €							
Dreifachkombination ²⁰ : - LABA und LAMA und ICS	697,83 €							

¹⁹ Beispielhaft ist die kostengünstigste Kombination (Fixkombination Umeclidinium/Vilanterol) dargestellt.

²⁰ Beispielhaft ist die kostengünstigste Kombination aus der Fixkombination Umeclidinium/Vilanterol und zusätzlich Beclometason (Tagesdosis 400 µg) dargestellt.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Umeclidinium/Vilanterol/Fluticason zur Behandlung der COPD; Beratungsanforderung 2016-B-187; Hier: Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie infolge der Positive Opinion. 2017 10.10.2017. Report No.
2. IQWiG, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 632 Fluticadonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol (COPD) - Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V (A18-15) 2018 01.06.2018. Available from: https://www.iqwig.de/download/A18-15_Fluticasonfuroat-Umeclidinium-Vilanterol_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
3. Vogelmeier C, Buhl R, Burghuber O, Criée C-P, Ewig S, Godnic-Cvar J, et al. S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD); AWMF-Register Nr. 020/006, Klasse S2e 2018 22.02.2018. Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-006l_S2k_COPD_chronisch-obstruktive-Lungenerkrankung_2018-01.pdf.
4. GOLD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease - Report 2018 24.01.2018. Available from: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf.
5. Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, Kirsten A, Watz H, Tetzlaff K, et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. New England Journal of Medicine. 2014; 371(14): 1285-94.
6. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, Vestbo J, Roche N, Ayers RT, et al. Indacaterol–glycopyrronium versus salmeterol–fluticasone for COPD. New England Journal of Medicine. 2016; 374(23): 2222-34.
7. Vogelmeier CF, Chapman KR, Miravittles M, Roche N, Vestbo J, Thach C, et al. Exacerbation heterogeneity in COPD: subgroup analyses from the FLAME study. International journal of chronic obstructive pulmonary disease. 2018; 13: 1125-34.

8. Watz H, Tetzlaff K, Wouters EF, Kirsten A, Magnussen H, Rodriguez-Roisin R, et al. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial. *The Lancet Respiratory medicine*. 2016; 4(5): 390-8.
9. Worth H, Buhl R, Criege CP, Kardos P, Mailander C, Vogelmeier C. The 'real-life' COPD patient in Germany: The DACCORD study. *Respiratory medicine*. 2016; 111: 64-71.
10. Vogelmeier C, Worth H, Buhl R, Criege CP, Lossi NS, Mailander C, et al. "Real-life" inhaled corticosteroid withdrawal in COPD: a subgroup analysis of DACCORD. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2017; 12: 487-94.
11. GSK, GlaxoSmithKline. Clinical Study Report: A phase III, 52 week, randomised, double-blind, 3-arm parallel group study, comparing the efficacy, safety and tolerability of the fixed dose triple combination FF/UMEC/VI with the fixed dose dual combinations of FF/VI and UMEC/VI, all administered once-daily in the morning via a dry powder inhaler in subjects with chronic obstructive pulmonary disease. 2018 10.01.2018. Report No.
12. GSK, GlaxoSmithKline. CTT116855 GVD Additional GVD outputs 18Jun2018. 2018 14.06.2018. Report No.
13. GSK, GlaxoSmithKline. Zusatzanalysen GSK_M4A_CTT116855_!Zusatzanalysen_GVD_2018. 2018 14.06.2018. Report No.
14. GSK, GlaxoSmithKline. GSK CTT116855 Mod_Sev Exac excl first 4 weeks analysis output 21May2018. 2018.
15. GSK, GlaxoSmithKline. G-BA Beratungsanfrage Fixkombination Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol (als Trifenatat) (ICS/LAMA/LABA). 2018 16.02.2018. Report No.
16. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2018-B-025. 2018 04.06.2018. Report No.

17. Bremner PR, Birk R, Brealey N, Ismaila AS, Zhu CQ, Lipson DA. Single-inhaler fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol versus fluticasone furoate/vilanterol plus umeclidinium using two inhalers for chronic obstructive pulmonary disease: a randomized non-inferiority study. *Respiratory research*. 2018; 19(1): 19.
18. GSK, GlaxoSmithKline. GSK_M4A_CTT116855_App-16.1.9_report analysis plan. 2017.
19. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *The New England journal of medicine*. 2007; 356(8): 775-89.
20. Vestbo J, Anderson JA, Brook RD, Calverley PM, Celli BR, Crim C, et al. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2016; 387(10030): 1817-26.
21. GSK, GlaxoSmithKline. Reporting and Analysis Plan for CTT116855 German Value Dossier (GSK2834425 (GSK573719+GW642444+GW685698)). 2017 31.07.2017. Report No.
22. GSK, GlaxoSmithKline. Reporting and Analysis Plan for 200812 German Value Dossier (GSK2834425). 2017 10.10.2017. Report No.
23. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Mullerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *The New England journal of medicine*. 2010; 363(12): 1128-38.
24. Jones PW, Beeh KM, Chapman KR, Decramer M, Mahler DA, Wedzicha JA. Minimal clinically important differences in pharmacological trials. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2014; 189(3): 250-5.
25. Mahler DA, Witek Jr TJ. The MCID of the transition dyspnea index is a total score of one unit. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2005; 2(1): 99-103.

26. GSK, GlaxoSmithKline. Dossier zur Nutzenbewertung von Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol: Revision des Moduls 3.3. 2018.

5.2 Stellungnahme Dr. med. Thomas Schultz; Pneumologe, Allergologie, Sportmedizin Berlin

Datum	17.06.2018
Stellungnahme zu	Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol = Trelegy
Stellungnahme von	Dr. med. Thomas Schultz Pneumologe, Allergologie, Sportmedizin Niedergelassen seit 1988 in Berlin PneumologenLichterfelde Mommsenstrasse 2a , 12203 Berlin schultz@pneumologen-berlin.de

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Thomas Schultz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Als in Berlin niedergelassener Pneumologe betreue ich zusammen mit meinen Praxispartnern etwa 2000 COPD – Patienten pro Quartal.</p> <p>Meine Erfahrungen in der Therapie der Patienten mit COPD reichen bis 1980 zurück, damals erfolgte die Therapie hauptsächlich über die Inhalation kurzwirksamer Bronchialerweiterer (Salbutamol + Atrovent), die Patienten mussten meist 8 x täglich inhalieren, die Wirkung war ausgesprochen eingeschränkt, der Leidensdruck der Patienten hoch.</p> <p>Im Laufe der Jahrzehnte haben sich die therapeutischen Optionen insbesondere durch die Einführung der langwirksamen Bronchialerweiterer (LAMA + LABA) verbessert. Unklar war bisher der Effekt der inhalativen Steroide (ICS).</p> <p>Bisherige Studien (z.b. Flame) zeigte, dass die LABA/LAMA Kombination bei Patienten mit geringer Exazerbationsneigung wirksamer vor eben diesen Exazerbationen schützt als eine Kombination aus ICS/LABA (Salmeterol/Fluticasonpropionat).</p> <p>Im klinischen Alltag sehen wir aber bei einem Teil unserer schweren COPD Patienten mit hohem Exazerbationsrisiko gleichwohl einen positiven Effekt, wenn wir zur LABA/LAMA Kombination ein inhalatives Steroid (ICS) hinzufügen. Es handelt sich meist um die sog. „Bronchitistypen“, also die eher übergewichtigen COPD-Patienten, die ständig über Husten und Auswurf klagen.</p>	

Stellungnehmer: Dr. Thomas Schultz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bei Trelegy Ellipta (FF/UMEC/VI) handelt es sich um ein Kombinationsprodukt aus den Wirkstoffen Fluticasonfuroat (FF), Umeclidinium (UMEC) und Vilanterol (VI) zur inhalativen Anwendung. Das IQWiG hat in seiner Stellungnahme vom 1.6.2018 den Zusatznutzen der fixen Triple Kombination für symptomatische COPD Patienten unter einer ICS LABA Therapie mit mindestens einer Exazerbation nicht anerkannt.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Hersteller eingereichten Ergebnisse der IMPACT-Studie wurden im Besonderen zur Ableitung eines Zusatznutzens nicht akzeptiert, da das IQWiG von einer Berücksichtigung der IMPACT-Ergebnisse im Rahmen der Bewertung Abstand genommen hatte. Angeführt wurde das Argument, dass zumindest für den Großteil dieser Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn die Indikation für eine Kombinationstherapie mit inhalativem Corticoosteroids (ICS), lang wirksamem Beta2-Agonisten (LABA) und lang wirksamem Anticholinergikum (LAMA) bestand. Da dies im UMEC/VI-Arm nicht umgesetzt wurde, wird die Studie IMPACT für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.</p> <p>Vor dem klinischen Hintergrund wirft diese Bewertung Fragen auf, da von der Schwere der Population nicht ohne Weiteres auf eine Indikation für den Einsatz eines inhalativen Corticoosteroids (ICS) geschlossen werden kann. Die Indikation für eine ICS-haltige Therapie war bislang nicht klar definiert und obliegt primär klinischen Parametern wie beispielsweise Exazerbationen.</p> <p>Dies ist zum einen auf die derzeit gültigen Empfehlungen der</p>	<p><u>Zur Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Dr. Thomas Schultz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Global Initiative for COPD (GOLD) sowie zum anderen auf die deutsche S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD) zurückzuführen. Die Wertung dieser Therapierempfehlungen stützt sich dabei auf einen Zeitpunkt vor Publikation der IMPACT Studie, zu dem die Evidenzlage zur fixen Triple Therapie noch schwach ausgeprägt war.</p> <p>So zeigte die zum damaligen Zeitpunkt maßgebliche FLAME-Studie, dass eine Kombination aus lang wirksamen Beta2-Agonisten (LABA) mit lang wirksamem Anticholinergikum (LAMA) COPD-Patienten mit weniger häufiger auftretenden Exazerbationen wirksamer vor Exazerbationen schützen kann als die Kombination aus LABA und inhalativem Steroid (Salmeterol/Fluticasonpropionat). Die mit einer LAMA/LABA durchgeführte COPD-Therapie konnte die jährliche Rate an Exazerbationen bei Patienten mit wenig häufig auftretenden Exazerbationen signifikant senken.</p> <p>Aus klinischer Sicht stellte sich in der Folge die Frage, inwieweit eine Fixkombination aus den drei Wirkstoffklassen ICS/LABA/LAMA gegenüber einer LAMA-/LABA-Fixkombination als weitere Therapieoption für COPD-Patienten mit Exazerbationen Behandlungserfolge erzielen kann. Folglich wurden Studien, wie IMPACT oder TRIBUTE durchgeführt, deren Ergebnisse erst nach Erscheinen der GOLD-Empfehlungen sowie der deutschen S2K-Leitlinie publiziert wurden.</p> <p>Die IMPACT Studie, die dem vorliegenden Dossier zur Bewertung</p>	<p>Anhaltspunkte für eine Asthmakomponente bzw. ein Asthma-COPD <i>Overlap Syndrom</i> (ACOS) vor, sollte ICS – auch gemäß der klinischen Experten – beibehalten werden. Vor diesem Hintergrund ist über die Gabe von ICS patientenindividuell zu entscheiden.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie einer COPD, wenn noch die Option einer Therapieoptimierung besteht, entspricht nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Die Auswahl der Therapie obliegt grundsätzlich der Entscheidung des Arztes unter Abwägung patientenindividueller Voraussetzungen.</p> <p><i>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Studien IMPACT und 200812</i></p> <p>Bei beiden Studien wiesen die eingeschlossenen Patienten trotz einer COPD-Erhaltungstherapie von mindestens drei Monaten vor</p>

Stellungnehmer: Dr. Thomas Schultz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>maßgeblich zugrunde liegt und im Gesamten 10355 COPD Patienten einschloss, zeigte dabei, dass die berücksichtigten COPD Patienten unter der Dreifachtherapie im Vergleich zu der dualen Therapie aus LAMA-LABA signifikant weniger Exazerbationen und zugleich eine bessere Lebensqualität aufwiesen. Obwohl die Studie nicht auf Mortalität ausgelegt war, spiegeln sich diese Ergebnisse auch im Hinblick auf das Überleben der Patienten wieder, da unter der Dreifachtherapie mit ICS/LABA/LAMA eine signifikante Reduktion der Mortalität gezeigt werden konnte.</p> <p>Insofern unterstreichen nicht nur jüngste Studienergebnisse, die (inter-)nationalen Behandlungsempfehlungen, sondern auch die Erfahrungen der klinischen Praxis die Notwendigkeit, verschiedenste Therapieregime in einer patientenindividuellen Therapieoptimierung zu berücksichtigen. Die Begründung des IQWiGs, die IMPACT Studie zur Bewertung des Zusatznutzens, aufgrund einer unzureichenden Therapie im Vergleichsarm UMEC/VI, als nicht geeignet zu sehen, kann aus klinischer Praxis nicht nachvollzogen werden.</p> <p>Die COPD ist eine progrediente Erkrankung und die individuelle Therapiewahl für den Patienten ein Schlüsselfaktor. Gerade exazerbierende COPD-Patienten benötigen mitunter eine Therapie aus LAMA, LABA und ICS, um die bestehende Symptomatik, wie auch das Risiko für Exazerbationen, zu minimieren und somit eine höhere Lebensqualität zu erreichen.</p>	<p>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-Score²¹ 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.</p> <p>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 „LAMA</p>

²¹ CAT = COPD-Assessment-Test

Stellungnehmer: Dr. Thomas Schultz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Eine Exazerbation geht unweigerlich mit der Verschlechterung des Gesundheitszustandes einher, die Hospitalisierung ist der größte Risikofaktor für die Mortalität.</p> <p>Eben diese Punkte wurden in der IMPACT Studie adressiert und tragen insoweit wesentlich zu wichtigen Erkenntnissen für die klinische Praxis und die Patientenversorgung bei. Für die eingeschlossene Patientenpopulation zeigt sich ein klar positives Nutzen-/Risikoverhältnis der Dreifachtherapie aus Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol im Vergleich zur LAMA/LABA-Therapie.</p> <p>Die neue Evidenz, mit der IMPACT Studie die Patientenversorgung stützt, ist aus klinischer Sicht für die Behandlung der Patienten hochrelevant. Daher erscheint keineswegs nachvollziehbar, warum diese neu gewonnene Evidenz der IMPACT Studie vom IQWiG bei der</p>	<p><i>und/oder LAMA (Tiotropium) und ICS“</i> 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: <i>„patientenindividuelle Therapieoptimierung - unter Berücksichtigung der Vortherapie - mit LABA und LAMA und ggf. ICS“</i>. 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 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 <i>Overlap Syndrom</i> vor, sollte ICS – auch gemäß der klinischen Experten – beibehalten werden. Vor diesem Hintergrund ist über die Gabe von ICS patientenindividuell zu entscheiden.</p> <p><i>Studie IMPACT</i></p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Dr. Thomas Schultz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nutzenbewertung nicht berücksichtigt worden ist.</p> <p>Im Übrigen wünschen wir uns in der Praxis bei Menschen, die an einer progredienten und nicht heilbaren Erkrankung wie der COPD leiden, die Möglichkeit einer einfachen Therapie mit möglichst einfach anzuwendender Inhalationstechnik.</p> <p>Mit dem Device Elipta können wir nun Patienten mit COPD für verschiedene Schweregrade behandeln, der Patient muss also dann bei Verschlechterung seines Krankheitsbildes nicht umlernen, er kann das gleiche Device benutzen, welches er möglicherweise auch schon im milderen Schweregrad (dann aber mit einem anderen Inhaltsstoff) eingesetzt hatte.</p> <p>Lipson DA et al.; Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. <i>N Engl J Med.</i> 2018 May 3;378(18):1671-1680. doi: 10.1056/NEJMoa1713901. Epub 2018 Apr 18.</p> <p>Wedzicha JA et al.; Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. <i>N Engl J Med.</i> 2016 Jun 9;374(23):2222-34. doi: 10.1056/NEJMoa1516385. Epub 2016 May 15.</p> <p>Papi A et al.; Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. <i>Lancet.</i> 2018 Mar 17;391(10125):1076-1084. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30206-X. Epub 2018 Feb 9.</p> <p>S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD) https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-006I_S2k_COPD_chronisch-</p>	<p>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.</p> <p>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 beantworten²² 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. <i>Asthma-COPD Overlap Syndrom</i> 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 <i>Asthma-COPD Overlap Syndroms</i> weiterhin indiziert gewesen ist.</p> <p>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</p>

²² siehe Ausführungen im Addendum zur Nutzenbewertung von Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol des IQWiG (Auftrag A18-46, Stand 26. Juli 2018).

Stellungnehmer: Dr. Thomas Schultz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
obstruktive-Lungenerkrankung_2018-01.pdf (letzter Aufruf am 17.06.2018) GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease). 2018 http://goldcopd.org . (letzter Aufruf am 17.06.2018) Abruf April 2018	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.

5.3 Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Datum	18. Juni 2018
Stellungnahme zu	Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol (Trelegy [®] Ellipta [®])
Stellungnahme von	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Binger Str. 173 55216 Ingelheim am Rhein

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 1. Juni 2017 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol (Trelegy® Ellipta®).</p> <p>Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol ist angezeigt für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die mit einer Kombination aus einem inhalativen Kortikosteroid und einem langwirksamen Beta2-Agonisten nicht ausreichend eingestellt sind (Europäische Kommission, 2018).</p> <p>Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung zusammenfassend zu dem Ergebnis dass der Zusatznutzen gegenüber Umeclidinium/Vilanterol nicht belegt ist (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2018).</p> <p>Boehringer Ingelheim International GmbH, in Deutschland vertreten durch die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (nachfolgend BI genannt), ist Zulassungsinhaber der Arzneimittel Tiotropiumbromid (Spiriva®, Spiriva® Respimat) sowie Olodaterolhydrochlorid (Striverdi® Respimat®) und Tiotropiumbromid/Olodaterolhydrochlorid (Spiolto® Respimat®) (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2016; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2017a; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2017b; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2018), die für die Dauerbehandlung der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) eingesetzt werden.</p> <p>BI nimmt nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu</p>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol.	
<p>1. Beteiligung von medizinisch-fachlichen Beratern</p> <p>Das IQWiG hat im Rahmen der Nutzenbewertung von Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol einen medizinisch-fachlichen Berater einbezogen [2].</p> <p>Die Beteiligung lediglich eines medizinisch-fachlichen Beraters zur Beantwortung von Fragestellungen durch das IQWiG ist nach Auffassung von BI unzureichend. Bei zukünftigen Verfahren wäre eine Beteiligung von mehreren Sachverständigen zum Beispiel mittels einer Delphi-Befragung – wie es auch bei der Erstellung von Leitlinien bereits praktiziert wird – wünschenswert. Dadurch kann das Risiko, dass eine Nutzenbewertung durch eine möglicherweise verzerrte Meinung eines einzelnen Beraters beeinflusst wird, verringert werden. Zusätzlich erscheint es sinnvoll, medizinische Fachgesellschaften und Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen frühzeitig im Rahmen der Dossierbewertung einzubeziehen.</p>	<p>Bezüglich der Beteiligung von Experten oder Patientenorganisationen sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht. Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverständigen einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Nicht-Einbindung von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.</p>
<p>2. Veröffentlichung der Antworten von medizinisch-fachlichen Beratern</p> <p>Das IQWiG dokumentiert in seinem Bewertungsbericht nicht die Antworten, die der medizinisch-fachliche Berater auf die vom IQWiG gestellten Fragen gegeben hat. Um den Stellungnahme-Berechtigten die Möglichkeit zu geben, dazu Stellung zu beziehen, wäre eine Offenlegung der entsprechenden Antworten hilfreich.</p> <p>Darüber hinaus erfüllt die Darlegung der potenziellen Interessenkonflikte nicht das Transparenzgebot, auf das sich das IQWiG selbst in der Öffentlichkeit beruft. Für eine ausreichende</p>	<p>Bezüglich der Beteiligung von Experten oder Patientenorganisationen sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht. Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverständigen einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Nicht-Einbindung von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Transparenz bedarf es zusätzlich der Veröffentlichung der Antworten der befragten medizinisch-fachlichen Berater.</p>	
<p>3. Beteiligung von Patientenvertretern und Offenlegung der Antworten</p> <p>BI begrüßt ausdrücklich die Einbindung externer Sachverständiger und Patientenvertreter in der frühen Nutzenbewertung. Es wurde ausgeführt, dass im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen eingegangen sind [2]. Für BI stellt sich in diesem Zusammenhang die Frage, welche Patientenvertreter bzw. Patientenorganisationen dafür vorgesehen waren.</p>	<p>Bezüglich der Beteiligung von Experten oder Patientenorganisationen sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht. Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverständigen einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Nicht-Einbindung von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.</p>
<p>4. Umfassende Information aller Teilnehmer in der mündlichen Anhörung</p> <p>Die mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA gibt stellungnehmenden Institutionen die Möglichkeit, sich zur Dossierbewertung des IQWiG zu äußern und an der wissenschaftlichen Diskussion teilzunehmen.</p> <p>Um eine umfassende und informierte Diskussion während einer mündlichen Anhörung führen zu können, ist es sinnvoll, dass alle Teilnehmer die Stellungnahmen der teilnehmenden Parteien erhalten. Nur mit gleichem Kenntnisstand in Bezug auf die eingereichten Stellungnahmen ist es möglich, die verschiedenen Themen der Anhörung angemessen zu bewerten und zu erörtern.</p> <p>Deshalb sollten zur Vorbereitung auf die mündliche Anhörung die beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen zum jeweiligen Verfahren an die Teilnehmer der Anhörung im Vorfeld verteilt werden.</p>	<p>Dieser Einwand hat keinen Einfluss auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Literaturverzeichnis

1. Boehringer Ingelheim. 2016. Fachinformation Striverdi® Respimat® 2,5 Mikrogramm/Hub Lösung zur Inhalation. Stand Februar 2016.
Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020033> [Zugriff am: 12.06.2018]
2. Boehringer Ingelheim. 2017. Fachinformation Spiolto® Respimat® 2,5 Mikrogramm/2,5 Mikrogramm pro Hub Lösung zur Inhalation. Stand Februar 2017.
Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020738> [Zugriff am: 12.06.2018]
3. Boehringer Ingelheim. 2017. Fachinformation Spiriva® 18 Mikrogramm Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation. Stand Juni 2017.
Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/006487> [Zugriff am: 12.06.2018]
4. Boehringer Ingelheim. 2018. Fachinformation Spiriva® Respimat® 2,5 Mikrogramm Lösung zur Inhalation. Stand Mai 2018.
Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/010518> [Zugriff am: 12.06.2018]
5. Europäische Kommission. 2018, Trelegy Ellipta: EPAR - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Verfügbar unter:
http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004363/WC500241428.pdf [Zugriff am: 12.06.2018]
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2018. IQWiG-Berichte – Nr. 632: Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2334/2018-03-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Fluticasonfuroatrat_Umeclidinium_Vilanterolfuv-D-347.pdf [Zugriff am: 12.06.2018]

5.4 Stellungnahme Deutsche Atemwegsliga e.V.

Datum	18.06.2018
Stellungnahme zu	Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol / Trelegy Ellipta®
Stellungnahme von	Deutsche Atemwegsliga e.V.

nutzenbewertung35a@g-ba.de

Stellungnahme - Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol - 2018-03-01-D-347

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Carl-Peter Criée, Vorsitzender der Deutschen Atemwegsliga e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Fragestellung war die Bewertung des Zusatznutzens der fixen Kombination FF/UMEC/VI als Erhaltungstherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit moderater bis schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die mit einer Kombination aus einem inhalativen Kortikosteroid (ICS) und einem langwirksamen Beta-2-Sympathomimetikum (LABA) nicht ausreichend eingestellt sind.</p> <p>Der G-BA hat bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgelegt, dass eine patienten-individuelle Therapieoptimierung die Substanzklassen LABA und LAMA umfasst und ICS nur ggf. zusätzlich indiziert sind. Dies allerdings unter Berücksichtigung der Vortherapie.</p> <p>Die vom pU herangezogene Studie IMPACT wurde zur Bewertung des Zusatznutzens von FF/UMEC/VI als nicht geeignet betrachtet, da sie der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht entsprechen würde. Der pU habe ausschließlich Patientinnen und Patienten betrachtet, deren Erhaltungstherapie vor Studieneinschluss mindestens aus einem ICS und einem LABA bestand. Es wurden alle Patientinnen und Patienten ausgeschlossen, die gleichzeitig auch eine Behandlung mit einem LAMA erhalten hatten. Der Ausschluss der Studie IMPACT durch das IQWiG wird dadurch begründet, dass der in der Studie gegenüber der zu bewertenden Kombination FF/UMEC/VI der Studienarm UMEC/VI nicht einer zweckmäßigen</p>	<p><u>Zur Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u> 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.</p> <p>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.</p> <p>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 <i>Overlap Syndrom</i> (ACOS) vor, sollte ICS – auch gemäß der klinischen Experten – beibehalten werden. Vor diesem Hintergrund ist über die Gabe von ICS patientenindividuell zu entscheiden.</p> <p>Kurzwirksame Bronchodilatoren sollen in der Regel nur bei Bedarf</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Carl-Peter Criée, Vorsitzender der Deutschen Atemwegsliga e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vergleichstherapie entspricht. Dies wird damit begründet, dass die Umstellung auf eine ICS-freie Studienmedikation einer Deeskalation der zu diesem Zeitpunkt bereits trotz der Gabe von ICS unzureichenden Therapie entspricht. Das abrupte Absetzen von ICS könne wiederum Exazerbationen begünstigen. Damit würde insgesamt in Frage gestellt werden, ob die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm UMEC/VI der Studie IMPACT adäquat behandelt worden sind.</p> <p>Gegen diese Argumentation spricht unserer Meinung nach die Studie FLAME, die über 52 Wochen die Kombination Indacaterol-Glycopyrronium mit Salmeterol-Fluticason für COPD verglichen hatte. Hier zeigte sich hoch signifikant, dass bezüglich Exazerbationen die ICS/LABA-Kombination weniger wirksam ist, als die Kombination aus LABA/LAMA. Eine Untergruppenanalyse zeigte, dass dieser Effekt unabhängig davon war, ob die Patienten vor der Studie ICS erhalten hatten oder nicht (1). Demzufolge ist in den Leitlinien von GOLD (www.goldcopd.org) und in der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Atemwegsliga (2) bei unzureichender Wirkung der Kombination ICS/LABA auch die Kombination LABA/LAMA einzusetzen.</p> <p>Insofern halten wir den Studienarm UMEC/VI für leitliniengerecht und mit zumindest einer Studie (FLAME) belegt, zudem entspricht sie der vom G-BA formulierten zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Wir regen daher an, die Studie IMPACT zur Beurteilung des</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie einer COPD, wenn noch die Option einer Therapieoptimierung besteht, entspricht nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Die Auswahl der Therapie obliegt grundsätzlich der Entscheidung des Arztes unter Abwägung patientenindividueller Voraussetzungen.</p> <p><i>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Studien IMPACT und 200812</i></p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Carl-Peter Criée, Vorsitzender der Deutschen Atemwegsliga e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zusatznutzens FF/UMEC/VI zu berücksichtigen.	<p>vergleichbar: Die Patienten der relevanten Teilpopulationen wiesen zu Studieneinschluss im Mittel einen CAT-Score²³ 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.</p> <p>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 „LAMA 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</p>

²³ CAT = COPD-Assessment-Test

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Carl-Peter Criée, Vorsitzender der Deutschen Atemwegsliga e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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: „<i>patientenindividuelle Therapieoptimierung - unter Berücksichtigung der Vortherapie - mit LABA und LAMA und ggf. ICS</i>“. 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 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 <i>Overlap Syndrom</i> vor, sollte ICS – auch gemäß der klinischen Experten – beibehalten werden. Vor diesem Hintergrund ist über die Gabe von ICS patientenindividuell zu entscheiden.</p> <p><i>Studie IMPACT</i></p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Carl-Peter Criée, Vorsitzender der Deutschen Atemwegsliga e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p>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 beantworten²⁴ 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 <i>Overlap Syndrom</i> 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 <i>Overlap Syndroms</i> weiterhin indiziert gewesen ist.</p> <p>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.</p>

²⁴ siehe Ausführungen im Addendum zur Nutzenbewertung von Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol des IQWiG (Auftrag A18-46, Stand 26. Juli 2018).

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Wedzicha fA, Banjeri D, Chapman KR, et al. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Flucatison for COPD. N Engl J MED 2016; 374: 2222-2234
2. Vogelmeier C, Buhl R, Burghuber O, Criée CP, et al., Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD).

5.5 Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.

Datum	20.06.2018
Stellungnahme zu	Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol bei COPD
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die vorliegende Nutzenbewertung wird wichtigen klinischen Gesichtspunkten und den neuesten Empfehlungen der GOLD Initiative 2018 und der Deutschen Leitlinie COPD 2018 nicht gerecht	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Stellungnahme zu IQWiG-Berichte – Nr. 632 Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol (COPD) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, veröffentlicht am 1.6.2018</p> <p>IQWiG hat unter strenger Beachtung der Vorbehandlung die einzige, für die klinische Fragestellung relevante Studie (IMPACT¹) aus der Bewertung ausgeschlossen.</p> <p>Es blieb die Studie 200812, mittlerweile publiziert², übrig. In dieser Studie wurden zwei parallele Behandlungsarme mit exakt der gleichen Triple Therapie aus identischen Inhalatoren (Ellipta) in double-dummy Technik verglichen: FF/UMEC/VI (Trilegy®) vs. FF/VI + UMEC (Relvar® + Incruse®). Kein Kliniker würde jemals in einer solchen RCT einen Unterschied erwarten, weshalb auch die Nicht-Unterlegenheit Design von GSK gewählt wurde. Offensichtlich</p>	<p><u>Zur Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u> 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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ist es aus regulatorischen Gründen erforderlich gewesen nachzuweisen, wenn alle drei Wirkstoffe aus einem Inhalator verabreicht werden, die Wirksamkeit aus möglichen galenischen Gründen nicht beeinträchtigt wird. (Vor allem bei Anwendung von Dosieraerosolen könnte ein solches Problem auftreten da dort die Löslichkeit und die Suspensionsfähigkeit verschiedener Substanzen eine Rolle spielen könnte.) Diese Fragestellung war im IQWiG Auftrag jedoch nicht erhalten.</p> <p>Anders sieht es in der täglichen Praxis aus: Wenn zwei getrennte Inhalationsgeräte (seien sie in der Bedienung auch identisch) benützt werden müssen, muss man mit einer niedrigeren Adhärenz rechnen. Gerade diese Komponente, die eine Überlegenheit der festen Dreifachkombination unter Umständen ermöglicht hätte, wurde durch die double-dummy Technik im RCT ausgeschlossen. Schon in den 90-er und frühen 2000-er Jahren wurde versucht, damals die ICS/LABA Fixkombination gegen die getrennte Anwendung zu prüfen³⁻⁵, Vorteile ergaben sich – wenn überhaupt - nur in Hinblick auf die Adhärenz-bedingte „real life efficacy“.</p> <p>Der Nachweis eines Zusatznutzens bei dem gegebenen</p>	<p>Exazerbationsfrequenz in den Studien sowie in den Leitlinienempfehlungen nicht eindeutig beschrieben. Liegen Anhaltspunkte für eine Asthmakomponente bzw. ein Asthma-COPD <i>Overlap Syndrom</i> (ACOS) vor, sollte ICS – auch gemäß der klinischen Experten – beibehalten werden. Vor diesem Hintergrund ist über die Gabe von ICS patientenindividuell zu entscheiden.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie einer COPD, wenn noch die Option einer Therapieoptimierung besteht, entspricht nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Die Auswahl der Therapie obliegt grundsätzlich der Entscheidung</p>

Stellungnehmer: DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Studiendesign war daher von vornherein offensichtlich frustan. Das Nebenwirkungspotential der beiden Arme könnte gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie gegebenenfalls Daten liefern.</p> <p>Stattdessen wäre eine Analyse der IMPACT Daten aus gesundheitsökonomischer Sicht wichtig, um Untergruppen von COPD Patienten zu identifizieren, die von einer Tripletherapie einen Zusatznutzen haben.</p> <p>Aus unserer klinischen Sicht hat die - im Übrigen hinsichtlich der Einschlusskriterien nicht fehlerfreie -IMPACT Studie die klinisch und gesundheitsökonomisch wichtigste Frage geprüft: Bringt die (teurere) Dreifachtherapie gegenüber den verfügbaren (billigeren) dualen (LABA/LAMA) oder ICS/LABA Therapien einen Zusatznutzen? Die am brennendsten interessierende Frage war dabei, ob Triple gegenüber der LABA/LAMA Kombination einen Zusatznutzen bringt, zumal die FLAME Studie, die zur Grundlage der letzten GOLD Empfehlungen gemacht wurde, gezeigt hat, dass ICS/LABA</p>	<p>des Arztes unter Abwägung patientenindividueller Voraussetzungen.</p> <p><i>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Studien IMPACT und 200812</i></p> <p>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-Score²⁵ 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</p>

²⁵ CAT = COPD-Assessment-Test

Stellungnehmer: DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>weniger wirksam ist als LABA/LAMA ⁶ Mehrere Studien haben gezeigt, dass die Dreifachkombination wirksamer ist als ICS/LABA oder eine LAMA Monotherapie ⁷⁻⁹.</p> <p>Es ist uns auch bewusst, dass die IMPACT Studiendesign kritisch zu beurteilen ist ¹⁰. Die Kritikpunkte an IMPACT beziehen sich allerdings auf Einschlusskriterien, die von IQWiG nicht geprüft worden sind.</p> <p>Eine weitere, kleinere Studie mit einer anderen Triple Kombination hat auch einen Zusatznutzen der Tripletherapie gegenüber LABA/LAMA gezeigt ¹¹</p> <p>In der Subgruppen - Auswertung der Impact Daten wurden Patienten ausgeschlossen, bei denen eine ICS haltige Therapie abgesetzt wurde. Inwieweit eine Studiendesign - bedingte Terminierung einer ICS Therapie zur Exazerbationen führt, ist alles andere als klar. Hierzu liegen seit Jahren unterschiedliche Studienergebnisse vor ¹²⁻¹⁵. Bislang kannten wir nur die gegenteilige IQWiG Argumentation: bei der Bewertung von Anoro® wurden im Gegensatz zu jetzigen Vorgehen Patienten unter ICS-haltiger Therapie herausgenommen, falls sie keine Exazerbationen gehabt</p>	<p>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.</p> <p>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 „LAMA 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 Vortherapie - mit LABA und LAMA und ggf. ICS“. Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p>

Stellungnehmer: DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>haben. Das Argument, dass diese ausgeschlossenen Patienten vielleicht keine Exazerbationen gehabt haben, weil sie unter ICS Therapie waren, die die Exazerbationsfrequenz senkt, wurde nicht anerkannt. Einige Autoren von GOLD 2018 (darunter die beiden Vorsitzenden des GOLD Board of Directors und des GOLD Scientific Committee's) und andere haben vor Kurzem das Problem der Unsicherheit bei Terminierung der ICS Therapie angesprochen und Alternativvorschläge genannt ¹⁶. Aus unserer Sicht ist somit der Ausschluss der IMPACT Studie aus der Bewertung des Zusatznutzens bei widersprüchlicher Literaturlage nicht gerechtfertigt.</p> <p>IQWiG reklamiert eine völlig starre Eskalation der LABA/LAMA Therapie bei weiter bestehenden Exazerbationen in Bezug auf GOLD (www.goldcopd.org). GOLD jedoch befürwortet sowohl eine solche Eskalation als auch ausdrücklich einen Wechsel oder eine Deeskalation, mit anderen Worten: weiterhin ICS-freie Therapie (s. Seite 83 GOLD Dokument 2018 Abb. 4.1 und die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und</p>	<p>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 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 <i>Overlap Syndrom</i> vor, sollte ICS – auch gemäß der klinischen Experten – beibehalten werden. Vor diesem Hintergrund ist über die Gabe von ICS patientenindividuell zu entscheiden.</p> <p><i>Studie IMPACT</i></p> <p>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</p>

Stellungnehmer: DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Beatmungsmedizin und der Atemwegsliga¹⁷).</p>	<p>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.</p> <p>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 beantworten²⁶ 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 <i>Overlap Syndrom</i> 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 <i>Overlap Syndroms</i> weiterhin indiziert gewesen ist.</p>

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

Stellungnehmer: DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p><i>Studie 200812</i></p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		patientenindividuellen Therapieoptimierung erforderlich gewesen, die Möglichkeit der Dosisreduktion bzw. des Absetzens des ICS zu überprüfen oder zumindest im Studienverlauf anzubieten.
	<p>Anmerkung:</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aus klinischer Sicht sollte die Nutzenbewertung mit Einbeziehung der IMPACT Studie durchgeführt werden. Die ICS/LABA duale Therapie hat weder in GOLD 2018 noch in der Deutschen Leitlinie 2018 eine eindeutige, konsolidierte Indikation. Die Festlegung ausschließlich auf eine ICS/LABA basierte Vergleichstherapie ist aus heutiger klinischer Sicht nicht zu gerechtfertigen. Vielmehr ist ein Vergleich mit beiden Kombinationen: LABA/ICS und LABA/LAMA zu fordern.</p>	<p>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.</p>

(Literaturverzeichnis)

1. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med*. 2018;378(18):1671-1680.
2. Bremner PR, Birk R, Brealey N, Ismaila AS, Zhu CQ, Lipson DA. Single-inhaler fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol versus fluticasone furoate/vilanterol plus umeclidinium using two inhalers for chronic obstructive pulmonary disease: a randomized non-inferiority study. *Respir Res*. 2018;19(1):19.
3. Zetterstrom O, Buhl R, Mellem H, et al. Improved asthma control with budesonide/formoterol in a single inhaler, compared with budesonide alone. *European Respiratory Journal*. 2001;18(2):262-268.
4. Kardos P. Budesonide/Formoterol Maintenance and Reliever Therapy versus Free-Combination Therapy for Asthma: A Real-Life Study. *Pneumologie*. 2013;67(08):463-470.
5. Rosenhall L, Elvstrand A, Tilling B, et al. One-year safety and efficacy of budesonide/formoterol in a single inhaler (Symbicort Turbuhaler) for the treatment of asthma. *Respir Med*. 2003;97(6):702-708.
6. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, et al. Indacaterol–Glycopyrronium versus Salmeterol–Fluticasone for COPD. *New England Journal of Medicine*. 0(0):null.
7. Singh D, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting beta2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *The Lancet*. 388(10048):963-973.
8. Vestbo J, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;389(10082):1919-1929.
9. Lipson DDA, Barnacle MH, Birk MR, et al. FULFIL Trial: Once-Daily Triple Therapy in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 0(ja):null.
10. Suissa S, Ariel A. The FULFIL Trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2018;197(4):542-542.
11. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;391(10125):1076-1084.
12. Aaron SD, Donaldson GC, Whitmore GA, Hurst JR, Ramsay T, Wedzicha JA. Time course and pattern of COPD exacerbation onset. *Thorax*. 2012;67(3):238-243.
13. Chapman KR, Hurst JR, Frent SM, et al. Long-term Triple Therapy De-escalation to Indacaterol/Glycopyrronium in COPD Patients (SUNSET): a Randomized, Double-Blind, Triple-Dummy Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018.
14. Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, et al. Withdrawal of Inhaled Glucocorticoids and Exacerbations of COPD. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(14):1285-1294.
15. Ohar JA, Crater GD, Emmett A, et al. Fluticasone propionate/salmeterol 250/50 mug versus salmeterol 50 mug after chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Respir Res*. 2014;15:105.
16. Singh D, Barnes PJ, Stockley R, Lopez Valera MV, Vogelmeier C, Agusti A. Pharmacological treatment of COPD: the devil is always in the detail. *European Respiratory Journal*. 2018;51(4).
17. Vogelmeier C, Buhl R, Burghuber O, et al. Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). *Pneumologie*. 2018;72(04):253-308.

5.6 Stellungnahme Novartis Pharma GmbH

Datum	21. Juni 2018
Stellungnahme zu	Fluticasonfuorat/Umeclidinium/Vilanterol (Trelegy Ellipta®)
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Am 1.03.2018 hat ein Verfahren der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für die Wirkstoffkombination Fluticasonfuorat/Umeclidinium/Vilanterol (Handelsname Trelegy Ellipta®) begonnen. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1.06.2018 den IQWiG-Bericht - Nr. 632 (Dossierbewertung A18-15) zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V im Internet veröffentlicht.

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung gibt der G-BA den betroffenen pharmazeutischen Unternehmen gemäß § 92 Abs. 3a SGB V Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Die Novartis Pharma GmbH ist ein betroffenes Unternehmen im Sinne des § 92 Abs. 3a SGB V, das selbst bzw. über konzernverbundene Unternehmen Zulassungen für Substanzen aus dem gleichen Indikationsgebiet zur Behandlung der COPD hat, sowie weitere Wirkstoffe zur Behandlung von COPD entwickelt, die von einer entsprechenden Nutzenbewertung betroffen wären.

Als betroffenes pharmazeutisches Unternehmen im Sinne des § 92 Abs. 3a SGB V nimmt die Novartis Pharma GmbH zu folgenden Punkten Stellung:

Novartis Pharma möchte zu folgenden Punkten Stellungnahme nehmen:

Therapieoptimierung innerhalb einer Substanzklasse

Ähnlichkeiten von Fixdosiskombinationen innerhalb einer Festbetragsgruppe

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Therapieoptimierung innerhalb einer Substanzklasse Die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie für die Kombination aus FF/UMEC/VI ist eine patientenindividuelle Therapieoptimierung nach Maßgabe des Arztes mit LABA, LAMA und ggf. ICS. Deren Umsetzung in der IMPACT-Studie sei unklar (IQWiG-Bericht S. 13), da vom Sponsor bestimmte Wirkstoffe aus den Substanzklassen LAMA und LABA festgelegt wurden, statt eine Optimierung mit allen Wirkstoffen einer Substanzklasse zuzulassen. So seien Wechsel innerhalb einer Substanzklasse aufgrund von Unverträglichkeiten oder Inhalationsschwierigkeiten des einzelnen Patienten eine mögliche Optimierung.</p> <p>Novartis vertritt die Meinung, dass innerhalb einer zeitlich begrenzten randomisierten kontrollierten und doppelblinden Studie diese potentielle „Ausreizung“ möglicher Arzneialternativen einer Substanzklasse weder möglich noch nötig ist.</p> <p>Ein vom IQWiG postulierter Wechsel der Wirkstoffe innerhalb der LAMA oder LABA- Substanzklassen würde das doppelblinde Design der Studie faktisch verhindern und möglicherweise eine Verzerrung patientenberichteter Endpunkte nach sich ziehen.</p> <p>Die Studienpatienten befinden sich unter engmaschiger medizinischer Überwachung und werden darüber hinaus auch ausführlich im Management der Inhalationstechniken geschult, so dass in dieser Situation eines RCTs von einer optimalen Versorgung des individuellen Patienten ausgegangen werden kann.</p>	<p>Bei Patienten mit moderater bis schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die mit einer Kombinationstherapie aus inhalativen Corticosteroiden (ICS) und langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika (LABA) nicht ausreichend eingestellt sind, wurde folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:</p> <ul style="list-style-type: none">- 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) <p><u>Zur Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u> 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.</p> <p>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.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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 <i>Overlap Syndrom</i> (ACOS) vor, sollte ICS – auch gemäß der klinischen Experten – beibehalten werden. Vor diesem Hintergrund ist über die Gabe von ICS patientenindividuell zu entscheiden.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie einer COPD, wenn noch die Option einer Therapieoptimierung besteht, entspricht nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Die Auswahl der Therapie obliegt grundsätzlich der Entscheidung des Arztes unter Abwägung patientenindividueller Voraussetzungen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ähnlichkeiten von Fixdosiskombinationen einer Festbetragsgruppe</p> <p>In der Bewertung des adjustierten indirekten Vergleiches bezeichnet das IQWiG die zum Vergleich als Brückenkomparator herangezogenen ICS/LABA Kombinationen als nicht hinreichend ähnlich und macht dieses u.a. an <i>numerischen</i> Unterschieden in aufgetretenen SUEs fest (S. 46). Dieser Argumentation kann Novartis nicht folgen.</p> <p>Der erwähnte sog. numerische Unterschied ist per Definitionem nicht signifikant; somit kann methodisch von ausreichend ähnlichen Effekten der drei im Vergleich gewählten Fixdosiskombinationen ausgegangen werden. Ein evidenzbasiertes therapierelevantes höheres Schadenspotential einer dieser Kombinationen in der COPD-Therapie ist nicht bekannt.</p> <p>Die Ähnlichkeit wird auch dadurch unterstrichen, dass Fluticasonfuorat/Vilanterol, Beclometason/Formoterol und Budesonid/Formoterol der gleichen Festbetragsgruppe 1 Stufe 3 zugeordnet wurden. Diese ICS/LABA Fixdosiskombinationen haben entsprechend der Definition der Festbetragsgruppe als Arzneimittel eine therapeutisch vergleichbare Wirkung.</p>	<p>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 unterscheidet²⁷, können die Gesamtpopulationen der</p>

²⁷ 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.

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p>Insgesamt ist damit der vorlegte indirekte Vergleich für die Bewertung des Zusatznutzens der Wirkstoffkombination FF/UMEC/VI gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

5.7 Stellungnahme Chiesi GmbH

Datum	21.06.2018
Stellungnahme zu	Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol (Trelegy Elipta [®])
Stellungnahme von	<i>Chiesi GmbH</i> Gasstraße 6 22761 Hamburg

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Chiesi GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Am 01. Juni 2018 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 35a SGB V für die Wirkstoffkombination Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol. 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 Kortikosteroid und einem langwirksamen Beta₂-Agonisten nicht ausreichend eingestellt sind.</p> <p>Mit Veröffentlichung der Nutzenbewertung auf der Internetseite des G-BA wird gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern Gelegenheit gegeben zu der Nutzenbewertung des Arzneimittels schriftlich Stellung zu nehmen.</p> <p>Als pharmazeutischer Unternehmer der ersten zugelassenen und in Deutschland verfügbaren fixen Dreifachkombination aus Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium (Trimbow[®]) in demselben Indikationsgebiet, sehen wir uns durch die Nutzenbewertung (IQWiG-Bericht Nr. 632) von Trelegy Elipta[®] als</p>	<p>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 Brückenkombinator 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 unterscheidet²⁸, 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</p>

²⁸ 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.

Stellungnehmer: Chiesi GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>unmittelbar betroffen und nehmen wie folgt Stellung.</p> <p>Indirekter Vergleich zwischen Trelegy Ellipta® und Trimbow®</p> <p>Wir begrüßen und unterstützen die Bewertung des IQWiG, dass ein indirekter Vergleich aus methodischer Sicht nicht angemessen ist, um einen klinischen Nutzen und Zusatznutzen für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der fixen Kombination Beclometason/Formoterol/ Glycopyrronium zu zeigen.</p> <p>Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs hängt maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators ab (Kiefer et al. 2015). Somit muss für die Durchführung eines adäquaten indirekten Vergleichs der Brückenkomparator sorgfältig ausgewählt und begründet werden. Zwar begründet der pharmazeutische Unternehmer die Auswahl des Brückenkomparators, dennoch ist festzuhalten, dass es sich hierbei um zwei verschiedene Wirkstoffkombinationen handelt. Dies entspricht aus unserer Sicht nicht den Erfordernissen für einen hinreichenden adjustierten indirekten Vergleich.</p> <p>Des Weiteren teilen wir die Auffassung des IQWiG, dass die Studienpopulationen aus den Studien IMPACT, FULFIL und TRILOGY nicht in ihrer Gesamtheit übereinstimmen. So unterscheidet sich schon alleine die Größe der Teilpopulation, die dem tatsächlichen Anwendungsgebiet entspricht (IMPACT: 30 %, TRILOGY: 73 %) und für die Betrachtung der Wirksamkeit und Sicherheit relevant ist. Demnach sind bereits die herangezogenen</p>	<p>Teilpopulation der Studien IMPACT und FULFIL mit der jeweiligen Gesamtpopulation vergleichbar sind.</p> <p>Insgesamt ist damit der vorlegte indirekte Vergleich für die Bewertung des Zusatznutzens der Wirkstoffkombination FF/UMEC/VI gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Populationen nicht hinreichend ähnlich hinsichtlich ihrer Studien- oder Patientencharakteristika (Vortherapie, Run-In-Phase etc.), um einen Vergleich hinsichtlich klinischer Wirkung zwischen den beiden Triple-Therapien darzustellen.</p> <p>Therapeutischer Vorteil durch fixe Dreifachkombination</p> <p>Das IQWiG hat eine Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V für die Wirkstoffkombination Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol durchgeführt und keinen Zusatznutzen für eine fixe Dreifachkombination gegenüber der zVT festgestellt.</p> <p>Die IMPACT-Studie zeigt für ein breites Spektrum der Patienten einen therapeutischen Vorteil für die fixe Dreifachkombination (Lipson et al. 2018). So zeigten sich positiven Effekte hinsichtlich der Lebensqualität (SGRQ) und des Exazerbationsrisikos gegenüber den dualen Vergleichstherapien (ICS/LABA, LABA/LAMA). Gleichwohl kann unter dem formalen Aspekt der Nutzenbewertung Kritik am Studiendesign (Therapieoptimierung) vorgenommen werden.</p> <p>Des Weiteren bleiben mögliche positive Effekte der Therapieadhärenz gegenüber der freien Dreifachtherapie unberücksichtigt. Aktuelle Daten untermauern die Beobachtung aus der Praxis, dass die Therapietreue bei der freien Dreifachtherapie, die mindestens aus zwei oder drei inhalativen Darreichungsformen besteht und die sogar in unterschiedlichen Devices vorliegen können, in sehr kurzer Zeit sehr stark abnimmt (Borgart et al. 2018).</p>	<p>In den beiden Studien IMPACT und 200812 wurde 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. Die Ergebnisse wurden in den Tragenden Gründen ergänzend dargestellt.</p> <p>Ausführungen zu der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie zu den Ergebnissen der Studie IMPACT siehe Antwort zur Stellungnahme zum gleich Thema bei GSK ab Seite 40ff .</p>

Stellungnehmer: Chiesi GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die fixe Dreifachkombination aus entzündungshemmenden ICS in Kombination mit bronchialerweiternden Wirkstoffen (LAMA/LABA) adressiert die zugrundeliegenden Entzündungsprozesse und die charakteristischen Symptome (Vogelmeier et al. 2018).</p> <p>Zusammenfassung</p> <p>Zusammenfassend ist somit festzuhalten, dass die Verfügbarkeit von fixen Dosiskombination mit LABA/LAMA/ICS für Patienten mit moderater bis schwerer COPD eine sinnvolle Erweiterung der bisherigen Kombinationstherapien darstellt und die individuellen Therapiemöglichkeiten ergänzt.</p>	
<p>Mehr Transparenz für die mündlichen Anhörung</p> <p>Im Anschluss an das schriftliche Stellungnahmeverfahren dürfen gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfo des G-BA die stellungnahmeberechtigten Parteien an der mündlichen Anhörung des jeweiligen Verfahrens teilnehmen.</p> <p>Die mündliche Anhörung dient vor allem dazu, Aspekte der Nutzenbewertung vorzutragen und zu diskutieren. Da die mündliche Anhörung auch in die Entscheidung über die Beschlussfassung der Nutzenbewertung miteinfließt, sollten aus Transparenzgründen alle Teilnehmer die eingereichten Stellungnahmen der teilnehmenden Parteien erhalten. Damit würde gewährleistet werden, dass alle Teilnehmer der mündlichen Anhörung die Möglichkeit erhalten zu sämtlichen adressierten Gesichtspunkten des Nutzenbewertungsverfahrens</p>	<p>Dieser Einwand hat keinen Einfluss auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Chiesi GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Stellungnahmen zu können. Deshalb sollten die im Vorwege beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen zum jeweiligen Verfahren den Teilnehmern der Anhörung zur Verfügung gestellt werden.	

Literaturverzeichnis

Borgart, M.; Laliberté, F.; Sheng Duh, M.; Germain, G.; Stanford, R. (2018): Medication Adherence and Persistence in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients on Triple Therapy in a US Commercially-Insured Population. American Thoracic Society International Conference. San Diego, USA, May 2018.

Kiefer, Corinna; Sturtz, Sibylle; Bender, Ralf (2015): Indirect Comparisons and Network Meta-Analyses. In: *Deutsches Arzteblatt international* 112 (47), S. 803–808. DOI: 10.3238/arztebl.2015.0803.

Lipson, David A.; Barnhart, Frank; Brealey, Noushin; Brooks, Jean; Criner, Gerard J.; Day, Nicola C. et al. (2018): Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. In: *The New England journal of medicine* 378 (18), S. 1671–1680. DOI: 10.1056/NEJMoa1713901.

Vogelmeier, C.; Buhl, R.; Burghuber, O.; Criè, C. P.; Ewig, S.; Godnic-Cvar, J. et al. (2018): S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD).

5.8 Stellungnahme Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.06.2018
Stellungnahme zu	Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol (Trelegy Ellipta®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 01.06.2018 eine vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für die neue Wirkstoffkombination Fluticasonfuroat/ Umeclidinium/ Vilanterol (Trelegy Ellipta®) von GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG veröffentlicht.</p> <p>Die Fixkombination Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol ist zugelassen als Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die mit einer Kombination aus einem inhalativen Kortikosteroid und einem langwirksamen Beta2-Agonisten nicht ausreichend eingestellt sind.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legte der G-BA zuletzt eine patientenindividuelle Therapieoptimierung mit LABA und LAMA und ggf. ICS fest.</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung auf Basis der herangezogenen Nicht-Unterlegenheitsstudie 200812 einen Zusatznutzen als nicht belegt. In der Gesamtbetrachtung identifiziert das IQWiG weder positive noch negative Effekte. Die vom Hersteller ebenfalls vorgelegte Überlegenheitsstudie (IMPACT), die eine Reihe von positiven Effekten von Fluticasonfuroat/ Umeclidinium/ Vilanterol aufzeigt, wurde vom</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG in der Bewertung als nicht geeignet eingestuft und daher nicht berücksichtigt.	
<p>Mehrfache Änderungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie seit der frühen Beratung: keine verlässlichen Vorgaben für die Nutzenbewertung</p> <p>Die vom Hersteller vorgelegte Überlegenheitsstudie (IMPACT) wurde vom IQWiG als nicht geeignet eingestuft, da die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie als unzureichend eingestuft wurde.</p> <p>Gemäß den Angaben des Herstellers im Dossier ist jedoch festzuhalten, dass die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA seit dem ersten Beratungsgespräch (frühe Beratung) vom 07.10.2015 anschließend am 28.10.2016, am 01.03.2017 sowie zuletzt wieder am 10.10.2017 insgesamt drei Mal verändert wurde.</p> <p>Daraus ergibt sich, dass Hersteller nicht mehr die Möglichkeit hatte, das Studiendesign gemäß der aktuellen Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bzw. der geänderten Fragestellungen anzupassen. Ebenfalls führten die Änderungen dazu, dass mit jeder Änderung der zVT seitens des G-BA in abnehmender Tendenz nur noch ein Bruchteil der ursprünglich geplanten Studienpopulation grundsätzlich zur Beantwortung der Fragestellung geeignet war.</p> <p>Nach Auffassung des vfa, sollte der G-BA im weiteren Verlauf des Verfahrens den eigens mehrfach veränderten Vorgaben</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>angemessen Rechnung tragen und die Studie IMPACT in der Bewertung berücksichtigen.</p> <p>Zugleich ist allgemein anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar Angaben zur Recherchestrategie sowie zu den Ergebnissen dieser Recherche enthalten. Die Herleitung und abschließende Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird jedoch nicht hinreichend erklärt bzw. begründet. Um die Entscheidung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie besser nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA bei Veröffentlichung der Nutzenbewertung zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

5.9 Stellungnahme Berlin Chemie AG

Datum	22.06.2018
Stellungnahme zu	Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol – 2018-03-01-D-347
Stellungnahme von	Berlin-Chemie AG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Berlin-Chemie AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die fixe Kombination der Wirkstoffe Fluticasonfuroat, Umeclidinium und Vilanterol wurde für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer COPD zugelassen, die mit einer Kombination aus einem inhalativen Kortikosteroid und einem langwirksamen Beta2-Agonisten nicht ausreichend eingestellt sind.</p> <p>Entsprechend wurden vom pU Daten von Patientinnen und Patienten vorgelegt, die nach einer Vorbehandlung mit einer LABA/ ICS-Kombination auf eine LAMA/LABA-Kombination umgestellt wurden. Dies kommentierte das IQWiG wie folgt: „Damit erfolgte mit der Umstellung auf die ICS-freie Studienmedikation im Vergleichsarm eine Deeskalation der zu diesem Zeitpunkt bereits trotz der Gabe von ICS unzureichenden Therapie.“</p> <p>Diese Aussage steht im Gegensatz zu der GOLD-Leitlinie von 2017, die für Patienten mit einer COPD im Grad D primär eine LAMA/LABA-Kombination empfiehlt, da in RCTs nachgewiesen wurde, dass diese der LABA/ICS-Kombination hinsichtlich der Verbesserung der FEV1 überlegen ist und zu einer stärkeren Senkung der Exazerbationsrate führt.^{1,2} Die Umstellung von einer LABA/ICS-Kombination auf eine LAMA/LABA-Kombination kann somit nicht als Deeskalation der Therapie gedeutet werden.</p>	

Literaturverzeichnis

- 1. Zhong et al. ERJ 2014, 44 Suppl 58, P2885**
- 2. Jadwiga A , Wedzicha . N Engl J Med 2016, 374, 2222 – 2234**

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 9. Juli 2018
von 11:00 Uhr bis 12:32 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Berlin-Chemie AG:**

Frau Eicke
Herr Dr. Limberg

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Boehringer):**

Herr Schwedler
Herr Dr. Zehendner

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Chiesi GmbH (Chiesi):**

Frau Dr. Reimann
Herr Dr. Rellin

Angemeldete Teilnehmer der Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK):**

Frau Dr. Dr. Berchtold
Herr Dr. Hennig
Frau Dr. Mohrlang
Herr Dr. Welte

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novartis Pharma GmbH (Novartis):**

Herr Dr. Berschneider
Frau Dr. Hagedorn-Peinz

Angemeldeter Teilnehmer von der **Deutschen Atemwegsliga e.V. (Atemwegsliga):**

Herr Prof. Dr. Criée

Angemeldeter Teilnehmer von der **Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP):**

Herr Dr. Kardos

Angemeldeter Teilnehmer aus der **Pneumologischen Praxis Berlin-Lichterfelde:**

Herr Dr. Schultz

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Frau Melchior
Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses im §-35a-Verfahren. Wir haben als Basis der heutigen mündlichen Anhörung die Dossierbewertung des IQWiG vom 30. Mai 2018, die Sie kennen. Das Verfahren zeichnet sich durch einen mehrfachen Wechsel der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus. Das ist sicherlich ein Punkt, über den wir noch sprechen werden.

Im Verfahren haben Stellungnahmen abgegeben zum einen GlaxoSmith Kline GmbH & Co. KG als pharmazeutischer Unternehmer, zum anderen die Deutsche Atemwegsliga sowie die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, dann Herr Dr. Schultz hier aus Berlin, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Novartis Pharma GmbH, Chiesi GmbH, Berlin-Chemie AG und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss für unser Protokoll der guten Ordnung halber wieder die Anwesenheit feststellen: Für den pharmazeutischen Unternehmer, also für Glaxo, müssten Frau Dr. Dr. Berchtold, Herr Dr. Hennig, Frau Dr. Mohrlang und Herr Dr. Welte da sein – jawohl. Dann müssten für Berlin-Chemie Frau Eicke und Herr Dr. Limberg da sein – jawohl –, für Boehringer Herr Schwedler und Herr Dr. Zehendner – ja –, dann für Chiesi Frau Dr. Reimann und Herr Dr. Rellin – ja. Entschuldigt ist Herr Professor Criée von der Deutschen Atemwegsliga. Ferner müsste Herr Dr. Kardos von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin da sein – jawohl –, dann Herr Dr. Berschneider und Frau Dr. Hagedorn-Peinz von Novartis – jawohl – und Herr Dr. Schultz hier aus Berlin – jawohl –, und Frau Melchior und Herr Dr. Rasch vom vfa sind auch beide da.

Ich weise der guten Ordnung halber darauf hin, dass wir Wortprotokoll führen. Nennen Sie deshalb bitte jeweils Name, entsendendes Unternehmen oder Fachgesellschaft oder was auch immer, wenn Sie das Wort ergreifen, und benutzen Sie das Mikrofon. Ich gebe zunächst wie üblich dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit, einführend zur Dossierbewertung des IQWiG und zu den aus seiner Sicht maßgeblichen Punkten Stellung zu nehmen.

Wir sollten auf alle Fälle – das ist eine Frage, die insbesondere nachher an die Kliniker geht – über die Frage sprechen, ob bei Patienten mit unzureichender Wirkung einer Kombination aus LABA/ICS der Einsatz einer Kombination LABA/LAMA adäquat ist und ob es Patienten gibt, für die gegebenenfalls eine direkte Eskalation auf eine Dreifachkombination LABA/LAMA/ICS notwendig ist. Das ist ja eine Fragestellung, die eben auch die Bewertung von Studien berührt.

Weiter wäre spannend, darüber zu diskutieren, wie der Stellenwert von ICS im Anwendungsgebiet COPD eingeschätzt wird und ob davon ausgegangen werden kann, dass bei dem Großteil der Patienten in der IMPACT-Studie eine patientenindividuelle Therapieoptimierung mit LABA und LAMA und gegebenenfalls ICS erfolgt ist. Das wäre dann auch noch eine Fragestellung, die mit den Klinikern zu erörtern wäre, wie aus ihrer Sicht der Stellenwert einer solchen Dreifach-Fixkombination im Versorgungsalltag im Anwendungsgebiet von COPD eingeschätzt wird. Das ist meines Erachtens die zentrale Fragestellung, über die wir diskutieren müssten.

Aber zunächst erhält der pharmazeutische Unternehmer das Wort. Wer macht das? – Bitte schön, Frau Dr. Berchtold.

Frau Dr. Dr. Berchtold (GSK): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr verehrte Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses und Vertreter der Fachgesellschaften! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen herzlichen Dank für die einleitenden Worte und für die Möglichkeit, im Zuge dieser Anhörung Stellung nehmen zu dürfen.

Ich möchte Ihnen zunächst meine Kollegen vorstellen. Aus dem Bereich der Biostatistik ist Herr Hennig vor Ort, ebenso Frau Mohrlang aus dem medizinischen Fachbereich Atemwege und Herr Welte aus der Gesundheitsökonomie. Mein Name ist Christina Berchtold; ich bin im medizinischen Fachbereich für Inhalativa tätig.

Im Folgenden möchten wir, wie schon eingeführt, auf drei Punkte eingehen, so auf das Studienprogramm und die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Wirkstoffkombination Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol, auf die Bedeutung der IMPACT-Studie für die Nutzenbewertung und auf die IQWiG-Dossierbewertung.

Zum Studienprogramm und der zVT-Festlegung: Die Wirkstoffkombination aus Fluticasonfuroat/

Umeclidinium/Vilanterol ist zugelassen für die Erhaltungstherapie von Patienten mit moderater bis schwerer COPD, die mit einer Kombination aus einem inhalativem Kortikosteroid und einem langwirksamen β 2-Sympathomimetikum nicht ausreichend eingestellt sind. Um den Stellenwert dieser Dreifachtherapie bei COPD zu untersuchen, wurde ein umfassendes Studienprogramm aufgesetzt. Ziel war es, Studien durchzuführen, die bei der Nutzenbewertung berücksichtigt werden können. Insofern haben wir uns frühzeitig, im Jahr 2015, vom G-BA zu den Rahmenvorgaben der Nutzenbewertung beraten lassen. Der G-BA bestätigte uns damals, dass in dem aufgesetzten Studienprogramm die zVT adäquat umgesetzt war. Daraufhin wurden die FULFIL- und die IMPACT-Studien mit fast 12.000 Patienten wie geplant durchgeführt.

In der Folgezeit änderte sich die zweckmäßige Vergleichstherapie dreimal. Seitens des G-BA wurden in der Folge Wege aufgezeigt, Patientendaten aus der IMPACT-Studie zu analysieren, um den letzten G-BA-Vorgaben zur zVT zu entsprechen. In diesen Analysen zeigen sich patientenrelevante Verbesserungen im Besonderen bei COPD-Exazerbationen und der Lebensqualität der Patienten. Erstmals konnte prospektiv gezeigt werden, dass ein COPD-Medikament eine statistisch signifikante Verringerung der Sterblichkeit bewirkt.

Zur Bedeutung der IMPACT-Studie für die Nutzenbewertung: Ziel der IMPACT-Studie war es, herauszufinden, welche Therapie für COPD-Patienten mit mindestens einer Exazerbation in den letzten zwölf Monaten patientenrelevante Vorteile bringt. Die IMPACT-Studie zeichnet sich durch mehr als 10 000 Patienten, die Verwendung des gleichen Inhalators, die einmal tägliche Inhalation und den Einsatz des gleichen LAMAs, LABAs und ICS in verschiedenen Behandlungskombinationen aus.

Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol zeigte im Vergleich zur dualen Bronchodilatation mit LAMA/LABA in der IMPACT-Studie signifikante patientenrelevante Verbesserungen. Wichtige Endpunkte wie COPD-Exazerbationen, also Phasen, in denen der Patient Symptome wie Luftnot und vermehrte Sputumproduktion aufweist und gegebenenfalls stationär im Krankenhaus eingewiesen werden muss, wurden durch die Dreifachkombination

verringert. Auch die Lebensqualität, das heißt die Belastbarkeit, die Aktivität und das psychosoziale Befinden der Patienten, besserten sich unter der Dreifachtherapie signifikant.

Als einziger statistisch signifikanter unerwünschter Effekt wurde ein bekannt erhöhtes Pneumonierisiko unter Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol beobachtet. Gleichzeitig führte diese Dreifachtherapie als erstes COPD-Medikament in einer prospektiven Studie zu einer statistisch signifikanten Verringerung der Sterblichkeit der Patienten. Auch die im Dossier abgebildete Teilpopulation zeigt in den patientenrelevanten Endpunkten aus den Bereichen Morbidität, sprich Krankheitslast, Lebensqualität und Mortalität, für Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol Behandlungsvorteile gegenüber der LAMA/LABA-Kombination. Dies spricht für die Konsistenz der Daten und unterstreicht die Bedeutung der Medikamentenwirkung der Dreifachtherapie.

Zur IQWiG-Dossierbewertung: Das IQWiG führt die im Dossier dargestellte Studie 200812 zur Bewertung des Zusatznutzens an. Diese erfüllt formell die zVT-Vorgaben. In dem gewählten Studiendesign wurde die offene versus die geschlossene Dreifachtherapie mit identischen Wirkstoffen auf Nichtunterlegenheit verglichen. Als primärer Endpunkt wurde der Lungenfunktionsparameter FEV₁ gewählt. In beiden Studienarmen erfolgte die einmal tägliche Medikamentengabe mit zwei Inhalationsgeräten. Aus diesem Grund teilen wir die Feststellung des G-BA, dass diese Studie für die Nutzenbewertung als nicht geeignet erscheint.

Die IMPACT-Studie hat das IQWiG für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Angeführt wird, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt wäre. Begründet wird dies damit, dass die Therapieoptimierung von ICS/LABA-vorbehandelten Patienten mit LAMA/LABA im Vergleichsarm wegen des Absetzens des ICS eine inadäquate Behandlung darstelle. Zur Untersuchung dieser Fragestellung haben wir weitere Analysen durchgeführt. Die zusätzlichen Auswertungen zeigen ein in sich konsistentes Bild hinsichtlich der Endpunkte Exazerbationen, Lebensqualität und Symptomatik, unabhängig von einer ICS-Therapieänderung. Insofern stellt der medikamentöse Wechsel von ICS/LABA auf LAMA/LABA eine adäquate Therapieoptimierung dar.

Dies entspricht auch den Empfehlungen des internationalen GOLD-Strategiepapiers und der kürzlich publizierten deutschen COPD-Leitlinie, die einen Therapiewechsel von ICS/LABA zu LAMA/LABA legitimieren. Zudem hat auch der G-BA bei der zVT-Festlegung eine Therapieoptimierung mit LAMA/LABA und gegebenenfalls ICS vorgegeben. Aufgrund des derzeitigen Anwendungsgebietes von Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol und der zu berücksichtigenden Vortherapie ist daher die LAMA/LABA-Behandlung als Vergleichstherapie geeignet.

Zusammenfassend ist in der IMPACT-Studie die aktuell vorgegebene zVT in der zulassungskonformen Teilpopulation abgebildet. Die patientenrelevanten Ergebnisse der IMPACT-Studie in den Bereichen Morbidität, Lebensqualität und Mortalität der Patienten sind sowohl für die optimale Versorgung der COPD-Patienten als auch für die Nutzenbewertung der Dreifachtherapie mit Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol von höchster Relevanz. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Einführung, Frau Berchtold. – Her Vervölgyi, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich habe zwei Punkte. Erstens geht es noch einmal um die IMPACT-Studie, die Sie angesprochen haben, nämlich eigentlich genau um die besondere Situation, dass wir hier in beiden Armen eigentlich die gleichen Wirkstoffe anwenden, nämlich Umeclidinium und Vilanterol, und der einzige Unterschied zwischen beiden Armen ist, dass im Interventionsarm noch Fluticason eingesetzt wird. Dazu ist meine Frage: Kann man das gegebenenfalls so interpretieren, dass diese Studie sicherlich eine hochrelevante Fragestellung beantwortet, und zwar in der Situation, in der ich hier bin, in Bezug auf Patienten, die größtenteils schwere COPD mit Exazerbationen haben, nämlich die Fragestellung, ob die Dreifachkombination Vorteile gegenüber der Zweifachkombination in dem Sinne hat, dass ich die Leitlinienentwicklung unterstützen kann?

Die Fragestellung der Nutzenbewertung ist aber eine andere, nämlich: Welchen Zusatznutzen hat die Dreifachkombination auf Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol im Vergleich zur vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, nämlich der patientenindividuellen Therapieoptimierung? Wenn man sich die Leitlinien anguckt – so interpretiere ich das zumindest –, stellt in der Situation, da die Patienten von ICS und LABA kommen, die Eskalation durch Hinzunahme eines LAMAs eine durchaus angebrachte Therapieoption dar. Deswegen ist meine Frage an die Kliniker: Gibt es klare Kriterien, anhand derer man festmachen kann, wann ein Patient, der von ICS/LABA kommt, zu LABA/LAMA wechselt oder halt die Dreifachkombination bekommt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Fangen wir mit Herrn Kardos an, und dann kommt Herr Schultz.

Herr Dr. Kardos (DGP, Atemwegsliga): Ich spreche auch für die Atemwegsliga, weil Herr Professor Criée verhindert ist.

Ich möchte Ihre Frage gleich beantworten. Wir haben heute einige Biomarker, insbesondere die Eosinophilen, die einigermaßen Sicherheit geben sollen – das ist noch nicht leitlinienreif –, dass einige Patienten von der ICS/LABA-Therapie mehr profitieren und andere Patienten von der LAMA/LABA-Therapie profitieren. GOLD hat das ja sehr praktisch gelöst. Die Deutsche Atemwegsliga und die DGP haben diese Lösung übernommen, zumal der erste Autor beider Werke Professor Vogelmeier ist. Da ist ein Wechsel von Dreifachtherapie zu Zweifachtherapie, von ICS/LABA zu LABA/LAMA möglich. Die GOLD-Autoren – Singh hat das vor wenigen Wochen publiziert – haben nachgelegt und gesagt: Der Teufel steckt im Detail. Es geht um folgendes Detail: Welche Patienten profitieren von der einen oder der anderen Therapie? In diesem Paper, im ERJ publiziert – ich habe ja ein Pdf geschickt –, wird gesagt, dass die vorbehandelten Patienten durchaus anders zu handhaben sind als diejenigen, die das erste Mal zu uns kommen. Eine Vorbehandlung mit ICS kann durchaus dazu geführt haben, dass da weniger Exazerbationen oder gar keine Exazerbationen aufgetreten sind, ICS aber trotzdem weiterhin indiziert ist, weil dann, wenn man es absetzte, Exazerbationen aufträten. Als viel weniger problematisch wurde die Situation angesehen, wenn das LABA/LAMA sozusagen auf eine Dreifachtherapie erweitert wurde.

Ich glaube, wenn wir über Teufel und Detail sprechen, dann ist das Problem, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie vom G-BA nur dreimal und nicht viermal geändert wurde, weil heute ganz klar ist, dass es Patienten gibt, die von LABA/LAMA besser profitieren – dafür gibt es eine große Studie, FLAME –, und es Patienten gibt, die von ICS/LABA mehr

profitieren. Dafür gibt es ebenfalls eine große Studie, die Nichtunterlegenheitsstudie, die negativ ausgefallen ist, genannt SUNSET, mit der nicht gezeigt werden konnte, dass ICS/LABA dem Regime LABA/LAMA unterlegen ist. Außerdem gibt es noch einige Studien, WISDOM usw., wonach das Absetzen von ICS in einer schwer obstruktiven Population keine Nachteile ergeben hat. Wenn man Subgruppen auswertet, zeigt sich ebenfalls: Man kann sich auch hier auf den Biomarker „Eosinophile im Blut“ verlassen.

Unser zweiter Punkt war, dass die offensichtlich auf Verlangen der Zulassungsbehörde herangezogene Studie, bei der die gleichen Substanzen aus den gleichen Inhalatoren im Double-Dummy-Technik geprüft worden sind – mittlerweile ist diese Studie publiziert –, keinen Vorteil gezeigt hat. Es konnte sich auch kein Vorteil zeigen: Das ist ja die gleiche Therapie aus dem gleichen Inhalator. Der einzige Vorteil hätte sein können, dass die Compliance, die Adhärenz besser gewesen wäre, wenn man einen Inhalator gibt. Aber dieser Vorteil ist natürlich dadurch zunichte gemacht, dass das Double-Dummy war. Ich meine, der endgültige Platz der Dreifachtherapie ist bei COPD wahrscheinlich noch nicht in Stein gemeißelt; aber man sollte im Hinblick auf wirtschaftliche Auswirkungen die Dreifachtherapie aus IMPACT unter Hinzuziehung aller drei Gruppen auswerten. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kardos. – Herr Schultz, bitte schön.

Herr Dr. Schultz (Pneumolog. Praxis Berlin): Ich möchte Herrn Kardos in vielen Punkten recht geben, aber noch einmal unabhängig von den Studien auch auf den Patienten Wert legen. Wir haben einen Patienten, der eine Erkrankung hat, die irreversibel ist und meistens tödlich endet, und wir müssen überlegen: Was ist der Stellenwert der inhalativen Steroide? Wir haben sehr viele Jahre lang zu viel davon gegeben. Wir haben, wie Sie richtig sagen, ICS/LABA-Kombination gegeben, und wir überlegen dann, wann, bei wem das etwas bringt und bei wem wir vielleicht eine Therapieoptimierung bekommen können, indem wir das inhalative Steroid weglassen und anstelle dessen LAMA dazu geben.

Es gibt noch keine richtigen Definitionen dafür. Herr Kardos sagt, die Dreierkombination ist noch nicht in Stein gemeißelt. Selbst das inhalative Steroid ist bei der COPD noch nicht wirklich in Stein gemeißelt; das war es 2014 nicht. Wir überlegen und wir brauchen Studien wie diese hier, wie die IMPACT-Studie, um zu sehen: Welches ist denn eigentlich der Stellenwert? Welche Patienten profitieren? Das kann man leider nicht nur auf GOLD 1, 2, 3, 4 oder GOLD A, B, C, D beziehen, sondern man muss tatsächlich den Patienten angucken. Die Biomarker helfen ein bisschen, aber auch nicht vollständig. Das heißt, wir müssen bei jedem einzelnen Patienten individuell entscheiden. Da gibt es diejenigen, der die ICS/LABA-Kombination bekommt und eigentlich das ICS nicht braucht, mehr so der Typ Pink puffer, nicht unbedingt der Blue bloater.

Als Herr Magnussen in WISDOM vor ein paar Jahren gesagt hat, wir können alle die inhalativen Steroide bei der COPD absetzen, da kamen wirklich viele zu mir in die Praxis und haben gesagt, jetzt können wir mal absetzen, weil es groß in der *Berliner Morgenpost* stand. Bei einem Teil der Patienten war ich dann eigentlich froh, das absetzen zu können, weil der Druck von den Patienten nicht mehr so groß war. Aber 20 Prozent kamen wieder und haben gesagt: „Doktor, mir geht es schlechter nach vier Wochen, seit ich das abgesetzt habe“, und wir mussten es doch wieder nehmen. Das heißt, wir haben immer noch eine Unbekannte dabei, den Patienten, der sehr wichtig ist. Wie gesagt, einen Teil kann man auf LAMA/LABA

umstellen und verbessern, ein anderer Teil profitiert davon. Deswegen ist die Möglichkeit, das jetzt sozusagen in einer neuen Studie nachzuweisen und vielleicht dann auch als Triple zu geben, für uns in der Praxis eine Bereicherung, die jedoch nicht dazu führt, dass wir breit streuen und sagen: Jetzt kriegen alle COPD-Patienten die Dreierkombination. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schultz. – Jetzt habe ich Frau Bickel und dann Herrn Kuhn. – Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Ich möchte auch noch eine Frage an die Kliniker richten. Wenn ich die GOLD-Leitlinie richtig verstanden habe – ich würde gerne bestätigt wissen, ob das in der Praxis so ist –, kann man ja Patienten, die von ICS/LABA kommen, in der Patientengruppe D entweder auf LABA/LAMA umstellen – zumindest geht ja dieser dicke Pfeil bzw. das Kästchen zu LABA/LAMA – oder eben zu dieser Dreifachkombination. Würden Sie das auch bestätigen, also dass Sie dann einfach eine Umstellung von ICS/LABA auf LAMA/LABA oder eben auf die Dreifachkombination wagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kardos, bitte.

Herr Dr. Kardos (DGP): Vielen Dank für Ihre Frage. – Es ist sehr schwierig zu entscheiden, welchen Weg man gehen soll. Wir sind jetzt seit zwei Jahren, seit FLAME und seit GOLD auf den Kopf gestellt wurde, die Umstellung erst mal auf LABA/LAMA gewohnt, und häufig, wie Herr Kollege Schultz ausgeführt hat, klappt das nicht. Die Patienten kommen zurück, sie glauben, dass ihnen etwas weggenommen wurde. Das ist ein schwieriges psychologisches Problem. Wir erklären dann: Jawohl, du hast nach wie vor doppelt, aber eben andere Substanzen. Manche sind happy damit, aber es gibt sicherlich eine Kohorte von Patienten, die wirklich eine Dreifachtherapie brauchen.

Ich möchte auch darauf hinweisen, dass es eine Cochrane-Metaanalyse von Kew als First Author gibt – sie ist jetzt drei, vier Jahre alt –, wobei durch eine Netzwerk-Metaanalyse herausgefunden wurde, dass inhalative Kortikosteroide diejenigen Substanzen sind, die bei COPD die Lebensqualität am anhaltendsten günstig beeinflussen. Die Umstellung wird wahrscheinlich so sein, dass das Motto gilt: Man muss es ausprobieren. Ich möchte betonen, dass sicherlich keinesfalls jeder COPD-Patient – auch nicht die schweren Fälle, also diejenigen mit Obstruktionsgrad IV und Gruppe D – eine Triplekombination braucht. Aber vielleicht muss man es sich bei denen zumindest anschauen.

Ich weise auch noch einmal darauf hin, dass unter dem Mantel COPD einige Patienten mit dem sogenannten ACOS untertauchen. Manche schätzen das auf 20 Prozent. Das heißt, das sind Patienten, die auch asthmatisch angehaucht sind. Diese Patienten brauchen ohnehin inhalative Kortikosteroide. Ich kenne keine Studie, weil es keine guten Kriterien gibt, das auseinanderzuhalten, in deren Rahmen ACOS-Patienten gezielt untersucht worden wären, ohne und mit ICS.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Herr Schulze, ergänzend dazu? – Dann Nachfrage dazu, Frau Müller? – Herr Schultz, bitte.

Herr Dr. Schultz (Pneumolog. Praxis Berlin): Auch kurz noch meine Bemerkung dazu: Wenn Sie ICS/LABA geben, Schweregrad D nach GOLD haben, dann liegen wir eigentlich nach dem Plan nicht ganz richtig. Das heißt, wir müssen etwas ändern, und wir würden uns dann den Patienten angucken: Ist es mehr der Typ der Vilexazerbierer, der Blue-Bloater,

die viel Sekret haben, dann würde man wahrscheinlich auf die Dreierkombination wechseln. Bei allen anderen und bei den meisten kann man wahrscheinlich auch in diesem Schweregrad von ICS/LABA auf LABA/LAMA wechseln.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Nachfrage Frau Müller; dann habe ich Herrn Kuhn und Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Müller: Herr Dr. Schultz hat die Frage, die ich eigentlich an Herrn Dr. Kardos hatte, teilweise schon beantwortet. Die konkrete Situation hier ist ja im Anwendungsgebiet. Das sind ja tatsächlich Patienten, die mit ICS und LABA nicht ausreichend eingestellt sind. Also, wir haben durchaus Patienten, die eben eine Kortikoidkomponente darin haben und damit nicht ausreichend eingestellt sind. Meine Frage war eigentlich: Was würde man in dieser konkreten Situation, wenn das so ist, und auch in Kenntnis der FLAME-Studie, die eben eine Überlegenheit der ICS-freien LAMA/LABA-Kombination gegenüber LABA und ICS gezeigt hat, sozusagen als Erstes machen? Sie haben ja schon gesagt, wenn ich Sie richtig verstanden habe: Für einen Großteil würde man erst einmal eine ICS-freie Zweifachkombination LABA/LAMA nehmen; aber es gibt ein paar Patienten, bei denen man gleich, obwohl sie unter der Zweifachkombi mit ICS nicht ausreichend behandelt wurden, auf die Dreifachkombi gehen würde, für diese konkrete Situation laut Anwendungsgebiet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kardos.

Herr Dr. Kardos (DGP): In der Praxis sieht das ja ein bisschen anders aus. Die meisten COPD-Patienten, die zu mir kommen, sind vorbehandelt und haben schon eine Therapie. Davon machen wir es natürlich abhängig, ob wir diese Therapie belassen oder ob wir sie ausweiten. Wir müssen betonen: Die COPD ist zwar eine behandelbare Krankheit, aber die Therapieeffekte bei der Behandlung von COPD im Vergleich zum Beispiel zum Asthma sind mickrig. Daraus folgt, dass wir den Patienten niemals beschwerdefrei hinkriegen. Wenn wir ihn beschwerdefrei hinkriegen, dann hat er keine COPD, dann hat er wahrscheinlich Asthma.

Ich mache das davon abhängig: Wenn ein Patient kommt, der ICS/LABA und etliche Exazerbationen hat, der aus dem Krankenhaus kam usw., dann würde ich ihn sofort auf die Dreierkombination umstellen, wenn er bislang ICS/LABA gehabt hat. Wenn ein Patient kommt, der das erste Mal eine Minimaltherapie gehabt hat und Exazerbationen nicht so schwerwiegender Art hat, entsprechend der Symptomatik, wie von Herrn Schultz auch erwähnt, dann würde ich LABA/LAMA versuchen, wenn er das noch nicht gehabt hat. Wenn er schon LABA/LAMA gehabt hat, bleibt mir nichts anderes übrig, wenn ich eskalieren will, abgesehen von Roflumilast und einigen anderen Sachen. Wenn ich eskalieren will und muss, weil sein Zustand schlecht ist, dann muss ich die Dreifachkombination geben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Frau Müller? – Herr Mayer, hatten Sie auch dazu eine Frage? – Dann kommen Sie danach dran.

Frau Dr. Müller: Ich habe noch eine Nachfrage. Aber diejenigen Patienten, die unter LABA/LAMA schlecht eingestellt waren, sind ja hier nicht im Anwendungsgebiet. Das Anwendungsgebiet ist ja hier noch so formuliert, wie der frühere Standard im LABA/ICS und darunter war. Die, die Sie eben genannt haben, die Sie direkt auf die Dreifachkombi umstellen, sind ja eigentlich nicht hier im Anwendungsgebiet, zumindest nicht explizit: Diejenigen, die zu dem Zeitpunkt LABA/LAMA haben und exazerbieren, sind nicht enthalten.

Ich hatte deshalb konkret nach denjenigen gefragt, die unter einer Zweifachkombi mit ICS eine Exazerbation haben, danach, ob Sie dann sozusagen direkt auf die Dreifachkombination gehen würden. Oder würden Sie nach den neueren Erkenntnissen – wir haben ja jetzt viel gehört, dass die Rolle der Steroide sozusagen durch die neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse geringer geworden ist – dann erst einmal ein ICS-freies Regime versuchen, also LABA und LAMA, eine Zweifachkombi, bevor Sie auf die Dreifachkombi gehen? Das war eigentlich die ganz konkrete Frage.

Herr Dr. Kardos (DGP): Meine Antwort wäre: Ja, ich würde es versuchen, abgesehen von ganz schwerwiegenden und problematischen Fällen, und dann würde ich sehen, wie es dem Patienten geht. Ich möchte betonen: Wir haben eine große Real-Life-Studie DACCORD, und wir haben in dieser Studie gesehen: Wenn Patienten symptomatisch sind, es ihnen schlecht geht und sie unter ICS/LABA sind, so profitieren sie am meisten, wenn man einen LAMA dazu gibt. Also, das ist schon begründet, das ist durchaus zu rechtfertigen. Es wird aber Patienten geben, bei denen primär dann von ICS/LABA auf die Dreifachtherapie gewechselt und nicht auf LABA/LAMA zurückgegangen wird. Die wissenschaftliche Wertung ist, wie gesagt, noch nicht abgeschlossen. Ohnehin wird man individuell verfahren, zum Beispiel auch nachschauen, ob der Patient eventuell Hinweise auf frühere Allergien hat, auf ACOS usw. hat, immerhin 10 bis 20 Prozent.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Schultz.

Herr Dr. Schultz (Pneumolog. Praxis Berlin): Auch nur eine kurze Ergänzung dazu. Ich gebe Ihnen in vollem Umfang recht: Die schwerkranken Patienten, die jetzt gerade aus der Klinik entlassen worden sind, die sauerstoffpflichtig sind und schwere Exazerbationen haben, werden wir natürlich nicht auf eine LABA/LAMA-Kombination reduzieren. Aber bei einem Großteil der Patienten, die sich dann vielleicht erholt haben und im Laufe der Zeit eher gut einstellbar sind, weil wir die weiteren, die nicht medikamentösen Therapiemöglichkeiten vielleicht auch greifen lassen können, kann man sicherlich schauen, ob man ihnen das inhalative Steroid wieder wegnimmt. Das sind aber, wie gesagt, nicht die ganz schweren Fälle, von denen Herr Kardos sprach, sondern vielleicht diejenigen, die knapp unter 50 Prozent Lungenfunktion haben und nicht ganz so häufig exazerbieren. Aber jeder Patient kann sich auch ein bisschen wandeln. Es ist ja nicht so, dass er immer in diesem Schweregrad bleibt. Wir können durch die Maßnahmen, durch Lungensport und Tabakentwöhnung usw., durchaus erreichen, Stabilität hinzubekommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt habe ich Herrn Mayer, Herrn Kuhn, Frau Wenzel-Seifert und Frau Grell. – Herr Mayer, bitte.

Herr Dr. Mayer: Ich bin jetzt doch ein bisschen verwirrt ob Ihrer beiden Aussagen, –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich auch.

Herr Dr. Mayer: – gerade bei Ihnen, Herr Schultz, weil Sie die ganze Zeit da ziemlich hin und herschwimmen: Ist es nun patientenindividuell oder nicht, wie man aus einer ICS/LABA-Kombination weiter verfährt? So habe ich das eigentlich initial verstanden. Auf die gezielten Nachfragen von Frau Müller war es dann doch wieder anders.

Ich bin ein bisschen verwirrt, weil ich denke, hier haben alle Patienten laut Einschlusskriterium und letztendlich ja auch laut Zulassung ICS/LABA gehabt. Das würde damit bedeuten: Wenn Sie die wenigsten Patienten das ICS beibehalten lassen würden, dann hätten sie eigentlich alle zu Unrecht ICS gehabt. Das kann ich mir nicht vorstellen. Individuell wird der eine oder andere ICS brauchen oder gebraucht haben, von der Seite „entzündlich“ kommen und davon profitieren. Insofern fällt es mir schwer zu glauben, dass Sie in der Regel in der ersten Instanz erst einmal das ICS einfach wegnehmen – dazu hätte ich gleich noch eine zweite Frage – und dann einfach LAMA hinzugeben.

Da wäre doch eigentlich das Erste das, was Sie zum Schluss gesagt haben, Herr Schultz: Man macht mal einen Auslassversuch mit ICS, lässt es also einmal weg. Aber das würde ich erst machen, wenn ich möglicherweise etwas hinzugegeben habe und dann gucke: Brauche ich das ICS noch, sozusagen für sekundär? Aber jetzt initial gleich das ICS schlagartig wegzulassen – – Das ist meine zweite Frage: Ist das nicht auch eine Art von Tapering? Sprich, nehme ich jemanden, der über Jahre ICS gewohnt ist, die Kombination, einem Patienten, dessen Befinden dann irgendwann einmal schlechter wird, der exazerbiert, also einfach eine Eskalation braucht, dann wirklich das ICS schlagartig weg und stelle auf LAMA um? Die Frage stellt sich mir jetzt einfach so.

Von daher: Ich habe nicht so ganz mitgenommen – – Die individuelle Komponente haben Sie mehrfach betont. Das heißt, nicht jeder Patient ist gleich. Damit stellt sich mir die Frage, inwieweit hier in der Studie dieser Switch – – Ich meine, Intervention kriegen im Endeffekt ja alle: Sie haben vorher ICS gehabt, sie bekommen ja alle schick die Dreifachkombination; da sind ICS und LAMA neu dabei, also ICS beibehalten und LAMA dazu. Wie sind die Patienten im Vergleichsarm, die sozusagen alle nur LAMA und LABA bekommen und keine ICS kriegen? Da stellt sich mir die Frage, inwieweit wirklich alle Patienten, die wir hier drin haben, entweder in der Dreifachkombination eine Übertherapie haben, weil sie nämlich allesamt ICS nicht gebraucht hätten, oder ob wir in der Kontrollgruppe eine Untergruppe haben, weil eigentlich doch einige dabei gewesen wären, die ICS noch weiter gebraucht hätten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kuhn und dann Herr Kardos, dann Frau Wenzel-Seifert oder Herr Kuhn. Oder war das jetzt erledigt, Herr Kuhn? – Okay. – Herr Schultz.

Herr Dr. Schultz (Pneumolog. Praxis Berlin): Letztendlich geht es in den Studien darum: Welches ist der Stellenwert der ICS? Wenn wir das alles vor ein paar Jahren schon gewusst hätten, dann hätten wir uns nicht so die Gedanken gemacht. Ich habe ja vorhin gesagt, Herr Magnussen mit WISDOM hat gezeigt: Wir können es absetzen, ohne dass etwas Großes passiert. Im klinischen Alltag sehen wir auch das Absetzen inhalativer Steroide. Ich habe von keinem Kollegen – ich habe relativ viel Kontakt zu meinen niedergelassenen Kollegen – gehört, dass der dann sagte, ja, jetzt musst du mal eine Woche nur einen Hub nehmen, dann vielleicht eine Woche nur einen halben Hub oder so; das geht ja nicht.

Vielmehr sind inhalative Steroide ganz anders als die oralen Steroide; bitte, das darf man nicht verwechseln. Die inhalativen Steroide setzen wir ab. Ich habe 30 Jahre Praxistätigkeit und sehe durchaus: Der eine oder andere braucht es – da haben Sie recht –, aber der kommt dann innerhalb der nächsten vier Wochen wieder und sagt es. Entweder ist es jemand, wie Herr Kardos sagt, der ein bisschen eine Asthmakomponente hat, oder es ist eben ein COPD-Patient, der es braucht; in der Praxis merke ich das dann. Ich versuche es vorher einzugrenzen, mit allen verfügbaren Hilfsmitteln – Eosinophile, Exazerbationen –

herauszufinden, wer es denn braucht. Aber solche Studien brauchen wir dann eben auch, um sagen zu können: Okay, jetzt sind wir wieder ein bisschen klüger. Aber ich habe keine Angst davor, ein inhalatives Steroid abzusetzen und dies dann von heute auf morgen zu machen. Das ist anders als beim Asthma; um Gottes Willen, das würden wir natürlich nie machen. Beim reinen COPD-Patienten, ob ich das jetzt ausschleiche oder so – – Ich kenne keine Studie, und im Praxisalltag habe ich nie ein Problem gesehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Ich muss noch einmal nachfragen; ich verstehe es trotzdem nicht. Die Studie hat hier drei Arme, einmal praktisch Dreifachkombi, dann die Kombination ICS/LAMA und dann eben die ICS-freie Kombination. Die für den G-BA einzige zVT ist die ICS-freie Kombination. Das heißt aber praktisch, dass dann eigentlich das, was man gezeigt hat, nämlich dass ICS-Freiheit hier nicht für alle Patienten angezeigt ist, doch eigentlich das Ergebnis der Studie ist, weil hier ja als Negativum in der ICS-freien Kombination Exazerbationen auftreten. Das ist für mich die Konsequenz aus der Studie oder aus dem Arm, dass eigentlich ICS für einen Teil der Patienten notwendig geblieben ist. Das wurde nicht differenziert, es wurde einfach nur randomisiert zugeteilt. Aber es wurde nicht praktisch patientenindividuell entschieden, der eine braucht ICS, der andere nicht, so wie Sie gesagt haben: Entsprechende Eosinophile, hat er eine Historie, hat er eine Asthmakomponente oder Ähnliches? Das konnte ich nicht finden. Vielleicht bin ich da aber auch vom Studiendesign her nicht voll informiert. Aber da fehlt mir diese individuelle Komponente: Welcher Patient braucht ICS aufgrund der von Ihnen genannten vorliegenden Patientencharakteristika und welcher nicht? Vielmehr wurde einfach per Randomisierung entschieden: Der eine kriegt es, der andere kriegt es nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kardos.

Herr Dr. Kardos (DGP): Um jetzt auf die IMPACT-Studie zu kommen: Es waren ja schon einmalige Auswahlkriterien bzw. Einschlusskriterien in die Studie; denn entweder wurden Patienten eingeschlossen, die überwältigende Exazerbationen hatten, oder es wurden Patienten eingeschlossen, die ein bisschen weniger Exazerbationen hatten, aber dafür eine schlechte Lungenfunktion. So hat man wahrscheinlich versucht, eine relativ breite Population abzudecken. Ich meine noch einmal, dass die Entscheidung in der Zeit der individualisierten Medizin oder personalisierten Medizin individuell sein muss.

Ich möchte zudem darauf hinweisen, dass ICS-haltige Therapien auch Kontraindikationen haben. Etwa 5 Prozent der Patienten bekommt eine orale Candidiasis. Wenn das bei Asthma auftritt, dann ist das die Katastrophe, weil Sie dann orale Steroide geben müssen; meistens kriegen sie dann immer wieder Candidiasis. Bei COPD können Sie versuchen abzusetzen.

Die zweite Geschichte ist: Es gibt tatsächlich Patienten, die auf ICS-haltige Therapien Pneumonien bekommen. Ich würde jedes Mal, wenn der Patient eine Pneumonie unter einer ICS-haltigen Kombination ICS/LABA bekommen hat, zumindest versuchen, das ICS abzusetzen und auf LABA/LAMA umzustellen. Da läppert sich eine Menge von Patienten zusammen, die dann sozusagen zwangsläufig ICS abgesetzt bekommen müssen.

Problematisch ist die ICS-haltige Therapie auch bei Bronchiektasen, wenn Patienten Bronchiektasen haben, die ständig mit Keimen besiedelt sind. Es ist ein Problem – das ist noch nicht ganz entschieden –, ICS-haltige Therapien zu verschreiben. Ein hoher

Prozentsatz von COPD-Patienten hat Bronchiektasen, entdeckt oder nicht entdeckt. Es muss ja individuell entschieden werden; es gibt sicherlich einen Weg, dass man ICS/LABA auf LABA/LAMA umsetzt und der Patient damit happy ist, und es wird einen Weg geben, bei dem der Patient nicht happy ist.

Ich möchte noch ein Wort dazu sagen. Viele Patienten haben eine ICS/LABA-Therapie, die nicht gerechtfertigt ist, weil sie eine ganz leichte COPD haben, Obstruktion Grad 1, höchstens Grad 2, noch nie exazerbiert. Wir wissen ja, dass nur ungefähr ein Viertel aller COPD-Patienten überhaupt exazerbieren. Wir sprechen über die drei Viertel jetzt gar nicht. Da ist es ja sicherlich kein Problem, das ICS abzusetzen, wenn es sozusagen eine Fehlverordnung war. Es gibt eine ganze Reihe solcher Patienten, wie in der DACCORD-Studie nachzulesen ist, worin mittlerweile bis zu 10 000 Patienten eingeschlossen sind; Sie werden sehen, wie viele mit Gruppe A und Obstruktionsgrad 1 oder 2 dennoch ICS gehabt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Vielleicht noch mal der pU. Wir sprechen jetzt hier die ganze Zeit über die Ratio der IMPACT-Studie und die Kriterien. Möchten Sie noch ergänzend etwas dazu sagen, ob es da irgendwelche Auswahlkriterien gegeben hat? – Frau Berchtold.

Frau Dr. Dr. Berchtold (GSK): Ich kann nur bekräftigen, was bereits von Herrn Dr. Kardos und Herrn Dr. Schultz gesagt wurde: Die IMPACT-Studie wurde ganz klar mit der wissenschaftlichen Fragestellung aufgesetzt, welcher Patient von einer inhalativen kortikosteroidhaltigen Dreifachtherapie profitieren kann und wie sich gerade die dualen Kombinationstherapien im Vergleich hierzu verhalten. Das geschah damals zu einem Zeitpunkt, als die Studie begonnen wurde, da diese Evidenzlage unklarer war, als sie heute ist, da wir sowohl die Ergebnisse der FLAME-Studie als auch der IMPACT-Studie nunmehr kennen und auch andere Dreifachtherapiestudien und das DACCORD-Register mit der WISDOM-Studie in den Gesamtkontext einordnen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kuhn und dann Frau Wenzel-Seifert, Frau Grell und Frau Bickel.

Herr Kuhn: Ich habe eine Frage. Aber vielleicht kann ich vorher versuchen, das gerade eben Gesagte noch einmal kurz zusammenzufassen. Also, wir haben hier im Anwendungsgebiet Patienten, die mit ICS/LABA nicht adäquat eingestellt waren. Das heißt, sie haben weiterhin Exazerbationen und sind eskalationsbedürftig. Da habe ich Sie jetzt so verstanden, dass für einige dieser Patienten trotz des Schweregrads eventuell die LABA/LAMA-Kombi noch infrage kommen kann, weil sie diese vielleicht vorher noch nicht bekommen haben, und man versucht das. Für einen anderen Teil – da haben Sie ja relativ klar gesagt, was da Kriterien sind; das können Bronchitis-Subtypen sein, Astmahistorie, der Begriff Blue-Bloater ist gefallen, hohe Eosinophilen-Werte – käme aber eine LABA/LAMA/ICS-Kombi in der klinischen Praxis infrage, und die jeweilige Kombination, also entweder die eine oder die andere, würde nie das gesamte Anwendungsgebiet abdecken. – Habe ich das richtig verstanden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kardos.

Herr Dr. Kardos (DGP): Ja, Sie haben es richtig verstanden. Ich möchte noch einmal betonen: In klaren Fällen, zum Beispiel mit einer hohen Eosinophilie, würde man es nicht wagen, ICS abzusetzen, wenn nicht eine Kontraindikation, Unverträglichkeit etc. besteht; das würde ich nie machen. In anderen Fällen ist wahrscheinlich die LABA/LAMA-Kombination günstiger.

Ich möchte vielleicht noch ein kritisches Wort sagen. Wir haben vor vier bis fünf Jahren, als klar zu sein schien, dass LABA/LAMA eine gute Kombination für COPD-Patienten ist, die wissenschaftlich brennende Frage gehabt: Ist ICS/LABA oder ist eine Dreifachtherapie gegenüber LABA/LAMA gerechtfertigt, und bringt das Vorteile? Die Pharmaindustrie hat leider für die Zulassung Studien gebracht, die ICS/LABA mit der Dreifachtherapie verglichen haben, wobei ganz klar war, dass die Zugabe eines LAMA wahrscheinlich positive Ergebnisse bringen wird. Die Präparate sind dann zugelassen worden, und die wissenschaftliche Frage LABA/LAMA versus Dreifachtherapie wurde jahrelang zurückgestellt.

IMPACT war die zweite Studie, die dann gezeigt hat, dass das bei einer gewissen eingeschränkten Patientenpopulation Vorteile bringt. Außerdem gab es von Chiesi ebenfalls eine kleinere Studie, die auch sehr sehenswerte Resultate gezeigt hat, dass tatsächlich die Dreifachkombination über LABA/LAMA – – Wie gesagt, wir diskutieren die ganze Zeit darüber. Das war auch die wissenschaftlich wichtigste Fragestellung, und das bekommen wir jetzt peu à peu beantwortet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Nachfrage, Herr Kuhn. – Herr Rasch, hatten Sie auch dazu noch etwas? – Auch dazu. Da machen wir dann weiter.

Ich bin jetzt ein bisschen irritiert, muss ich einfach sagen, dass Sie in Ihrer schriftlichen Stellungnahme die IMPACT-Studie als eigentlich geeignet für die Bewertung und für die Ableitung eines Zusatznutzens angesehen hatten. Was ich jetzt eben feststelle, nach dem bisherigen Verlauf, ist, dass man sagt: Wir wissen eigentlich nicht so genau, ob das jetzt alles so korrekt ist, und wir beantworten da spannende wissenschaftliche Fragestellungen, die aber, so sage ich mal, möglicherweise mit der Ableitung eines Zusatznutzens nicht unbedingt identisch sind. – Das will ich nur festhalten; das ist keine Fragestellung. Ich will es nur an dieser Stelle sagen.

Wir haben jetzt Herrn Kuhn, dann Herrn Rasch – Sie kommen gleich wieder dran, Herr Kardos, keine Sorge –, ferner Frau Wenzel-Seifert, Frau Grell, Frau Bickel, Frau Müller, und dann können wir auch langsam einmal einen Cut machen. – Bitte schön, Herr Kuhn.

Herr Kuhn: Ich habe noch eine Frage zum Absetzen. Herr Schultz, Sie haben ja vorhin auf die WISDOM-Studie verwiesen. Es gibt ja viele Studien zum Absetzen von ICS. Die WISDOM-Studie hat das Absetzen aus einer Dreifachkombi untersucht, und über einen Zeitraum von sechs Wochen wurde das ICS sozusagen getapert, also die Dosis langsam reduziert. Das halte ich jetzt für die hier vorliegende Fragestellung, bei der ja aus einer Zweifachkombi und auch abrupt das ICS abgesetzt wurde, wie das IQWiG festgestellt hat, nicht unbedingt für die richtige Grundlage. Es gibt aber noch zwei andere Studien, die auch von Glaxo gesponsert wurden, die Studien COPE und COSMIC. Dabei wurde jeweils das ICS aus einer Zweifachkombi und ebenfalls abrupt abgesetzt. Bei diesen Studien zeigte sich jeweils ein Nachteil des Absetzens, und zwar hinsichtlich der Exazerbationen, hinsichtlich der Symptomatik und auch der Lebensqualität. Deswegen habe ich die Stellungnahme des

pU – die Frage geht eigentlich an den pU – nicht ganz verstanden. Zum einen habe ich nicht verstanden, dass Sie die zwei Studien nicht referenziert haben, obwohl sie ja von Ihnen sind, und zum anderen habe ich nicht verstanden, warum Sie die WISDOM-Studie in dieser Fragestellung hier für geeigneter halten als die anderen beiden Studien.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Hennig, bitte.

Herr Dr. Hennig (GSK): Wir haben die Bedenken durchaus sehr ernst genommen. Auch diejenigen Studien, die vom IQWiG adressiert wurden und letztendlich auch in diese Richtung gingen, die Sie gerade zitiert haben, waren natürlich wichtig für uns. Allerdings hat sich für uns die Studienlage nicht so eindeutig gezeigt, sodass wir es für vorteilhafter angesehen haben, die IMPACT-Studie selber bezüglich des postulierten Effektes zu analysieren, dass das abrupte Absetzen zu Exazerbationen führen könnte. Diese Analysen wurden ja auch im Rahmen der Stellungnahme nachgereicht. Wir haben uns da durchaus die Frage gestellt, ob denn der Ausschluss der frühen Exazerbationen oder ob die frühen Exazerbationen denn für den entsprechenden Effekt verantwortlich sein könnten. Von daher haben wir die frühen Exazerbierer, die, wie gesagt, nach der Hypothese für das abrupte Absetzen verantwortlich sein könnten, ausgeschlossen und haben letztendlich gesehen, dass auch in dieser Sensitivitätsanalyse immer noch der Behandlungseffekt vorhanden ist, sodass wir diese interne Evidenz aus der Studie heraus als angemessen ansehen, um hier den Effekt der frühen Exazerbation noch einmal zu untersuchen. Wie gesagt, nach unserer Analyse sehen wir keinen Effekt, der durch das abrupte Absetzen auf die Exazerbationen ausgelöst wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Rasch, bitte.

Herr Dr. Rasch (vfa): Ich möchte da ansetzen, wo Herr Kuhn bei seiner vorletzten Frage angesetzt hat. Er sprach davon, dass die Patienten im Anwendungsgebiet eskalationsbedürftig seien. Für die einen gebe es mögliche Kriterien, die eben eine Eskalation mit LABA/LAMA bekommen, und dann gebe es welche, wofür es klare Kriterien geben soll, die eine Dreifachkombination bekommen sollen. – Ich habe das bislang aus dem bisherigen Verlauf so verstanden, auch das, was Sie gerade gesagt haben, dass es eigentlich sehr wenige Patienten gibt: Es sind einige wenige Fälle, es ist ein geringer Anteil an Patienten, für die es diese klaren Kriterien gibt, bei denen man als erste Wahl eine Dreifacheskalation machen würde. Wenn dies so ist, dann ist ja ein Großteil der Studie für die Nutzenbewertung geeignet. Wir haben hier bestimmte Grenzwerte in der Nutzenbewertung in der Handhabung, und wenn das nur einen geringen Anteil an Patienten betrifft, für die eine solche Optimierung gegebenenfalls nicht klar suboptimal gewesen ist, dann wäre das vernachlässigbar; dann wäre die Studie trotzdem heranzuziehen. So wird das nun einmal bislang gehandhabt. Vielleicht habe ich etwas falsch verstanden, aber ich meine, dass wir nur wenige Patienten haben, für die diese Kriterien bestehen. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Rasch. – Frau Wenzel-Seiffert – das machen wir gleich, Herr Vervölgyi –, damit wir die Rednerliste ein bisschen abarbeiten, Frau Grell, Frau Bickel, Herr Müller und dann Herr Vervölgyi zu den wenigen Patienten, also die Reaktion.

Frau Wenzel-Seifert: Wir haben bis jetzt mitgenommen, dass es eigentlich keine klaren Kriterien gibt, aufgrund derer man von vornherein klar sagen kann, wer von einer Dreifachtherapie bzw. wer von einer Umstellung auf LABA/LAMA profitieren kann. Die einzige Gruppe, die man aus den Leitlinien klar herauslesen kann, sind die Patienten mit der Asthmakomponente. Deswegen habe ich auch folgende Fragen: Kann man sie vorher identifizieren oder nicht? Inwieweit waren sie auch in dieser Studie enthalten, oder könnte man sie vielleicht herausnehmen?

Dann eine andere Frage. Es ist ja eigentlich eine etwas historische Medikation, die Sie untersucht haben, LABA/ICS. Seit GOLD 2017; in der FLAME-Studie ist das ja nicht mehr die erste Wahl, sondern kommt ja eigentlich, wenn man das so liest, immer erst dann infrage, wenn LABA/LAMA, die man ja nach der Monotherapie einsetzen würde, nicht gegriffen hat. Man kann aber doch davon ausgehen, dass die Patienten, die Sie in Ihrer Studie eingeschlossen haben, nun keine sind, die vorher schon einmal LABA/LAMA bekommen haben, weil das ja eigentlich eine etwas neuere Entwicklung ist? Das heißt, die waren vorher alle nur auf LAMA/LABA.

Die dritte Frage richtet sich dann an Herrn Kardos: Sie haben die Eosinophilenzahl erwähnt. Ich habe die Leitlinie bis jetzt soweit gelesen, dass es noch sehr in Diskussion ist, inwieweit man sich hier an einer Eosinophilenzahl orientiert. Das wäre natürlich ein schönes Kriterium, wenn man es heranziehen könnte, aber erschien mir bislang – das mag ja bei der nächsten Überarbeitung dann anders aussehen – doch noch offen zu sein, zumal zum Zeitpunkt des Aufsetzens der Studie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das für den pU? – Frau Mohrlang.

Frau Dr. Mohrlang (GSK): Ich möchte bestätigen, dass alle Patienten, die in die IMPACT-Studie eingeschlossen worden sind, drei Monate vorher eine Erhaltungstherapie hatten. Es ist völlig richtig: Die Studie lief ja von 2014 an; es war also tatsächlich ein sehr geringer Anteil von Patienten vorher bereits mit einer LAMA/LABA-Therapie behandelt. In der Tat haben sich ja erst – 2016 wurde die immer wieder zitierte FLAME-Studie erst veröffentlicht – im Laufe der laufenden IMPACT-Studie diese neuen Erkenntnisse gezeigt, und sie wurden erst dann in die Leitlinienstrategiepapiere eingearbeitet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kardos.

Herr Dr. Kardos (DGP): Was die Eosinophile betrifft, gibt es noch keine endgültige Aussage. Es gibt viele retrospektive Auswertungen, Post-hoc-Auswertungen, die zeigen, dass in Studien seit 2000 Patienten, die Eosinophile hatten, von der ICS-Therapie profitierten. Es gibt eine einzige Studie, in die Patienten mit leichterer COPD mit viel kardialer Komorbidität eingeschlossen worden sind, und in dieser einzigen großen Studie von GSK konnte nicht gezeigt werden, dass Eosinophile hier einen Vorteil bringen. Alle anderen geplanten Auswertungen, Post-hoc-Auswertungen von Eosinophilen haben das gezeigt. Ich gehe davon aus, dass dies im nächsten GOLD-Update beinhaltet sein wird. Ein bisschen umstritten sind noch die Grenzen, ob man nun 2 Prozent Eosinophile nimmt, ob man 150 Zellen oder ob man 300 Zellen nimmt. Es ist wahrscheinlich keine binäre Entscheidung möglich, sondern das ist eine Dosiswirkungsgeschichte: je mehr Eosinophile, umso eher profitiert der Patient von ICS.

Eine weitere Anmerkung, wenn es erlaubt ist, zu Professor Hecken: Die beiden Studien haben gezeigt, die Triple-Studien haben doch deutliche Vorteile bei gewissermaßen verschiedenen Patienten gezeigt. Insofern würde ich schon sagen, dass die Triple-Therapie – – Das ist ja alles eine statistische Auswertung mit Konfidenzintervallen usw. Manche haben nicht profitiert, im Mittelwert profitiert, und ein Verdünnungseffekt kam dazu, weil auch solche Patienten eingeschlossen worden sind, bei denen man wegen niedrigerer Eosinophile im Voraus wusste, sie würden nicht profitieren. Aber unter dem Strich haben alle profitiert, die in die Studie aufgenommen worden sind. Also, im Mittelwert haben sie profitiert, sowohl in TRIBUTE als dann auch in IMPACT.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das war, glaube ich, nicht der Sinn meiner Anmerkung, Herr Kardos. Konfidenzintervalle kann ich auch lesen. Die entscheidende Frage ist: Ist die zVT richtig umgesetzt worden? Bevor diese Anhörung begonnen hat, war ich persönlich eigentlich davon überzeugt, dass sie umgesetzt worden wäre. Nach einigen Äußerungen, die ich in der letzten Stunde gehört habe, ist diese eigentlich bei mir bestehende Auffassung jetzt ein bisschen ins Wanken gekommen. Das war ja auch der Zweck der Fragestellung, die jetzt eben vom GKV-SV kam: Wenn man sagt, ja, wir wissen das nicht so genau, und der eine sagt so und der andere sagt so, dann ist das für die Beurteilung der Frage, ob die zVT umgesetzt worden ist, ob die Patienten im Vergleichsarm adäquat behandelt worden sind oder nicht, natürlich ein bisschen, so sage ich einmal, diskussionswürdiger. Also, die Konfidenzintervallbetrachtung ist die eine Seite der Medaille. Die andere Frage ist, wodurch diese Konfidenzintervalle entstanden sind und inwieweit das eben am Ende die zVT ist. Das sage ich, damit da überhaupt kein Missverständnis aufkommt; das ist nicht mein Punkt. Allerdings ist mit zunehmendem Verlauf dieser Anhörung meine Verwirrung gestiegen. Ich sehe mich im Augenblick etwas mehr im Ungewissen, als ich es noch nach Lektüre der schriftlichen Unterlagen war. Das ist einfach der Punkt. Frau Grell wird das aber jetzt weiter aufklären. – Bitte schön, Frau Grell.

Frau Dr. Grell: Damit überfordern sie mich aber, Herr Professor Hecken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja; ich bin im Moment auch ein bisschen überfordert.

Frau Dr. Grell: Ich wollte mit etwas Simplerem beginnen. So wenig Patienten waren es gar nicht. Wenn ich zusammenzähle, alle, die LAMA/LABA bekommen, mit oder ohne, nur LAMA/LABA, plus ICS, plus Xanthine oder so weiter, dann bin ich etwa bei 20 Prozent. Also, so wahnsinnig wenig sind es im IMPACT nicht, so über den Daumen vielleicht 12 Prozent.

Aber mein eigentlicher Punkt kommt dann zum Tragen, wenn wir uns die Frage stellen, was ja hier sehr relevant ist, welche Patienten wir eigentlich auf LABA/LAMA umstellen und welche wir in die Triple aufnehmen. Wenn man nun die FLAME-Studie, die ja dem zugrunde liegt, so eins zu eins übernehmen könnte, dann wären ja Ihre Bedenken als Kliniker eigentlich nicht gerechtfertigt. Aber sie sind ja gerechtfertigt, weil in der FLAME-Studie ein Viertel, also 25 Prozent, gar nicht in diese Gruppe passten, sondern wesentlich leichter waren. Sie sind ja berechtigt, weil die Patienten der Subgruppe mit schwerer COPD überhaupt nicht von LABA/LAMA profitiert haben.

Die Bedenken sind ja auch vor dem Hintergrund dessen berechtigt, was meines Erachtens interessanterweise in einem Leserbrief zu dieser Studie geschrieben wurde, dass die Patienten, die in der FLAME-Studie eine Exazerbation hatten, so wie sie da definiert war, zu

74 Prozent gar keiner Behandlung bedurften. Das sehen wir, glaube ich, im klinischen Alltag anders – so habe ich das jedenfalls verstanden; Sie sehen da ja doch eine Interventionsbedürftigkeit –, sodass die Grundlage dieser FLAME-Studie – das ergibt sich ja auch aus allen Ihren Äußerungen; ansonsten hätten Sie ja gesagt, nee, klar, immer LABA/LAMA, alles in Ordnung – eben nicht so unkompliziert ist, um es höflich auszudrücken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kardos.

Herr Dr. Kardos (DGP): In der FLAME-Studie wurden auch die sogenannten leichten Exazerbationen gezählt, die wir in der Praxis gar nicht erfassen; denn die Definition ist so, dass solche Patienten ja gar nicht zu uns kommen. Dass sie keine Therapie bekommen, ist nicht korrekt, weil die Patienten ja ihre kurz wirksame bronchodilatatorische Therapie intensivieren müssen. Paul Jones hat nachgewiesen, dass die Patienten mit diesen leichten Exazerbationen eine ganz massive Beeinträchtigung ihrer Prognose und ihrer Lebensqualität haben. Dafür gibt es Paper. Wir haben in der Praxis dazu wenig zu sagen, weil wir diese Patienten eben nicht sehen. Wissenschaftlich sind sie ausgewertet worden, und es hat sich gezeigt, dass der Einfluss dieser leichten Exazerbationen wichtig ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Bickel, Frau Müller, Herrn Vervölgyi und Herrn Kuhn, und dann machen wir Schluss.

Frau Bickel: Ich habe noch eine Frage zum abrupten Absetzen von ICS, das vom IQWiG angesprochen und von Herrn Mayer dann aufgegriffen wurde. Die sich daran anschließende Frage ist: Wann würde man dann mit einem Wiederauftreten von Exazerbationen rechnen, wenn man das „abrupt“ absetzt? Ich glaube, Sie hatten auch erwähnt, dass Sie dazu Daten haben. Vielleicht kann der pU auch noch etwas dazu sagen, was denn herauskäme, wenn man das vielleicht anders auswärtete.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Hennig, und dann hatte sich auch Herr Welte an dieser Stelle noch gemeldet. – Herr Hennig zuerst und dann Herr Welte.

Herr Dr. Hennig (GSK): Sie haben nach dem Zeitraum gefragt, den wir für die Sensitivitätsanalysen angesetzt haben, die ich gerade schon skizziert habe. Für uns war der naheliegende Zeitraum, vier Wochen zu wählen, weil diese vier Wochen zum einen durch das Studiendesign bedingt waren: Nach vier Wochen war die erste Visite. Wir haben auch nach diesen vier Wochen noch weitere Endpunkte untersucht – für die Lebensqualität war der erste Messzeitpunkt nach vier Wochen –, sodass wir für diese Sensitivitätsanalysen den Zeitraum von vier Wochen angelegt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Welte, bitte.

Herr Dr. Welte (GSK): Ich wollte noch etwas zum Thema sagen. Sie hatten ja gefragt: Ist denn die zVT umgesetzt worden? – Ich denke, das Thema Lebensqualität spricht sehr dafür, dass die zVT umgesetzt wurde. Warum? Weil wir in allen drei Armen der IMPACT-Studie sehen, dass die Lebensqualität sich signifikant verbesserte, sowohl im CAT, also dem COPD-Assessment-Test, als auch im St George's, wenn man die Gesamtstudie anguckt. Wenn man nur die für Deutschland relevante Substudie – diese Teilpopulation, 17 Prozent der gesamten IMPACT-Studie – betrachtet, dann verlieren wir zwar den CAT, weil er gerade von der Signifikanz her auf 0,066 bei den Respondern geht, also im Vergleich; aber trotzdem

sehe ich selber nur beim CAT einen Vorteil, auch für die LAMA/LABA-Gruppe, und wenn ich den St George's angucke, bleibt es konsistent. Beim St George's ist es so: Diejenigen, die zuvor ein ICS/LABA hatten und dann in der Randomisierung auf ein LABA/LAMA gewechselt wurden, sind im Schnitt hinsichtlich der Lebensqualität alle besser geworden, und zwar durchschnittlich und auch, was die Responder angeht, und dies statistisch signifikant.

Beim MCID ist der Wert 4; das ist jeweils geschafft. Über 4 sind wir herausgelaufen, und wir haben auch einen statistisch signifikanten Effekt bezüglich der Responder: deutlich mehr Responder. Natürlich ist das, was wir dargestellt haben, dann der Unterschied von der Triple zum LAMA/LABA; er ist da auch noch statistisch signifikant. Es gibt also mehr Patienten, die von dem Triple einen Vorteil hatten, wenn ich mir das von den Respondern anschau. Aber der LAMA/LABA-Arm alleine ist deutlich besser geworden, und dies spricht meiner Meinung nach doch absolut dafür, dass ich hier eine patientenindividuelle Therapieoptimierung hatte; ansonsten wäre die Lebensqualität nicht besser geworden. In Bezug auf die Lebensqualität wurde, wie wohl allen bekannt ist, natürlich bei Studieneintritt zunächst einmal die Baseline gemessen. Dann wurde sie nach 52 Wochen erneut gemessen – das ist auch das, worauf ich mich fokussiere –, und die Daten sind eindeutig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke, Herr Welte. – Nachfrage von Frau Bickel dazu.

Frau Bickel: Ich muss leider noch einmal auf diesen Vierwochenzeitraum zurückkommen. Da war eben auch meine Frage an die Kliniker: Würden Sie denn – das hatten Sie zwar nicht bestätigt; Sie haben ja gesagt, dass man ICS letztendlich einfach absetzen kann – erwarten, dass in den vier Wochen dann gegebenenfalls Exazerbationen auftreten, ja oder nein, in den ersten vier Wochen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schultz und dann Herr Kardos.

Herr Dr. Schultz (Pneumolog. Praxis Berlin): Ich habe Ihnen ja gesagt, dass wir das öfter machen und dass wir bei einem Teil der Patienten tatsächlich in den ersten vier Wochen Exazerbationen sehen; oder sie werden sozusagen schlechter. Ob wir das jetzt immer als Exazerbation bezeichnen, hängt immer davon ab, wann der Patient wiederkommt. Der kommt manchmal eben nach einer Woche wieder und sagt, ich brauche das – aber das würde sich schon in den ersten vier Wochen abzeichnen –, während der Großteil der Patienten das dann eben nicht braucht. Aber ein Teil der Patienten würde innerhalb der ersten vier Wochen kommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kardos.

Herr Dr. Kardos (DGP): Ich würde auch zustimmen und vielleicht dadurch ergänzen: Wenn es mehr als sechs Wochen in Anspruch nimmt und dann erst die Exazerbationen auftreten, dann weiß ich nicht, ob das wirklich mit dem Absetzen von ICS zu tun hatte. Es gibt eine Studie von ORAL aus Amerika. Sie haben es gewagt, bei stationär behandelten COPD-Patienten mit schwerer Exazerbation das ICS abzusetzen, und sie haben wohl drei Monate beobachtet, während derer keine gehäuften Exazerbationen nach Absetzen von ICS nach stationärer Behandlung schwerer ICS-Exazerbationen zu sehen waren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Müller, dann Herrn Vervölygi und Herrn Kuhn.

Frau Dr. Müller: Ich habe nur noch eine allerletzte, ganz kurze Klarstellung zu der zVT-Diskussion, und dann würde ich gern etwas anderes ansprechen, nämlich das Gesamtüberleben, was auch sehr wichtig ist.

Noch einmal kurz zur zVT-Diskussion: Ich hatte manchmal das Gefühl, dass es hier ein bisschen durcheinander ging, was die geeignete Umsetzung der zVT ist und was die Ergebnisse dieser Studie sind. Auf die Frage von Herrn Kuhn zum Beispiel, der versucht hat festzuklopfen, ob für einen Großteil oder einen größeren Teil unter Umständen patientenindividuell ICS weiter angezeigt gewesen wäre, haben Sie, Herr Dr. Kardos, unter anderem begründet, warum Sie ICS für wichtig halten; Sie haben es aber mit der IMPACT-Studie begründet, also sozusagen mit dem Ergebnis dessen, was hier untersucht werden sollte. Es ist natürlich schwierig für Kliniker; es ist klar, Sie beziehen ja alles, was Sie wissen, für den einzelnen Patienten ein. Selbstverständlich beziehen Sie Ergebnisse dieser Studie mit ein.

Meine Frage ist: Habe ich es richtig verstanden, dass bei dem, was Sie da jetzt geäußert haben, die Ergebnisse der IMPACT-Studie, über die wir hier sprechen, eine Rolle spielen? Ist das richtig, oder haben Sie das theoretisch ausgeblendet, als wüssten Sie das noch nicht?

Herr Dr. Kardos (DGP): Also, offen gesagt, ich habe das nicht ausgeblendet. Das ist auch eine Unterstützung für diese Auffassung. Es gibt, wie gesagt, eine zweite Studie mit 1.000 Patienten mit ähnlichem Ergebnis, und es gibt noch einzelne Beobachtungsstudien, die das ebenfalls sagen. Für mich ist das also ein konsolidiertes Ergebnis.

Frau Dr. Müller: Aber unter Einbeziehung dessen, was wir bei ... (akustisch unverständlich)

Herr Dr. Kardos (DGP): Ja, unter Einbeziehung, ja.

Frau Dr. Müller: Okay. Das ist wichtig.

Herr Dr. Kardos (DGP): Ja, zugegebenermaßen.

Frau Dr. Müller: Dann habe ich eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, und zwar zum Gesamtüberleben. Sie beanspruchen ja einen Zusatznutzen auch wegen des Vorteils beim Gesamtüberleben, was ja in dieser Indikation zunächst einmal nicht so sehr im Vordergrund steht. Das IQWiG hat da noch einmal genau nachgesehen, weil es relativ wenige Ereignisse sind – 1,3 Prozent unter der Dreifachkombi und 2,8 Prozent unter der Zweifachkombi –, und hat selbst noch einmal ein allerdings relatives Risiko berechnet, statt einer Hazard Ratio für tödliche UEs, die ja irgendwann im Outcome auch einen Tod haben; aber es ist das Outcome, kann also später stattfinden.

Meine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer ist: In welcher Population haben Sie die Gesamtmortalität erhoben, können Sie das noch mal begründen, und warum und wie lange, also in einem Full Analysis Set oder im Safety Set? Vielleicht können Sie dazu noch etwas sagen und auch noch einmal begründen – ich vermute, es war das Safety-Set –, warum hier ein Safety-Endpunkt erhoben wurde, was ja das Problem birgt, dass nur eine begrenzte Zeit nach Therapieende erfasst wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Hennig, bitte.

Herr Dr. Hennig (GSK): Danke für die berechtigte Frage. Letztendlich wollten wir die Mortalität möglichst umfassend beleuchten, und dazu haben wir zwei Todeszeitendpunkte, Mortalitätsendpunkte betrachtet. Bei dem Endpunkt „Todesfälle jeglicher Ursache“ wurden diejenigen Todesfälle berücksichtigt, die während der Behandlung mit Studienmedikation auftraten, also unter kontrollierten Studienbedingungen. Beim zweiten Endpunkt, den Sie auch gerade ansprachen, „tödliche schwere unerwünschte Ereignisse“, gingen darüber hinaus auch Todesfälle ein, die nach Absetzen der Studienmedikation auftraten. Dieser Endpunkt weist somit eine gewisse Unsicherheit bezüglich des Zusammenhangs mit der Studienmedikation auf; denn der Patient konnte nach Absetzen der Studienmedikation irgendein anderes Medikament oder auch gar kein COPD-Medikament erhalten.

Bei beiden Endpunkten – das ist uns an dieser Stelle noch einmal ganz wichtig – sehen wir einen Vorteil der Dreifachtherapie. Beim Endpunkt „tödliche SUEs“, also bei dem Endpunkt, der auch Todesfälle nach Absetzen der Studienmedikation berücksichtigt, gab es eine Senkung der Mortalität um circa 40 Prozent, von 2,8 Prozent auf 1,7 Prozent. Beim Endpunkt „Todesfall jeglicher Ursache“, also dem Endpunkt, der innerhalb der Studie kontrolliert gesichert wurde, sehen wir eine Senkung um mehr als 50 Prozent mit dem Hazard Ratio, ebenfalls von 2,8 auf 1,3 Prozent. Dieser Effekt ist statistisch signifikant mit einem p-Wert von 0,016.

Frau Dr. Müller: Da muss ich doch noch einmal nachfragen; das ist ja das, was eigentlich bekannt war. Meine Frage war: Ist es definitiv das Safety Set – wenn ja, dann warum –, in dem Sie die Gesamtmortalität erhoben haben? Also, bei den SUEs ist es klar; da ist es das Safety Set, also das Outcome. Aber ich frage auch bezüglich der Gesamtmortalität: Warum erfolgte das nur mit dieser kurzen Nachbeobachtungsdauer? Warum haben Sie das nicht auch als Wirksamkeitsendpunkt erhoben?

Meine Frage betrifft diese sozusagen abgeschnittene Nachbeobachtungszeit. Es geht ja darum, was das IQWiG kritisiert, dass Patienten später verstorben sind und sie, weil Sie nur kurz nachbeobachtet haben, nicht mit enthalten sind. Sie sagen, der Unterschied ist nicht mehr so groß, wenn man sie mit einberechnet. Nun ist es ja so: Wenn Sie tödliche SUEs heranziehen, dann ist ja der Tod ein Outcome. Wenn sie vorher kein UE hatten, werden sie dann in der Zeit danach überhaupt noch erfasst, ist das also überhaupt in irgendeiner Art und Weise vergleichbar? Haben Sie praktisch jeden Todesfall, der nach der Nachbeobachtung, also nach Abschluss der Therapie plus sieben Tage, glaube ich, auftrat, rückwirkend einem UE zugeordnet? Anderenfalls verstehe ich nicht, wie man das vergleichen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Hennig, bitte.

Herr Dr. Hennig (GSK): Zur ersten Frage. Die Todesfälle jeglicher Ursache wurden auf der ITT-Population ausgewertet.

(Frau Dr. Müller: ITT?)

– ITT.

Frau Dr. Müller: Ist das genau das Gleiche? Wenn man sich tödliche SUEs und sie anguckt, so sind die Zahlen gleich. Das bedeutet, da gab es keine Unterschiede.

Herr Dr. Hennig (GSK): Da gab es keine nennenswerten Unterschiede, aber – –

Frau Dr. Müller: Gar keine! Nicht ein einziger Patient Unterschied. Das ist so. – Okay. Danke.

Herr Dr. Hennig (GSK): Der zweite Endpunkt bezog sich natürlich auf die Safety-Population, sprich die Patienten, die tatsächlich das Medikament bekommen haben.

Zu den Nachbeobachtungszeiten, bezüglich derer Sie auch nachfragten, möchte ich noch einmal hervorheben, dass bei diesem zweiten Endpunkt „tödliche SUEs“ auch Nachbeobachtungen von bis zu 150 Tagen berücksichtigt werden. Das heißt, in einem konkreten Fall wurde nach über fünf Monaten, nachdem der Patient das Medikament abgesetzt hat, dieser Todesfall beobachtet. Solche Todesfälle gehen dann in diese zweite Analyse letztendlich mit ein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ganz kurz: Aber doch insofern selektiv, als nur dann, wenn vor diesem Zeitraum, vor Beendigung der Studie, überhaupt ein UE festgestellt wurde, man irgendwann nach dem Outcome guckt? Es könnten aber Todesfälle aufgetreten sein – das ist ja auch das Übliche, wenn man sie als Wirksamkeitsendpunkt betrachtet –, die irgendeine andere Ursache haben oder bei denen zuvor kein UE da war, das dann schwerwiegend wird, weil es überhaupt nicht nachverfolgt wird. Das ist meine Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Hennig.

Herr Dr. Hennig (GSK): Also, der Anteil der Patienten, die nachverfolgt werden – – Es wurde natürlich versucht, von allen Patienten die Todesdaten entsprechend nachzubeobachten.

Frau Dr. Müller: Unabhängig davon, ob sie einen UE hatten oder nicht?

Herr Dr. Hennig (GSK): Ja, es wurde versucht.

Frau Dr. Müller: Aha, also doch; okay.

Herr Dr. Hennig (GSK): Ja. – Also, noch mal: Es wurde versucht, diese Todesfälle nachzubeobachten. Es gibt einen gewissen Prozentsatz, der aber im niedrigen einstelligen Bereich liegt, wo diese Todesfälle noch nicht bei allen Patienten nachbeobachtet wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend Frau Berchtold.

Frau Dr. Dr. Berchtold (GSK): Zu Ihrer berechtigten Frage: Wir erheben verschiedene Todeszeitpunkte in der Studie, zum einen die Gesamtmortalität on treatment, zum anderen die Gesamtmortalität off treatment. Da wir zugegebenermaßen von diesem Verringerungseffekt in Bezug auf die Sterblichkeit überrascht waren und dies kein primärer Endpunkt war, wird genau die Erhebung des Überlebensstatus der Patienten gerade noch durchgeführt, sodass wir, abgesehen von lediglich 20 Patienten, von 10.000 Patienten jeden Überlebensstatus des Patienten auch in der Off-treatment-Phase kennen. Darüber hinaus haben wir, wie Sie ganz richtig sagen, die Safety-Daten erhoben und hierzu die schweren unerwünschten Ereignisse definiert. Herr Hennig sagte schon, das sind Todesfälle, die von Tag 19 bis Tag 150 nach Studienmedikation auftreten. Beispielsweise war der Fall, der am

Tag 102 aufgetreten war, ein Gehirntumor; der Todesfall am Tag 150 war ein metastasiertes Lungenkarzinom. Das sind Beispiele hierfür und für die Erhebung der Mortalitätsdaten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Welte.

Herr Dr. Welte (GSK): Ich wollte noch etwas hinzufügen: Wir haben uns wirklich schwergetan, wie wir mit der Mortalität am besten umgehen, weil es eine kleine Zahl ist, ganz klar, und es ein sekundärer Endpunkt war. Aber wir haben uns dann entschieden, das in dem Dossier vollumfänglich so darzustellen und es auch zu bewerten. Warum? Es war ein geplanter sekundärer Endpunkt, und wir sind immer der Transparenz verpflichtet. Wir haben dann auch ganz genaue Analysen gemacht und haben nachvollzogen, dass es nicht irgendwelche onkologischen Erkrankungen oder irgendetwas anders wäre, was dazu führt, dass wir auf einmal diesen Unterschied zwischen den Armen sehen. Nein, wir fanden, dass es primär COPD-assoziierte Sterblichkeit ist, und was wir hatten, war eben im Dreifacharm eine verminderte kardiovaskuläre Sterblichkeit und eine verminderte respiratorische Sterblichkeit. Das kann man sehr gut damit erklären, dass Exazerbationen verhindert wurden und Exazerbationen eben, wenn man Pech hat, tödlich enden können.

Schlussendlich haben wir uns auch gesagt: Wir müssen es doch wirklich darstellen, weil die Daten eben die Daten sind, und man möchte sich nicht ausmalen, was passiert wäre, wenn die Daten in die andere Richtung gegangen wären. Dann hätte sicherlich jeder gesagt: Das sind kleine Zahlen, aber trotzdem ist das doch ganz wichtig. Deshalb haben wir es so dargestellt, wie wir es dargestellt haben. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Letzte Nachfrage: Aber Sie haben ja im Dossier die Zahlen on Treatment dargestellt und nicht die Off-treatment-Zahlen, die ja eigentlich diejenigen wären, die nach herkömmlicher Vorgehensweise die interessanteren wären.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Welte, Herr Hennig.

Herr Dr. Welte (GSK): Ja, wir haben die On-treatment-Zahlen dargestellt, erstens aus einem einfachen Grund: Die On-treatment-Zahlen haben wir vollständig verfügbar, bei den Off-treatment-Daten gibt es, wie Frau Berchtold schon dargestellt hat, noch ein kleines Fragezeichen. Zweitens sind wir bei den On-treatment-Daten sicher, was passiert ist. Das war im sicheren Study-Setting-Bereich in der Umgebung. Wir wissen, welche Medikamente der Patient bekam, welche Erkrankungen er hatte, wir wissen alles. Das ist etwas, wo wir keine Unsicherheit haben. Im Off-treatment-Bereich wissen wir äußerst wenig. Da ist es im Augenblick sogar schwierig, herauszufinden, wie der Überlebenszustand von einigen Patienten ist. Dann können Sie sich vorstellen, wie schwierig es ist, herauszufinden, wie die Behandlung dieser Patienten war, was genau sie hatten und woran sie ganz genau gestorben sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Hennig. – Erledigt? – Okay. – Herr Vervölgyi, dann Herr Kuhn.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich möchte noch auf zwei Punkte eingehen. Das ist zum einen das, was Herr Rasch vom vfa eben gesagt hat, dass es jedenfalls nur wenige Patienten sind. Ich habe

die Diskussion eher so verstanden, dass eigentlich unklar ist, wie viele Patienten es genau sind. Auch wenn es wenige wären, dann ist, wenn das genau diejenigen Patienten sind, die den Effekt treiben, natürlich auch bei wenigen Patienten ein Problem da. Von daher kann man es nicht unbedingt an der Zahl derjenigen Patienten festmachen, bei denen die zVT umgesetzt ist oder nicht.

Den anderen Kommentar, den ich noch äußern möchte, bezieht sich auf das, was Herr Welte eben zur Lebensqualität gesagt hat: Dass sie sich in allen drei Armen verbessern, war Ihr Argument dafür, dass es eine patientenindividuelle Therapieoptimierung gibt. Es hat ja auch niemand behauptet, dass alle Patienten im Vergleichsarm falsch behandelt worden sind, sondern nur ein Teil der Patienten. Das heißt, wenn ein Großteil der Patienten oder sogar ein größerer Teil, wie wir heute schon gelernt haben, mit LABA/LAMA zurechtkommt, dann kann man sich schließlich auch nicht wundern, dass sich im Mittel über alle Patienten die Lebensqualität verbessert. Man sieht ja trotzdem Effekte zugunsten der Dreifachkombination. Das heißt, auch das könnte man so interpretieren, dass ein Teil der Patienten nicht richtig eingestellt ist und sich deswegen die Lebensqualität eben nicht so viel verbessert wie in dem anderen Arm. Also, man kann das in alle anderen Richtungen genauso interpretieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Hennig.

Herr Dr. Hennig (GSK): Ja, wie Sie sagen: Man kann es in alle Richtungen interpretieren. Ich könnte auch folgende Interpretation anstellen: Wenn es tatsächlich viele Patienten wären, bei denen es nicht zuträfe, dann hätte sich die Lebensqualität verschlechtern müssen, weil das den größten Teil ausmacht. – Also, man kann dieses Argument meiner Ansicht nach so oder so drehen. Aber für uns ist und bleibt halt entscheidend, dass sich die Lebensqualität, unabhängig von der tatsächlich unterliegenden Verteilung, definitiv bessert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kuhn, bitte.

Herr Kuhn: Danke. – Ich glaube, die Baseline-Vergleiche bei der Lebensqualität sind immer mit extremen Unsicherheiten behaftet, weil man da natürlich auch Studieneffekte durch die Teilnahme des Patienten an der Studie hat. Durch die häufigere Nachbeobachtung kann sich die Lebensqualität natürlich entscheidend verändern.

Ich habe allerdings noch eine andere Frage, die auf Ihre Studie bzw. auf die Baseline-Charakteristika der Patienten zuläuft. Sie haben ja vorhin gesagt, LABA/LAMA war nur 20 Prozent; so hatte Frau Grell gesagt. Das bezieht sich aber nur auf die Behandlung zum Studieneintritt. Sie haben keine Zahlen dazu, wie viele Patienten zuvor, also vor ihrer jetzigen LABA/ICS-Kombination, mit LABA/LAMA behandelt wurden und eventuell darunter Exazerbationen hatten; diese Zahlen haben Sie nicht. Habe ich das richtig verstanden?

Außerdem würde mich noch interessieren, wie viele Patienten in der Studie denn eine sogenannte Asthmakomponente hatten oder wie viele Patienten mit erhöhten Eosinophilenwerten in die Studie eingeschlossen wurden. Haben Sie dazu Zahlen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Mohrlang.

Frau Dr. Mohrlang (GSK): Dann fange ich einmal mit Ihren letzten beiden Fragen an. Wir haben tatsächlich für alle Patienten auch die Bluteosinophilenzahl erhoben. Damit ist es

auch die erste prospektive Studie, die dies getan hat. Die Effekte, die wir beobachtet haben, sind allerdings bei allen Patienten zu beobachten gewesen, unabhängig von der Zahl der Bluteosinophilen. Die Effekte waren aber umso höher, je höher die Bluteosinophilenwerte waren.

Zu Ihrer zweiten Frage, Asthma: Meines Erachtens sehen wir es zu Recht als positiven Teil unserer Studie an, dass Patienten, die eine Asthmahistorie hatten, die also irgendwann einmal in ihrer Anamnese Asthma gehabt haben, trotzdem in die Studie eingeschlossen werden konnten. Die Tatsache aber, dass sehr klare COPD-Kriterien angewendet wurden – Patienten 65 Jahre etc. pp., Reversibilitätskriterien entsprechend angewendet wurden, Raucheranamnese usw. –, zeigt für uns ganz klar, dass alle Patienten beim Eintritt in die Studie eine COPD hatten und kein Asthma. – Dann gab es noch eine dritte Frage; aber ich glaube, es gibt schon eine weitere Rückfrage von Ihnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Herr Kuhn.

Herr Kuhn: Da sind Sie mir jetzt ein bisschen ausgewichen. Ich wollte eigentlich folgende Zahlen haben: Wie viele Patienten hatten Eosinophilie zu Baseline, und wie viele Patienten hatten Asthma in der Vorgeschichte? Auch die werden ja älter.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Hennig.

Herr Dr. Hennig (GSK): Ja, ich kann Ihnen die exakten Daten jetzt auch nicht aus dem Stegreif nennen; aber wenn Sie daran interessiert sind, können wir sie sicherlich nachliefern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. – Ich sehe keine Fragen mehr. – Ja, Frau Berchtold repliziert, und dann können Sie auch sofort das Schlusswort halten.

Frau Dr. Dr. Berchtold (GSK): Zu Ihrer Frage mit den Asthmapatienten: Das ist ein aus unserer Sicht sehr relevanter Punkt, weil es ein Stück weit die Versorgungsrealität in Deutschland abbildet und auch im DMP-Programm beispielsweise so aufgenommen ist, dass Patienten mit einer COPD-Diagnose und einer Asthma-Vorgeschichte entsprechend nach COPD behandelt werden.

Zu den Daten: Wir haben in der Studie Reversibilitätsdaten bestimmt, die bei 18 Prozent lagen. Das ist kein klares Diagnostikum für ein Asthma, kann aber einen Hinweis darstellen und ist, wie gesagt, dadurch gesichert worden, dass eine reine COPD-Diagnose zum Einschlusskriterium vorliegen musste.

Zur Vortherapie, Ihrer zweiten oder dritten Frage, die Sie noch angeführt hatten: Wir hatten die Vortherapie über die Erhaltungstherapie der vorangegangenen drei Monate für alle Patienten erhoben, was dem klassischen Studiendesign entspricht, und dann eben in die Run-in-Phase eingeschlossen. In der Run-in-Phase gab es keine Änderung der medikamentösen Therapie, sodass die Vortherapie diejenige Therapie ist, die wir vor der Studie kannten und zugrunde gelegt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Beantwortet? – Dann gebe ich jetzt dem pU die Möglichkeit, aus seiner Sicht noch einmal die letzten 90 Minuten zusammenzufassen, wenn Sie dies wünschen. – Bitte schön, Frau Berchtold.

Frau Dr. Dr. Berchtold (GSK): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen herzlichen Dank. – Wir möchten zusammenfassend noch einmal betonen, dass aus unserer Sicht in der IMPACT-Studie die aktuell vorgegebene zVT in dieser zulassungskonformen Teilpopulation abgebildet ist. Wichtig ist für uns, dass die patientenrelevanten Ergebnisse in den Bereichen Morbidität, Lebensqualität und Mortalität sowohl für die optimale Versorgung der COPD-Patienten als auch für die Nutzenbewertung der Dreifachtherapie mit Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol von höchster Relevanz sind. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank dafür, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben, und dafür, dass Sie da waren. Wir werden das jetzt in unsere Entscheidungsfindung einzubeziehen haben. Diese Anhörung ist beendet.

Schluss der Anhörung: 12:32 hr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

**Vorgang: 2016-B-187 Fluticasonfuroat/
Umeclidiniumbromid/Vilanteroltrifenatat**

Stand: Februar 2017

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

Inhalt

<u>Systematische Recherche:</u>	2
<u>Indikation:</u>	2
<u>Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:</u>	3
<u>IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse</u>	11
<u>Cochrane Reviews</u>	23
<u>Systematische Reviews</u>	40
<u>Leitlinien</u>	68
<u>Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren</u>	79
<u>Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie</u>	82
<u>Literatur:</u>	84
<u>Anhang:</u>	88

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation *chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD)* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, TRIP, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien (z.B. NICE, SIGN). Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 1400 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 38 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Indikation:

- bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD)

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Übersicht zVT, Tabellen „I. Zweckmäßige Vergleichstherapie“ und „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet.“

Abkürzungen:

AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AE	adverse effect/event
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
FEV1	Forced expiratory volume in the first second
FSC	fluticasone propionate/salmeterol
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
ICS	inhaled corticosteroids
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISRCTN	International Standard Randomised Controlled Trial Number
LABA	long-acting beta2-agonist
LAMA	long-acting muscarinic antagonist
MCID	minimal clinically important difference
MD	Mean difference
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNTB	number needed to treat for benefit
RCT	randomized controlled trial
RD	Risk difference
RR	risk ratio
SAE	severe adverse effect/event
SGRQ	St. George's Respiratory Questionnaire
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TDI	Transition Dyspnea Index
TD-LABA	bid long-acting b 2 -agonist
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization
WMD	weighted mean difference
bid	Twice daily
ATS	American Thoracic Society
FVC	forced vital capacity
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
HRQoL	health-related quality of life
SABA	short-acting beta2-agonists
TIO	tiotropium
VAS	visual analogue scale
AE	adverse event
FPS	fluticasone/salmeterol
FP	fluticasone propionate

BDF	budesonide/formoterol
MF/F	mometasone furoate and formoterol
MF	mometasone furoate
BID	twice daily
MDI	metered-dose inhaler

Umeclidinium-Vilanterol-Fluticason zur Behandlung der COPD

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

siehe Abschnitt II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet COPD

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie, Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von neuen Arzneimitteln nach § 35a SGB V

- Umeclidinium (Beschluss vom 21.07.2016)
- Acclidiniumbromid (erneute Nutzenbewertung, Beschluss vom 07.04.2016)
- Acclidiniumbromid/Formoterol (Beschluss vom 16.07.2015)
- Fluticasonfuroat/Vilanterol (Beschluss vom 20.03.2014)
- Indacaterol/Glycopyrronium (Beschluss vom 08.05.2014)
- Olodaterol (Beschluss vom 17.07.2014)
- Tiotropium/ Olodaterol (Beschluss vom 04.02.2016)
- Umeclidinium/Vilanterol (Beschluss vom 08.01.2015)

IQWiG Abschlussbericht

- Tiotropiumbromid (IQWiG Bericht A05-18 vom 26.06.2012)

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

siehe systematische Literaturrecherche (COPD)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet COPD

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fach-/Gebrauchsinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Umeclidinium- Vilanterol-Fluticason	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 Kortikosteroid und einem langwirksamen Beta-2-Agonisten nicht ausreichend eingestellt sind (zu den Wirkungen hinsichtlich Symptomkontrolle siehe Abschnitt 5.1).
SABA: Selektive Beta2-Adrenozeptor-Agonisten, kurzwirksame	
Beispielhaft Salbutamol R03AC02 generisch	Zur Verhütung und Behandlung von Atemwegserkrankungen mit reversibler Obstruktion, wie z. B. Asthma bronchiale oder chronische Bronchitis. Hinweis: Eine längerfristige Behandlung soll symptomorientiert und nur in Verbindung mit einer entzündungshemmenden Dauertherapie erfolgen.
LABA: Selektive Beta2-Adrenozeptor Agonisten, langwirksame	
Salmeterol R03AC12 generisch	Zur Langzeitbehandlung von Atemwegserkrankungen mit Verengung der Atemwege durch Krämpfe der Bronchialmuskulatur (obstruktive Atemwegserkrankungen), wie z. B. Asthma bronchiale (anfallsweise auftretende Atemnot durch Atemwegsverkrampfung, insbesondere nächtliches Asthma), chronische Bronchitis und Blählunge (Lungenemphysem).
Formoterol R03AC13 generisch	Prophylaxe und Behandlung der Bronchokonstriktion bei Patienten mit reversibler oder irreversibler COPD einschließlich chronischer Bronchitis und Emphysem.
Indacaterol R03AC18 Onbrez®	Onbrez® Breezhaler® ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie der Atemwegsobstruktion bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt. (Onbrez® Breezhaler®, Oktober 2014)
Olodaterol R03AC19	Striverdi Respimat ist indiziert als Bronchodilatator zur Dauerbehandlung bei chronischer obstruktiver Lungenerkrankung (COPD). (Striverdi® Respimat®, November 2013)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet COPD

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fach-/Gebrauchsinformation)
Striverdi® Respimat®	
SAMA: Anticholinergika, kurzwirksame	
Ipratropiumbromid R03BB01 generisch	Ipratropiumbromid wird zur Therapie von reversiblen Bronchospasmen in Zusammenhang mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) eingesetzt.
LAMA: Anticholinergika, langwirksame	
Tiotropiumbromid R03BB04 Spiriva® Respimat®	Tiotropium ist indiziert als dauerhaft einzusetzender Bronchodilatator zur Befreiung von Symptomen bei chronischer obstruktiver Lungenerkrankung (COPD).
Acidiniumbromid R03BB05 Bretaris/Eklira Genuair®	Bretaris® Genuair® bzw. Eklira® Genuair® werden als bronchodilatatorische Dauertherapie zur Befreiung von Symptomen bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angewendet.
Umeclidiniumbromid R03BB07 Incruse®	Incruse® ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt.
Glycopyrroniumbromid R03BB06 Seebri® Breezhaler®	Seebri® Breezhaler® ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt.
Xanthine	
Beispielhaft Theophyllin R03DA04 generisch	Bronchospasmolytikum/Antiasthmikum: Behandlung und Verhütung von Atemnotzuständen aufgrund von Verengung der Atemwege (Bronchokonstriktion) bei Patienten mit persistierendem Asthma bronchiale oder mittel- bis schwergradiger obstruktiver Atemwegserkrankung (z. B. chronische Bronchitis und Lungenemphysem). Hinweis: Es wird empfohlen die Dauertherapie dieser Erkrankungen mit Theophyllin in Kombination mit anderen, die Bronchien

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet COPD

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fach-/Gebrauchsinformation)
	erweiternden und entzündungshemmenden Arzneimitteln, wie z. B. lang wirksamen β -Sympathomimetika und Glukocortikoiden durchzuführen. Arzneimittel mit verzögerter Theophyllin-Freisetzung, wie Theophyllin retard ratiopharm®, sind nicht zur Akutbehandlung des Status asthmaticus oder der akuten Bronchospastik bestimmt.
Phosphodiesterase-Inhibitoren	
Roflumilast, oral R03DX07 Daxas®	Daxas® ist indiziert zur Dauertherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerer COPD (chronisch-obstruktive pulmonale Erkrankung, FEV ₁ nach Anwendung eines Bronchodilatators weniger als 50% vom Soll) und chronischer Bronchitis sowie häufigen Exazerbationen in der Vergangenheit, begleitend zu einer bronchodilatatorischen Therapie.
Glucokortikosteroide	
Glucokortikosteroide, inhalativ	
Beispielhaft Beclometason R03BA01 generisch	Zur Behandlung von Atemwegserkrankungen, wenn die Anwendung von Glukokortikoiden erforderlich ist, wie z. B. bei – Asthma bronchiale – chronisch obstruktive Bronchitis Hinweis: nicht zur Behandlung von plötzlich auftretenden Atemnotanfällen (akuter Asthmaanfall oder Status asthmaticus) geeignet.
Glucokortikosteroide, oral	
Beispielhaft Prednisolon H02AB06 generisch	- akute Exazerbation einer COPD (DS: b), empfohlene Therapiedauer bis zu 10 Tagen.
Kombinationen: Selektiver Beta2-Adrenozeptor-Agonist + Anticholinergikum	
Salbutamol + Ipratropiumbromid	Zur Behandlung von Bronchospasmen bei Patienten, die an chronisch obstruktiver Lungenkrankheit (COPD) leiden und eine regelmäßige Behandlung mit Ipratropiumbromid und Salbutamol benötigen.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet COPD

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fach-/Gebrauchsinformation)
R03AK04 generisch	
Fenoterol + Ipratropiumbromid R03AK03 generisch	indiziert zur Vorbeugung und Behandlung von Bronchospasmen bei Asthma und chronischer obstruktiver Atemwegserkrankung (COPD). Eine begleitende entzündungshemmende Behandlung sollte stets in Betracht gezogen werden.
Indacaterol + Glycopyrroniumbromid R03AL04 Ultibro® Breezhaler®	Ultibro Breezhaler ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt.
Vilanterol + Umeclidiniumbromid R03AL03 ANORO®	ANORO® ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt.
Formoterol + Aclidiniumbromid R03AL05 Brimica® Genuar®	Brimica® Genuar® ist indiziert als bronchodilatatorische Erhaltungstherapie zur Linderung von Symptomen bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD).
Tiotropium/Olodaterol R03AL06 Spiolto® Respimat®	Spiolto® Respimat® ist indiziert als Bronchodilatator zur Dauerbehandlung, um bei erwachsenen Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) die Symptome zu lindern.
Kombinationen: Selektiver Beta2-Adrenozeptor-Agonist + Glucokortikosteroid	
Salmeterol + Fluticason R03AK06	wird bei der symptomatischen Behandlung von Patienten mit COPD angewendet, die eine FEV ₁ < 60% des vorhergesagten Normwerts (vor Anwendung eines Bronchodilatators) und wiederholt Exazerbationen aufweisen und trotz kontinuierlicher Therapie mit Bronchodilatoren an signifikanten Symptomen leiden.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet COPD

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fach-/Gebrauchsinformation)
generisch	
Formoterol + Budesonid R03AK07 Symbicort®	Symptomatische Behandlung von Patienten mit schwerer COPD (FEV ₁ <50% des Normwertes) und wiederholten Exazerbationen in der Vorgeschichte, die trotz einer regelmäßigen Behandlung mit lang wirksamen Bronchodilatoren erhebliche Symptome aufweisen.
Vilanterol + Fluticasonfuroat R03AK10 Relvar® Ellipta®	Relvar® Ellipta® ist angezeigt für die symptomatische Behandlung von Erwachsenen mit COPD mit einem FEV ₁ <70% des Normwerts (nach Anwendung eines Bronchodilators), die trotz regelmäßiger bronchodilatatorischer Therapie Exazerbationen in der Vorgeschichte aufweisen.

Quellen: Fachinformationen, Lauer-Taxe

IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse

<p>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2013 [20]. Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion relevanter Empfehlungen für das DMP chronisch obstruktive Lungenerkrankung; Abschlussbericht; Auftrag V12-01</p>	<p>5.4.5.7 Versorgungsaspekt „Medikamentöse Maßnahmen“ (1.5.7 der DMP-Richtlinie)</p> <p><i>DMP-Richtlinie</i></p> <p>Zur medikamentösen Therapie sind mit der Patientin oder dem Patienten ein individueller Therapieplan zu erstellen und Maßnahmen zum Selbstmanagement zu erarbeiten (siehe auch strukturierte Schulungsprogramme [Ziffer III 4]).</p> <p>Vorrangig sollen unter Berücksichtigung der Kontraindikationen und der Präferenzen der Patientinnen und Patienten Medikamente verwendet werden, deren positiver Effekt und Sicherheit im Hinblick auf die unter Ziffer III 1.3 genannten Therapieziele in prospektiven, randomisierten, kontrollierten Studien nachgewiesen wurde. Dabei sollen vorrangig diejenigen Wirkstoffe / Wirkstoffgruppen oder Kombinationen bevorzugt werden, die diesbezüglich den größten Nutzen erbringen.</p> <p>Da das Ansprechen auf Medikamente individuell und im Zeitverlauf unterschiedlich sein kann, ist ggf. ein Auslassversuch unter Kontrolle der Symptomatik und der Lungenfunktion zu erwägen.</p> <p>Sofern im Rahmen der individuellen Therapieplanung andere Wirkstoffgruppen oder Wirkstoffe als die in dieser Anlage genannten verordnet werden sollen, ist die Patientin oder der Patient darüber zu informieren, ob für diese Wirkstoffgruppen oder Wirkstoffe Wirksamkeitsbelege bzgl. der unter Ziffer III 1.3 genannten Therapieziele vorliegen.</p> <p>Ziel der medikamentösen Therapie ist es insbesondere, die Symptomatik (vor allem Husten, Schleimretention und Luftnot) zu verbessern und Exazerbationen zeitnah zu behandeln sowie deren Rate zu reduzieren.</p> <p>In der medikamentösen Behandlung der COPD werden Bedarfstherapeutika (Medikamente, die z. B. bei Atemnot eingenommen werden) und Dauertherapeutika (Medikamente, die als Basistherapie regelmäßig eingenommen werden) unterschieden.</p> <p>Vorrangig sollten folgende Wirkstoffgruppen verwendet werden:</p> <p>2) Dauertherapie:</p> <ul style="list-style-type: none">• lang wirksames Anticholinergikum,• lang wirksames Beta-2-Sympathomimetikum.• In begründeten Einzelfällen:• Theophyllin (Darreichungsform mit verzögerter Wirkstofffreisetzung),• inhalative Glukokortikosteroide (bei schwerer und sehr schwerer COPD, insbesondere dann, wenn häufige Exazerbationen auftreten oder Zeichen eines Asthma bronchiale bestehen). <p>Bei gehäuft auftretenden Exazerbationen können mukoaktive Substanzen (Acetylcystein, Ambroxol, Carbocystein) erwogen werden.</p> <p>In der Inhalationstherapie ist nur die im Bronchialsystem deponierte</p>
---	--

Medikamentenmenge wirksam. Diese hängt stark ab von der individuellen Anatomie der Atemwege, dem Atemmuster, der Partikelgröße und dem Inhalationssystem. Es sollten daher das Inhalationssystem und die Schulung individuell an die Bedürfnisse und Fähigkeiten (insbesondere Alter und Koordination) angepasst werden. Darüber hinaus ist es sinnvoll, in der Dauertherapie bei Verwendung mehrerer inhalativer Medikamente für alle Präparate den gleichen Typ von Inhalationssystem einzusetzen. Nach einer initialen Einweisung in die Inhalationstechnik sollte diese in jedem Dokumentationszeitraum mindestens einmal überprüft werden.

Aussagen der eingeschlossenen Leitlinien

6 der eingeschlossenen Leitlinien (BTS 2007, NICE 2010, ACP 2011, CTS 2011, GOLD 2013 und RAO 2010) enthalten Empfehlungen zur medikamentösen Therapie der COPD.

Der Versorgungsaspekt „Medikamentöse Maßnahmen“ (1.5.7 der DMP-Richtlinie) wurde der Übersichtlichkeit halber in Unterpunkte untergliedert. Im Folgenden werden zunächst allgemeine Empfehlungen zur medikamentösen Therapie beschrieben. Anschließend werden Bronchodilatoren und Kortikosteroide einzeln, gefolgt von weiteren medikamentösen Maßnahmen, dargestellt. Alle Angaben zur medikamentösen Behandlung von Exazerbationen werden gesondert im Versorgungsaspekt „Exazerbationen / Atemwegsinfekte“ (1.5.7.2 der DMP-Richtlinie) behandelt.

Abgleich mit den Anforderungen der DMP-Richtlinie zu „Allgemeine Aussagen der eingeschlossenen Leitlinien“

Mehrere Leitlinien geben mit überwiegend mittlerer / niedriger GoR- / LoE-Kategorie Empfehlungen zu allgemeinen Aspekten der medikamentösen Therapie. Die Empfehlungen stimmen im Wesentlichen mit der DMP-Richtlinie überein. Es ergibt sich kein Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf.

Abgleich mit den Anforderungen der DMP-Richtlinie zu „Aussagen der eingeschlossenen Leitlinien zu Bronchodilatoren“

Eine Leitlinie gibt mit hoher LoE-Kategorie die Empfehlung, dass bevorzugt inhalative Zubereitungen in der medikamentösen Therapie eingesetzt werden sollen. Die Leitlinie beinhaltet im Vergleich zur DMP-Richtlinie eine zusätzliche Empfehlung. Ein potenzieller Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf kann diskutiert werden.

Eine Leitlinie gibt mit hoher LoE-Kategorie die Empfehlung, dass lang wirksame Anticholinergika und Beta-2-Sympathomimetika kurz wirksamen vorgezogen werden sollen. Die Leitlinie beinhaltet im Vergleich zur DMP-Richtlinie eine zusätzliche Empfehlung. Ein potenzieller Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf kann diskutiert werden.

2 Leitlinien geben mit uneinheitlicher GoR- / LoE-Kategorie und eine Leitlinie ohne Angaben zu GoR und nicht zuordenbarem LoE Empfehlungen zur Kombinationstherapie von lang wirksamen Beta-2-Sympathomimetika mit lang wirksamen Anticholinergika. Die Leitlinien beinhalten im Vergleich zur DMP-Richtlinie zusätzliche Empfehlungen. Ein potenzieller Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf kann diskutiert werden.

	<p>Eine Leitlinie gibt mit hoher GoR-Kategorie Empfehlungen zum Einsatz von Theophyllin in Kombination mit Beta-2-Sympathomimetika oder Anticholinergika, wenn die Monotherapie mit Bronchodilatoren nicht zur Verbesserung der Symptomatik führt. Die Leitlinie beinhaltet im Vergleich zur DMP-Richtlinie zusätzliche Empfehlungen. Ein potenzieller Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf kann diskutiert werden.</p> <p><i>Abgleich mit den Anforderungen der DMP-Richtlinie zu „Aussagen der eingeschlossenen Leitlinien zu Kortikosteroiden“</i></p> <p>Eine Leitlinie gibt mit hoher LoE-Kategorie eine negative Empfehlung für die alleinige Monotherapie mit inhalativen Kortikosteroiden. Die Leitlinie enthält im Vergleich zur DMP-Richtlinie eine zusätzliche Empfehlung. Ein potenzieller Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf kann diskutiert werden.</p> <p>Eine Leitlinie gibt mit hoher LoE-Kategorie eine negative Empfehlung zum Einsatz von oralen Kortikosteroiden zur Langzeittherapie. Die Leitlinie beinhaltet im Vergleich zur DMP-Richtlinie eine zusätzliche Empfehlung. Ein potenzieller Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf kann diskutiert werden.</p> <p>Eine Leitlinie gibt mit hoher GoR-Kategorie eine negative Empfehlung zum Einsatz von Kortikosteroiden im Reversibilitätstest zur Voraussage des wahrscheinlichen Therapie-ansprechens. Es handelt sich hierbei um eine im Vergleich zur DMP-Richtlinie zusätzliche Empfehlung. Ein potenzieller Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf kann diskutiert werden.</p>
<p>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) [11].</p> <p>Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Umeclidinium vom 21. Juli 2016</p>	<p>I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Umeclidinium wie folgt ergänzt:</p> <p><u>Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 28. April 2014):</u></p> <p>„Incruse® ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt.“</p> <p>1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p><u>a) Erwachsene Patienten mit COPD ab einem mittleren Schweregrad ($50 \% \leq FEV1^1 < 80 \% \text{ Soll}$)²:</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <p>Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropium) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen.</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Tiotropium:</p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p><u>b) Bei darüberhinausgehenden Schweregraden ($30 \% \leq FEV1 < 50 \% \text{ Soll}$ bzw. $FEV1 < 30 \% \text{ Soll}$ oder respiratorische Insuffizienz) mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr:</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p>

	<p>Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropium) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen und zusätzlich inhalative Corticosteroide (ICS).</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>1 FEV1: expiratorische Einsekundenkapazität.</p> <p>2 Diese Population enthält Patienten mit COPD-Schweregrad II (keine Einschränkung hinsichtlich der Anzahl an Exazerbationen) und Patienten mit COPD-Schweregraden \geq III mit $<$ 2 Exazerbationen pro Jahr.</p>
<p>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2016 [9].</p> <p>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 – Acclidiniumbromid vom 7. April 2016</p>	<p>I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:</p> <p>1. Die Angaben zu Acclidiniumbromid in der Fassung der Beschlüsse vom 21. März 2013 und 20. Juni 2013 (BAnz AT 02.05.2013 B1 bzw. BAnz AT 18.07.2013 B1) werden aufgehoben.</p> <p>2. Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Acclidiniumbromid wie folgt ergänzt:</p> <p>Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 20. Juli 2012):</p> <p>„Eklira® Genuair® / Bretaris® Genuair® wird als bronchodilatatorische Dauertherapie bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angewendet, um deren Symptome zu lindern.“</p> <p>1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p><u>1. Erwachsene Patienten mit COPD ab einem mittleren Schweregrad ($50\% \leq FEV1 < 80\%$ Soll):</u></p> <p>1 FEV1: expiratorische Einsekundenkapazität. 2 Diese Population enthält Patienten mit COPD-Schweregrad II (keine Einschränkung hinsichtlich der Anzahl an Exazerbationen) und Patienten mit COPD-Schweregraden \geq III mit $<$ 2 Exazerbationen pro Jahr.</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <p>Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropium) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen.</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Formoterol:</p> <p><u>a. Patienten mit Schweregrad II ($50\% \leq FEV1 < 80\%$ Soll):</u></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p><u>b. Patienten mit Schweregrad III ($30\% \leq FEV1 < 50\%$ Soll) und $<$ 2 Exazerbationen pro Jahr:</u></p> <p>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>

	<p><u>c. Patienten mit Schweregrad IV (FEV1 < 30 % Soll oder respiratorische Insuffizienz) und < 2 Exazerbationen pro Jahr:</u></p> <p>Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.</p> <p>2. Bei darüberhinausgehenden Schweregraden (30 % ≤ FEV1 < 50 % Soll bzw. FEV1 < 30 % Soll oder respiratorische Insuffizienz) mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <p>Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropium) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen und zusätzlich inhalative Corticosteroide (ICS).</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</p> <p>Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.</p>
<p>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016 [10]. 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 – Tiotropium/Olodaterol vom 04. Februar 2016</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet¹</p> <p>Spiolto® Respiamat® ist indiziert als Bronchodilatator zur Dauerbehandlung, um bei erwachsenen Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) die Symptome zu lindern.</p> <p>1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p><u>a) Erwachsene Patienten mit COPD ab einem mittleren Schweregrad (50 % ≤ FEV12 < 80 % Soll)²:</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <p>langwirksame Beta-2-Sympathomimetika oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropium) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Tiotropium:</p> <p>Hinweis für einen geringen Zusatznutzen.</p> <p><u>b) bei darüberhinausgehenden Schweregraden (30 % ≤ FEV1 < 50 % Soll bzw. FEV1 < 30 % oder respiratorische Insuffizienz) mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr:</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <p>langwirksame Beta-2-Sympathomimetika oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropium) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen und zusätzlich inhalative Corticosteroide (ICS)</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Tiotropium und zusätzlich ICS:</p> <p>Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen.</p> <p>1 laut Zulassung vom 01. Juli 2015 2 FEV1: expiratorische Einsekundenkapazität 3 Diese Population enthält Patienten mit COPD-Schweregrad II (keine Einschränkung über die Anzahl der Exazerbationen) und Patienten mit COPD-Schweregraden ≥ III mit < 2 Exazerbationen pro Jahr.</p>

<p>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2015 [16]. 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 – Acclidiniumbromid/Formotero I vom 16. Juli 2015</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet: Acclidiniumbromid/Formoterol (Duaklir® Genuair® / Brimica® Genuair®) ist angezeigt zur bronchodilatatorischen Erhaltungstherapie zur Linderung von Symptomen bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD).</p> <p><u>Teilpopulation a)</u> Patienten mit COPD mit einem mittleren Schweregrad $50 \% \leq FEV1 < 80 \%$ Soll (entspricht Stufe II)</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: – langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol) oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropium) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Therapie mit dem langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika Formoterol: Hinweis für einen geringen Zusatznutzen</p> <p><u>Teilpopulation b)</u> Patienten mit COPD mit < 2 Exazerbationen pro Jahr, $30 \% \leq FEV1 < 50 \%$ Soll (entspricht Stufe III)</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: – langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol) oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropium) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Therapie mit dem langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika Formoterol: Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen</p> <p><u>Teilpopulation c)</u> Patienten mit COPD mit < 2 Exazerbationen pro Jahr, $\leq FEV1 < 30 \%$ Soll oder respiratorische Insuffizienz (entspricht Stufe IV)</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: – langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol) oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropium) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Therapie mit dem langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika Formoterol: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt</p> <p><u>Teilpopulation d)</u> Patienten mit einer über einen mittleren Schweregrad hinausgehenden COPD $30 \% \leq FEV1 < 50 \%$ Soll bzw. $FEV1 < 30 \%$ oder respiratorische Insuffizienz (entspricht Stufe III und IV) mit ≥ 2</p>
---	---

	<p>Exazerbationen pro Jahr</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <p>– langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol) oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropium) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen, zusätzlich inhalative Corticosteroide (ICS)</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Therapie mit dem langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika Formoterol und zusätzlich ICS:</p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt</p>
<p>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2015 [17]. 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 – Umeclidinium/Vilanterol vom 8. Januar 2015</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</p> <p>ANORO® ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt.</p> <p><u>a) Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) ab einem mittleren Schweregrad (50 % ≤ FEV1 < 80 % Soll)</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Wirkstoffkombination Umeclidinium/Vilanterol als bronchodilatatorische Dauertherapie bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) ab einem mittleren Schweregrad (50 % ≤ FEV1 < 80 % Soll), ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> - langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol) <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> - langwirksame Anticholinergika (Tiotropium) <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> - die Kombination beider Wirkstoffklassen <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Umeclidinium/Vilanterol gegenüber Tiotropium:</p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p><u>b) Patienten mit COPD mit darüberhinausgehenden (siehe a)) Schweregraden (30 % ≤ FEV1 < 50 % Soll bzw. FEV1 < 30 % oder respiratorische Insuffizienz) mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Wirkstoffkombination Umeclidinium/Vilanterol als bronchodilatatorische Dauertherapie bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) mit darüberhinausgehenden (Siehe a)) Schweregraden (30 % ≤ FEV1 < 50 % Soll bzw. FEV1 < 30 % oder respiratorische Insuffizienz) mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr, ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zusätzlich inhalative Corticosteroide (zu langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika [Formoterol oder Salmeterol] oder langwirksamen Anticholinergika [Tiotropium] oder der Kombination beider Wirkstoffklassen) <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von</p>

	<p>Umeclidinium/Vilanterol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</p> <p>Der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gilt als nicht belegt.</p>
<p>G-BA, 2017 [18].</p> <p>Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Abs. 2 SGB V (DMP-Anforderungen-Richtlinie/DMP-A-RL) ... in Kraft getreten</p> <p>am 1. Januar 2017</p>	<p>Anlage 11 Anforderungen an das strukturierte Behandlungsprogramm für Patientinnen und Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD)</p> <p><i>1.5 Therapeutische Maßnahmen</i></p> <p><u>1.5.8 Medikamentöse Maßnahmen</u></p> <p>Zur medikamentösen Therapie sind mit der Patientin oder dem Patienten ein individueller Therapieplan zu erstellen und Maßnahmen zum Selbstmanagement zu erarbeiten (siehe auch strukturierte Schulungsprogramme [Nummer 4]).</p> <p>Vorrangig sollen unter Berücksichtigung der Kontraindikationen und der Präferenzen der Patientinnen und Patienten Medikamente verwendet werden, deren positiver Effekt und Sicherheit im Hinblick auf die in Nummer 1.3 genannten Therapieziele in prospektiven, randomisierten, kontrollierten Studien nachgewiesen wurde. Dabei sollen vorrangig diejenigen Wirkstoffe/Wirkstoffgruppen oder Kombinationen bevorzugt werden, die diesbezüglich den größten Nutzen erbringen.</p> <p>Da das Ansprechen auf Medikamente individuell und im Zeitverlauf unterschiedlich sein kann, ist gegebenenfalls ein Auslassversuch unter Kontrolle der Symptomatik und der Lungenfunktion zu erwägen.</p> <p>Sofern im Rahmen der individuellen Therapieplanung andere Wirkstoffgruppen oder Wirkstoffe als die in dieser Anlage genannten verordnet werden sollen, ist die Patientin oder der Patient darüber zu informieren, ob für diese Wirkstoffgruppen oder Wirkstoffe Wirksamkeitsbelege bezüglich der in Nummer 1.3 genannten Therapieziele vorliegen.</p> <p>Ziel der medikamentösen Therapie ist es insbesondere, die Symptomatik (vor allem Husten, Schleimretention und Luftnot) zu verbessern und Exazerbationen zeitnah zu behandeln sowie deren Rate zu reduzieren.</p> <p>In der medikamentösen Behandlung der COPD werden Bedarfstherapeutika (Medikamente, die z. B. bei Atemnot eingenommen werden) und <u>Dauertherapeutika (Medikamente, die als Basistherapie regelmäßig eingenommen werden)</u> unterschieden.</p> <p>Vorrangig sollten folgende Wirkstoffgruppen verwendet werden:</p> <p><u>2. Dauertherapie:</u></p> <p>2.1. lang wirksames Anticholinergikum,</p> <p>2.2. lang wirksames Beta-2-Sympathomimetikum,</p> <p>2.3. Kombination von lang wirksamem Anticholinergikum und lang wirksamem Beta-2-Sympathomimetikum.</p> <p>2.4. In begründeten Einzelfällen:</p> <p>2.4.1 inhalative Glukokortikosteroide (bei schwerer und sehr schwerer</p>

	<p>COPD und zwar nur, wenn mindestens 2 Exazerbationen innerhalb von 12 Monaten auftreten oder Zeichen eines Asthma bronchiale bestehen),</p> <p>2.4.2 Roflumilast für Patienten mit schwerer und sehr schwerer COPD mit Symptomen wie Auswurf und Husten,</p> <p>2.4.3 Theophyllin (Darreichungsform mit verzögerter Wirkstofffreisetzung) nur, wenn die Wirkung von lang wirksamen Bronchodilatoren und inhalativen Glukokortikosteroiden unzureichend ist.</p> <p>Bei gehäuft auftretenden Exazerbationen können mukoaktive Substanzen erwogen werden. Ein routinemäßiger Einsatz kann nicht empfohlen werden.</p> <p>In der Inhalationstherapie ist insbesondere die im Bronchialsystem deponierte Medikamentenmenge wirksam. Diese hängt stark ab von der individuellen Anatomie der Atemwege, dem Atemmuster, der Partikelgröße und dem Applikationssystem. Es sollte daher das Applikationssystem und die Schulung individuell an die Bedürfnisse und Fähigkeiten (insbesondere Alter und Koordination) angepasst werden. Darüber hinaus ist es sinnvoll, in der Dauertherapie bei Verwendung mehrerer inhalativer Medikamente für alle Präparate den gleichen Typ von Applikationssystem einzusetzen. Bei Patientinnen und Patienten, bei denen ein Wechsel des Applikationssystems absehbar Probleme bereiten wird, kann bei der Verordnung die Substitution durch Setzen des Aut-idem-Kreuzes ausgeschlossen werden. Nach einer initialen Einweisung in die Applikationstechnik soll diese in jedem Dokumentationszeitraum mindestens einmal überprüft werden.</p>
<p>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2014 [14]. 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 und Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung Beta2-Sympathomimetika, inhalativ oral, Gruppe 1, in Stufe 2 nach § 35a Absatz 3 in Verbindung mit Absatz 4 Satz 1 SGB V</p> <p>Vom 17. Juli 2014</p>	<p>I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff „Olodaterol“ wie folgt ergänzt:</p> <p>„Olodaterol</p> <p>Ein medizinischer Zusatznutzen als therapeutische Verbesserung entsprechend § 35 Absatz 1b Satz 1 bis 5 SGB V von Olodaterol gegenüber den anderen Wirkstoffen der Festbetragsgruppe „Beta2-Sympathomimetika, inhalativ oral, Gruppe 1“ in Stufe 2 gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 4 und 5 SGB V als nicht belegt.“</p> <p>II. In Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie wird die Festbetragsgruppe „Beta2-Sympathomimetika, inhalativ oral, Gruppe 1“ in Stufe 2 wie folgt gefasst:</p> <p>„Stufe: 2</p> <p>Wirkstoffgruppe: Beta2-Sympathomimetika, inhalativ oral</p> <p>Festbetragsgruppe Nr.: 1</p> <p>Status: verschreibungspflichtig</p> <p>Wirkstoffe und Vergleichsgrößen:</p> <p>Formoterol (Formoterol hemifumarat-(x)-Wasser): 19</p> <p>Indacaterol (Indacaterol maleat): 197,5</p>

	<p>Olodaterol (Olodaterol hydrochlorid): 2,5</p> <p>Salmeterol (Salmeterol xinofoat): 75,8</p> <p>Gruppenbeschreibung: inhalative Darreichungsformen</p> <p>Darreichungsformen: Druckgasinhalation Lösung/Suspension, einzeldosiertes Pulver zur Inhalation, Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation, Lösung zur Inhalation, Pulver zur Inhalation“</p>																																	
<p>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2014 [15]. 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 und Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung Kombinationen von Glucocorticoiden mit langwirksamen Beta2-Sympathomimetika, Gruppe 1, in Stufe 3 nach § 35a Absatz 3 in Verbindung mit Absatz 4 Satz 1 SGB V vom 20. März 2014</p>	<p>I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um die Wirkstoffkombination „Fluticason furoat / Vilanterol“ wie folgt ergänzt:</p> <p>„Fluticason furoat / Vilanterol</p> <p>Ein medizinischer Zusatznutzen als therapeutische Verbesserung entsprechend § 35 Absatz 1b Satz 1 bis 5 SGB V der Kombination von Fluticason furoat und Vilanterol gegenüber den anderen Wirkstoffkombinationen der Festbetragsgruppe „Kombinationen von Glucocorticoiden mit langwirksamen Beta2-Sympathomimetika, Gruppe 1“ in Stufe 3 gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 4 und 5 SGB V als nicht belegt.“</p> <p>II. In Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie wird die Festbetragsgruppe „Kombinationen von Glucocorticoiden mit langwirksamen Beta2-Sympathomimetika, Gruppe 1“ in Stufe 3 wie folgt gefasst:</p> <table border="1" data-bbox="555 1066 1401 2018"> <tr> <td>„Stufe:</td> <td colspan="2">3</td> </tr> <tr> <td>Wirkstoffgruppe:</td> <td colspan="2">Kombinationen von Glucocorticoiden mit langwirksamen Beta2-Sympathomimetika</td> </tr> <tr> <td>Festbetragsgruppe Nr.:</td> <td colspan="2">1</td> </tr> <tr> <td>Status:</td> <td colspan="2">verschreibungspflichtig</td> </tr> <tr> <td>Wirkstoffe und Vergleichsgrößen:</td> <td>Wirkstoffe</td> <td>Vergleichsgrößen</td> </tr> <tr> <td>Beclometasondipropionat + Formoterol</td> <td>200</td> <td>9,82</td> </tr> <tr> <td>Beclometasondipropionat , wasserfreies Formoterol hemifumarat-(x)-Wasser</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Budesonid + Formoterol</td> <td>501</td> <td>12,64</td> </tr> <tr> <td>Formoterol hemifumarat-(x)-Wasser</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Fluticason furoat + Vilanterol</td> <td>150</td> <td>25</td> </tr> <tr> <td>Vilanterol trifenatat</td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	„Stufe:	3		Wirkstoffgruppe:	Kombinationen von Glucocorticoiden mit langwirksamen Beta2-Sympathomimetika		Festbetragsgruppe Nr.:	1		Status:	verschreibungspflichtig		Wirkstoffe und Vergleichsgrößen:	Wirkstoffe	Vergleichsgrößen	Beclometasondipropionat + Formoterol	200	9,82	Beclometasondipropionat , wasserfreies Formoterol hemifumarat-(x)-Wasser			Budesonid + Formoterol	501	12,64	Formoterol hemifumarat-(x)-Wasser			Fluticason furoat + Vilanterol	150	25	Vilanterol trifenatat		
„Stufe:	3																																	
Wirkstoffgruppe:	Kombinationen von Glucocorticoiden mit langwirksamen Beta2-Sympathomimetika																																	
Festbetragsgruppe Nr.:	1																																	
Status:	verschreibungspflichtig																																	
Wirkstoffe und Vergleichsgrößen:	Wirkstoffe	Vergleichsgrößen																																
Beclometasondipropionat + Formoterol	200	9,82																																
Beclometasondipropionat , wasserfreies Formoterol hemifumarat-(x)-Wasser																																		
Budesonid + Formoterol	501	12,64																																
Formoterol hemifumarat-(x)-Wasser																																		
Fluticason furoat + Vilanterol	150	25																																
Vilanterol trifenatat																																		

	Fluticason propionat + Formoterol	283,34	10,92
	Fluticason 17-propionat Formoterol hemifumarat- (x)-Wasser		
	Fluticason propionat + Salmeterol	523,78	92,24
	Fluticason 17-propionat Salmeterol xinafoat		
Gruppenbeschreibung:	inhalative Darreichungsformen		
Darreichungsformen:	Druckgasinhalation Lösung / Suspension, einzeldosiertes Pulver zur Inhalation, Pulver zur Inhalation“		
Gemeinsamer Bundesausschuss (G- BA), 2014 [13]. 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 Indacaterol/ Glycopyrronium vom 8. Mai 2014	Zugelassenes Anwendungsgebiet: Ultibro® Breezhaler®/Xoterna® Breezhaler® ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt. Patienten mit COPD Stufe II Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Therapie mit langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol) oder langwirksamen Anticholinergika (Tiotropium) oder der Kombination beider Wirkstoffklassen: <u>Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen</u> Patienten mit COPD Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Therapie mit langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol) oder langwirksamen Anticholinergika (Tiotropium) oder der Kombination beider Wirkstoffklassen: <u>Hinweis für einen geringen Zusatznutzen</u> Patienten mit COPD Stufe IV mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Therapie mit langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol) oder langwirksamen Anticholinergika (Tiotropium) oder der Kombination beider Wirkstoffklassen: <u>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</u> Patienten mit COPD Stufe III und Stufe IV mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr		

	<p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Therapie mit langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol) oder langwirksamen Anticholinergika (Tiotropium) oder der Kombination beider Wirkstoffklassen zusätzlich inhalative Corticosteroide:</p> <p><u>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</u></p>
<p>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2013 [12]. 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 – Aclidiniumbromid vom 21. März 2013</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet (Stand: 20.Juli 2012)</p> <p>Bretaris Genuair / Eklira Genuair wird als bronchodilatatorische Dauertherapie bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angewendet, um deren Symptome zu lindern.“</p> <p>a) Patienten ab Therapiestufe II</p> <p>zVT: langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol, Salmeterol) und/oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropiumbromid)</p> <p>Das Stufenschema der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) COPD, Version 1.9, Januar 2012 ist zu berücksichtigen.</p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens:</u></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>b) Patienten ab Therapiestufe III/IV mit mehr als zwei Exazerbationen</p> <p>zVT: langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol, Salmeterol) und/oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropiumbromid) und zusätzlich inhalative Corticosteroide</p> <p>Das Stufenschema der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) COPD, Version 1.9, Januar 2012 ist zu berücksichtigen.</p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens:</u></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>

Cochrane Reviews

<p>Rojas-Reyes MX et al. 2016 [33].</p> <p>Combination inhaled steroid and long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus tiotropium or combination alone for chronic obstructive pulmonary disease</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To assess relative effects of the following treatments on markers of exacerbations, symptoms, quality of life and lung function in patients with COPD.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tiotropium plus LABA/ICS versus tiotropium. • Tiotropium plus LABA/ICS versus LABA/ICS.
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: with a diagnosis of COPD</p> <p>Intervention/Komparator: Inhaled combination corticosteroid and long-acting beta2-agonist (such as fluticasone/salmeterol, budesonide/formoterol, beclomethasone/formoterol) and tiotropium bromide versus:</p> <ul style="list-style-type: none"> • inhaled tiotropium bromide alone; or • inhaled corticosteroid and long-acting beta2-agonist combination. <p>Endpunkte:</p> <p>Primary outcomes: Mortality (all-cause), Exercise tolerance, Hospital admissions: all-cause and due to exacerbations, Exacerbations: all-cause, requiring short burst oral corticosteroids or antibiotics as defined by agreed criteria, Health-related quality of life (measured with a validated scale for COPD, e.g. St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), Chronic Respiratory Disease Questionnaire (CRQ)), Serious adverse events non-fatal, Pneumonia.</p> <p>Secondary outcomes: Symptoms, Forced expiratory volume in one second (FEV1), Adverse events, Side effects, Cost-effectiveness of interventions</p> <p>Suchzeitraum (for this update): July 2010 to April 2015</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 6/1 902</p> <p>Qualitätsbewertung: Cochrane Risk of Bias Tool, GRADE</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Tiotropium plus LABA/ICS versus tiotropium</p> <ul style="list-style-type: none"> • all studies with low risk of bias • no statistically significant differences in mortality (two studies; 961 participants) • reduction in all-cause hospitalisations with the use of combined therapy (tiotropium + LABA/ICS): OR 0.61, 95% CI 0.40 to 0.92; two studies; 961 participants; number needed to treat for an additional beneficial outcome (NNTB) 19.7, 95% CI 10.75 to

	<p>123.41; moderate quality of evidence (downgraded because of study limitations: incomplete outcome assessment in 1 study)</p> <ul style="list-style-type: none"> • effect on exacerbations heterogeneous among trials, not meta-analysed • Health-related quality of life measured by St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ): statistically significant improvement in total scores with use of tiotropium + LABA/ICS compared with tiotropium alone (mean difference (MD) -3.46, 95% CI -5.05 to -1.87; four studies; 1446 participants); low quality of evidence (downgraded because of study limitations: unclear risk of selection bias and detection bias and incomplete outcome assessment in 1 study; unclear risk of detection bias in 1 study; incomplete outcome assessment in 1 study) • exercise tolerance not as an outcome assessed • pooled estimates did not show statistically significant differences in adverse events, serious adverse events, pneumonia <p>Tiotropium plus LABA/ICS versus LABA/ICS</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 of six studies (60 participants) also compared combined therapy (tiotropium + LABA/ICS) versus LABA/ICS therapy alone • study was affected by lack of power; therefore results did not allow to draw conclusions for this comparison
	<p>4. Fazit der Autoren</p> <p>In this update we found new moderate-quality evidence that combined tiotropium + LABA/ICS therapy compared with tiotropium plus placebo decreases hospital admission. Low-quality evidence suggests an improvement in disease-specific quality of life with combined therapy. However, evidence is insufficient to support the benefit of tiotropium + LABA/ICS for mortality and exacerbations (moderate and low-quality evidence, respectively). <u>Of note, not all participants enrolled in the included studies would be candidates for triple therapy according to current international guidance.</u></p> <p>Compared with the use of tiotropium plus placebo, tiotropium + LABA/ICS-based therapy does not increase undesirable effects such as adverse events or serious non-fatal adverse events.</p> <p>5. Hinweise durch FB Med:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Spirometrieergebnisse nicht patientenrelevant (hier nicht berichtet)</i>
<p>Farne HA, Cates CJ, 2015 [6].</p> <p>Long-acting beta2-agonist in addition to</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To compare the relative effects on markers of quality of life, exacerbations, symptoms, lung function and serious adverse events in people with COPD randomised to LABA plus tiotropium versus tiotropium alone; or LABA plus tiotropium versus LABA alone.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p>

<p>tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta2-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease.</p>	<p>Population: with diagnosis of COPD</p> <p>Intervention/Komparator: inhaled LABA in addition to tiotropium bromide compared to inhaled tiotropium bromide alone or inhaled LABA alone; any formulation of LABA and tiotropium bromide allowed, ICS and other comedications allowed (not part of the randomised treatment)</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primary outcomes: Quality of life (measured with a validated scale for COPD, e.g. St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), Chronic Respiratory Disease Questionnaire (CRQ)), hospital admissions (all cause and due to exacerbations), mortality (all-cause), disease-specific mortality (if independently adjudicated) • Secondary outcomes: exacerbations (requiring short burst oral corticosteroids or antibiotics, or both), FEV1, symptoms, all-cause non-fatal serious adverse events, disease-specific serious adverse events (if independently adjudicated) <p>Suchzeitraum: search period for this update is January 2012 to July 2015</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 10/10 894</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: gemäß Cochrane, GRADE</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • all trials compared tiotropium in addition to LABA to tiotropium alone • four trials additionally compared LAMA plus LABA with LABA alone • four studies used LABA olodaterol, three used indacaterol, two used formoterol, one used salmeterol <p>Health-related quality of life (St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ))</p> <ul style="list-style-type: none"> • tiotropium alone vs. tiotropium plus LABA (6 709 participants; 5 studies): <ul style="list-style-type: none"> ○ slightly larger improvement: mean difference (MD) -1.34, 95% confidence interval (CI) -1.87 to -0.80 ○ MD smaller than the four units that is considered clinically important ○ responder analysis indicated that 7% more participants receiving tiotropium plus LABA had a noticeable benefit (greater than four units) from treatment in comparison to tiotropium alone ○ In the control arm in one study, which was tiotropium alone, the SGRQ improved by falling 4.5 units from

baseline and with tiotropium plus LABA the improvement was a fall of a further 1.3 units (on average).

- LABA plus tiotropium vs. LABA alone (3 378 participants; 4 studies):
 - small but significant improvement in SGRQ (MD -1.25, 95% CI -2.14 to -0.37)
 - although difference smaller than four units, still an increase of 10 people with a clinically important improvement for 100 treated represented

hospital admission or mortality

- no significant differences

exacerbations, symptom scores, serious adverse events, and withdrawals

- tiotropium alone vs. tiotropium plus LABA: no significant differences with moderate heterogeneity for both exacerbations and withdrawals
- LABA plus tiotropium vs. LABA alone (3 514 participants; 3 studies): improvement in exacerbation rates: odds ratio (OR) 0.80, 95% CI 0.69 to 0.93.

4. Fazit der Autoren:

The results from this review indicated a small mean improvement in health-related quality of life and FEV1 for participants on a combination of tiotropium and LABA compared to either agent alone, and this translated into a small increase in the number of responders on combination treatment. In addition, adding tiotropium to LABA reduced exacerbations, although adding LABA to tiotropium did not. Hospital admission and mortality were not altered by adding LABA to tiotropium, although there may not be enough data. While it is possible that this is affected by higher attrition in the tiotropium group, one would expect that participants withdrawn from the study would have had less favourable outcomes; this means that the expected direction of attrition bias would be to reduce the estimated benefit of the combination treatment. The results were largely from studies of olodaterol and there was insufficient information to assess whether the other LABAs were equivalent to olodaterol or each other.

5. Hinweise durch FB Med:

- *Spirometrieergebnisse nicht patientenrelevant (hier nicht berichtet)*
- *vier verschiedene LABAs angewendet (salmeterol, formoterol, indacaterol, olodaterol)*
- *Olodaterol am häufigsten in den Studien eingesetzt*
- *there was insufficient information to assess whether the other*

	<p><i>LABAs were equivalent to olodaterol or each other</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>hohe Fallzahlverluste schränken Vertrauen in die Effektschätzer zu health-related quality of life, hospital admission, mortality ein (moderate quality of evidence - GRADE)</i>
<p>Geake JB et al. 2015 [8]. Indacaterol, a once-daily beta2-agonist, versus twice-daily beta2-agonists or placebo for chronic obstructive pulmonary disease.</p>	<p>1. Fragestellung To compare the efficacy and safety of indacaterol versus placebo and alternative twice-daily long-acting beta2-agonists for the treatment of patients with stable COPD.</p> <hr/> <p>2. Methodik Population: Adults older than 18 years with a confirmed spirometric diagnosis of COPD. Intervention: once-daily indacaterol at any dose Komparator: Placebo or twice-daily long-acting beta2-agonists Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • Primary endpoints: FEV1, QoL, number of participants with a clinically significant improvement in quality of life • Secondary endpoints: 1. Peak FEV1, mean difference in dyspnea, number of participants experiencing a clinically significant improvement in dyspnea, serious adverse events, mortality, number of participants experiencing at least one protocol defined exacerbation. <p>Suchzeitraum: We identified trials from the Cochrane Airways Group Specialised Register of trials (CAGR), handsearched respiratory journals and meeting abstracts and searched the Novartis trials registry and ClinicalTrials.gov. The date of the most recent search was 8 November 2014.</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 13/9 961 participants</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: gemäß Cochrane</p> <p>Hetrogenität:</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung <i>(Hinweis: fokussierte Darstellung auf direkte Vergleiche!)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 10 (8 562 participants) on indacaterol vs. placebo comparison • 5 trials (4 133 participants) on indacaterol vs. twice-daily beta2-agonist comparison (salmeterol, formoterol and eformoterol) • 1 trial (90 participants) provided no data to be used in this review • 2 trials included both indacaterol versus placebo and indacaterol versus twice-daily beta2-agonist comparisons • trials between 12 weeks and 52 weeks in duration • quality of the evidence was strong, and risk of significant bias was </p>

	<p>minimal in most of the included studies</p> <p>QoL</p> <ul style="list-style-type: none"> Differences between indacaterol and twice-daily beta2-agonists in mean SGRQ scores (MD -0.81, 95% CI -2.28 to 0.66) and in the proportions of participants achieving clinically relevant improvements in SGRQ scores (OR 1.07, 95% CI 0.87 to 1.32) were not statistically significant, but the confidence intervals are too wide to permit the conclusion that the treatments were equivalent. <p>exacerbations</p> <ul style="list-style-type: none"> Data were insufficient for analysis of differences in exacerbation rates for both placebo and twice-daily beta2-agonist comparisons. <hr/> <p>4. Fazit der Autoren: For patients with stable COPD, use of indacaterol versus placebo results in statistically significant and clinically meaningful improvements in lung function and quality of life. The clinical benefit for lung function is at least as good as that seen with twice-daily long-acting beta2-agonists. The comparative effect on quality of life remains uncertain, as important differences cannot be excluded.</p> <p>5. <i>Hinweise durch FB Med:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <i>Spirometrieergebnisse nicht patientenrelevant (hier nicht berichtet)</i>
<p>Cheyne L et al. 2015 [2].</p> <p>“Review content assessed as up-to-date”</p> <p>Tiotropium versus ipratropium bromide for chronic obstructive pulmonary disease</p>	<p>1. Fragestellung To compare the relative effects of tiotropium to ipratropium bromide on markers of quality of life, exacerbations, symptoms, lung function and serious adverse events in patients with COPD using available randomised controlled trial data.</p> <hr/> <p>2. Methodik Population: We included adult patients with a diagnosis of COPD Intervention: tiotropium Komparator: ipratropium bromide; Participants were allowed inhaled steroids and other co-medications provided they were not part of the randomized treatment. Endpunkte: Lungenfunktion (FEV1), All-cause non-fatal serious adverse events (SAEs) , Hospital admissions (all-cause and due to exacerbations), Mortality (all-cause) Lebensqualität (SGRQ oder CRQ) Suchzeitraum: bis August 2015 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 2 (n=1 073)</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung all-cause non-fatal serious adverse events (2 trials, n=1073)</p>

There were fewer people experiencing one or more non-fatal serious adverse events on tiotropium compared to ipratropium (odds ratio (OR) 0.50; 95% CI 0.34 to 0.73)

mortality, all-cause (2 trials, n=1073)

There was no statistically significant difference in the number of deaths between tiotropium and ipratropium (OR 1.39; 95% CI 0.44 to 4.39, moderate quality evidence)

Hospital admissions

- both studies reported fewer hospital admissions in the tiotropium group (OR 0.34; 95% CI 0.15 to 0.70, moderate quality evidence)
- both studies reported fewer patients experiencing one or more exacerbations leading to hospitalisation in the people on tiotropium in both studies (OR 0.56; 95% CI 0.31 to 0.99, moderate quality evidence)

Lebensqualität

- 1 study measured quality of life using the St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)
- mean SGRQ score at 52 weeks was lower in the tiotropium group than the ipratropium group (lower on the scale is favourable) (MD -3.30; 95% CI -5.63 to -0.97, moderate quality evidence)

exacerbations

- fewer participants suffering one or more exacerbations in the tiotropium arm (OR 0.71; 95% CI 0.52 to 0.95, high quality evidence)
- reported difference in mean number of exacerbations per person per year which reached statistical significance (MD -0.23; 95% CI -0.39 to -0.07, P = 0.006, moderate quality evidence)

withdrawals (2 trials, n=1073)

- significantly fewer withdrawals from the tiotropium group (OR 0.58; 95% CI 0.41 to 0.83, high quality evidence)

4. Fazit der Autoren

This review shows that tiotropium treatment, when compared with ipratropium bromide, was associated with improved lung function, fewer hospital admissions (including those for exacerbations of COPD), fewer exacerbations of COPD and improved quality of life. There were both fewer serious adverse events and disease specific events in the tiotropium group, but no significant difference in deaths with ipratropium bromide when compared to tiotropium. Thus, tiotropium appears to be a reasonable choice (instead of ipratropium bromide) for patients with stable COPD, as proposed in guidelines. A recent large double-blind trial of the two delivery devices found no substantial difference in mortality

	<p>using 2.5 µg or 5 µg of tiotropium via Respimat in comparison to 18 µg via Handihaler.</p> <p>5. Hinweise durch FB Med:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Spirometrieergebnisse nicht patientenrelevant (hier nicht berichtet)</i>
<p>Ni H et al. 2014 [29].</p> <p>Acclidinium bromide for stable chronic obstructive pulmonary disease</p>	<p>1. Fragestellung To assess the efficacy and safety of acclidinium bromide in stable COPD.</p> <hr/> <p>2. Methodik Population: We included studies involving adults (over 18 years of age) diagnosed with moderate to severe COPD, Participants had evidence of airway obstruction, with clinical presentation of dyspnoea, chronic cough or sputum production Intervention/Komparator:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Acclidinium bromide versus placebo 2. Acclidinium bromide versus long-acting beta2-agonist (LABA) 3. Acclidinium bromide versus long-acting muscarinic antagonist (LAMA) <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primary outcomes:</u> Mortality (all-cause and respiratory); exacerbations requiring a short course of an oral steroid or antibiotic, or both; QoL (St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) or Chronic Respiratory Disease Questionnaire (CRQ)) • <u>Secondary outcomes:</u> Change in lung function (FEV1, FEV1/FVC); functional capacity by six-minute walking distance; hospital admissions due to exacerbations or from all causes; improvement in symptoms measured by the Transitional Dyspnoea Index (TDI); adverse events; non-fatal serious adverse events; withdrawals due to lack of efficacy or adverse events <p>Suchzeitraum: Systematic search to 7 April 2014.</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 12/9 547</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias Tool</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung Quality of the evidence</p> <ul style="list-style-type: none"> • comparison of acclidinium inhalers and dummy inhalers: confidence that there are benefits in terms of the number of hospitalisations and patients' quality of life • less certain: numbers of flare-ups needing additional drugs and serious side effects • not have enough information to assess any effect on the number of deaths • not have enough information to reliably compare acclidinium with

	<p style="text-align: center;">tiotropium or formoterol</p> <p>Mortality/exacerbations</p> <ul style="list-style-type: none"> • no difference between acclidinium and placebo in <ul style="list-style-type: none"> ○ all-cause mortality (low quality) ○ number of patients with exacerbations requiring a short course of oral steroids or antibiotics, or both (moderate quality) <p>Quality of life</p> <ul style="list-style-type: none"> • Acclidinium lowered SGRQ total score with a mean difference of -2.34 (95% CI -3.18 to -1.51; I2 = 48%, 7 trials, 4442 participants) compared to placebo • More patients on acclidinium achieved a clinically meaningful improvement of at least four units decrease in SGRQ total score (OR 1.49; 95% CI 1.31 to 1.70; I2 = 34%; number needed to treat (NNT) = 10, 95% CI 8 to 15, high quality evidence) over 12 to 52 weeks than on placebo <p>Hospitalisations</p> <ul style="list-style-type: none"> • Acclidinium reduced number of exacerbations requiring hospitalisation by 4 to 20 fewer per 1000 over 4 to 52 weeks (OR 0.64; 95% CI 0.46 to 0.88; I2 = 0%, 10 trials, 5624 people; NNT = 77, 95% CI 51 to 233, high quality evidence) compared to placebo • no difference in non-fatal serious adverse events (moderate quality evidence) <p>Compared to tiotropium, acclidinium did not demonstrate significant differences for exacerbations requiring oral steroids or antibiotics, or both, exacerbation-related hospitalisations and non-fatal serious adverse events (very low quality evidence). Inadequate data prevented the comparison of acclidinium to formoterol or other LABAs.</p>
	<p>4. Fazit der Autoren: Acclidinium is associated with improved quality of life and reduced hospitalisations due to severe exacerbations in patients with moderate to severe stable COPD compared to placebo. Overall, acclidinium did not significantly reduce mortality, serious adverse events or exacerbations requiring oral steroids or antibiotics, or both. Currently, the available data are insufficient and of very low quality in comparisons of the efficacy of acclidinium versus tiotropium. The efficacy of acclidinium versus LABAs cannot be assessed due to inaccurate data. Thus additional trials are recommended to assess the efficacy and safety of acclidinium compared to other LAMAs or LABAs.</p> <p>5. Hinweise durch FB Med:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Spirometrieergebnisse nicht patientenrelevant (hier nicht berichtet)</i>
<p>Welsh EJ, Cates CJ, Poole P, 2013 [36].</p>	<p>1. Fragestellung To compare the relative effects of inhaled combination therapy and tiotropium on markers of exacerbations, symptoms, quality of life, lung function, pneumonia and serious adverse events in patients with chronic</p>

Combination inhaled steroid and long-acting beta2-agonist versus tiotropium for chronic obstructive pulmonary disease	obstructive pulmonary disease.
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: with a diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease</p> <p>Intervention/Komparator: Inhaled combination corticosteroid and long-acting beta2-agonist (such as fluticasone/salmeterol, budesonide/formoterol, beclomethasone/formoterol) versus inhaled tiotropium bromide.</p> <p>Endpunkte:</p> <p>Primary outcomes: Mortality (all-cause), Hospital admission, Exacerbations; all-cause, requiring short courses of oral corticosteroids or antibiotics as defined by agreed criteria, Pneumonia</p> <p>Secondary outcomes: Quality of life (measured with a validated scale for COPD, e.g. St George's Respiratory Questionnaire, Chronic Respiratory Disease Questionnaire), Symptoms, Forced expiratory volume in one second (FEV1), Non-fatal serious adverse events, Adverse events, Withdrawals</p> <p>Suchzeitraum: latest search in November 2012</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 3/1 528</p> <p>Qualitätsbewertung: Cochrane Risk of Bias Tool, GRADE</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 large, two-year trial (INSPIRE) and 2 smaller, shorter trials found • results not pooled: number of withdrawals from each arm of the INSPIRE trial was large and imbalanced, outcome data not collected for patients who withdrew, raising concerns about the reliability of data from this study • INSPIRE: more deaths on tiotropium than on fluticasone/salmeterol (Peto odds ratio (OR) 0.55; 95%confidence interval (CI) 0.33 to 0.93) • number of withdrawals from each of the arms was 11 times larger than the observed number of deaths for participants on fluticasone/salmeterol and seven times larger for participants on tiotropium • INSPIRE: more all-cause hospital admissions in patients on fluticasone/salmeterol than those on tiotropium (Peto OR 1.32; 95% CI 1.04 to 1.67). • INSPIRE: no statistically significant difference in hospital admissions due to exacerbations (primary outcome) • no significant difference in exacerbations in patients on

	<p>fluticasone/salmeterol compared to tiotropium</p> <ul style="list-style-type: none"> • exacerbations requiring treatment with oral corticosteroids: less frequent in patients on fluticasone/salmeterol (rate ratio 0.81; 95% CI 0.67 to 0.99) • exacerbations requiring treatment with antibiotics: more frequent in patients treated with fluticasone/salmeterol (rate ratio 1.19; 95% CI 1.02 to 1.38) • more cases of pneumonia in patients on fluticasone/salmeterol than in those on tiotropium (Peto OR 2.13; 95% CI 1.33 to 3.40) • Confidence intervals for these outcomes do not reflect the additional uncertainty arising from unknown outcome data for patients who withdrew. <p>4. Fazit der Autoren Since the proportion of missing outcome data compared to the observed outcome data is enough to induce a clinically relevant bias in the intervention effect, the relative efficacy and safety of combined inhalers and tiotropium remains uncertain. Further large, long term randomised controlled trials comparing combination therapy to tiotropium are required, including adequate follow-up of all participants randomised (similar to the procedures undertaken in TORCH and UPLIFT). Additional studies comparing alternative inhaled long-acting beta2-agonist/steroid combination therapies with tiotropium are also required.</p>
<p>Nannini LJ et al. 2013 [28]. Combined corticosteroid and long-acting beta2-agonist in one inhaler versus inhaled corticosteroids alone for chronic obstructive pulmonary disease</p>	<p>1. Fragestellung To assess the efficacy and safety of combined long-acting beta2-agonist and inhaled corticosteroid (LABA/ICS) preparations, as measured by clinical endpoints and pulmonary function testing, compared with inhaled corticosteroids (ICS) alone, in the treatment of adults with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).</p> <p>2. Methodik Population: Adult patients (age >40 years) with known, stable COPD Intervention/Komparator:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fluticasone propionate/salmeterol (FPS) versus fluticasone propionate (FP) • Budesonide/formoterol (BDF) versus budesonide (BD) • Mometasone furoate/formoterol (MF/F) versus mometasone furoate (MF) <p>Endpunkte: Exazerbationen, Krankenhauseinweisungen, Mortalität, Pneumonierate Lungenfunktion (FEV1), Suchzeitraum bis Juni 2013 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 15 (n=7 814)</p>

	<p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias Tool</p> <p>3. Ergebnisse</p> <p>Exacerbation rates (6 studies: n = 5601) - Pooled results for FPS, BDF and MF/F versus ICS alone</p> <p>A significant reduction was noted in the rate of exacerbations requiring oral corticosteroids with combination therapy when compared with ICS (rate ratio (RR) 0.87; 95% CI 0.80 to 0.94)</p> <p>Hospitalisations due to COPD exacerbations (10 studies:n= 7060) - Pooled results for FPS, BDF and MF/F versus ICS alone</p> <p>No significant difference was described between combined LABA/ICS and ICS-alone treatments in hospitalisations due to COPD exacerbations; OR 0.93 (95% CI 0.80 to 1.07)</p> <p>Mortality(12 studies; n = 7518) - Pooled results for FPS, BDF and MF/F versus ICS alone</p> <p>When data were combined for both treatments and their respective comparators, the odds of death were significantly lower after combination treatment than after mono-component steroid OR 0.78, (95% CI 0.64 to 0.94)</p> <p>Pneumonia (12 studies; n= 7315) - Pooled results for FPS, BDF and MF/F versus ICS alone</p> <p>When data were combined for both treatments and their respective comparators, the odds of pneumonia were not significantly different after combination treatment than after mono-component steroid OR (1.08, 95% CI 0.91 to 1.28)</p> <p>4. Anmerkungen der Autoren: Combination ICS and LABA offer some clinical benefits in COPD compared with ICS alone, especially for reduction in exacerbations. This review does not support the use of ICS alone when LABAs are available. Adverse events were not significantly different between treatments. Further long-term assessments using practical outcomes of current and new 24-hour LABAs will help determine their efficacy and safety. For robust comparisons as to their relative effects, long-term head-to-head comparisons are needed.</p> <p>5. Hinweise durch FB Med:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Spirometrieergebnisse nicht patientenrelevant (hier nicht berichtet)</i>
<p>Nannini LJ et al. 2012 [27].</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To assess the efficacy of combined inhaled corticosteroids (ICS) and long-acting beta2-agonist (LABA) preparations with LABAs alone in</p>

Combined corticosteroid and long-acting beta2-agonist in one inhaler versus long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease	adults with COPD.
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: erwachsene Patienten (>40 Jahre) mit stabiler COPD (keine Exazerbationen bis vor einem Monat vor Studienbeginn); Geplante Subgruppenanalysen , jedoch nicht durchgeführt. Es wurden allgemein Patienten mit stufenübergreifenden COPD Schweregraden eingeschlossen</p> <p>Intervention/Komparator:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Fluticasone and salmeterol (FPS) versus salmeterol 2. Budesonide and formoterol (BDF) versus formoterol <p>Endpunkte: Exazerbationen, Krankenhauseinweisungen, Mortalität, Pneumonierate, Lungenfunktion (FEV1), 6-Minuten Gehstrecke, Lebensqualität, Symptomatik, Notfallmedikation, Nebenwirkungen</p> <p>Suchzeitraum bis November 2011</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 14/11 794</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Hinweis: 10 Studien zu Fluticason/Salmeterol und 4 Studien zu Budesonid/Formoterol</p> <ul style="list-style-type: none"> • Signifikante Reduktion hinsichtlich Exazerbationen unter der Kombinationstherapie, wenn verglichen wird gegen LABA alleine (9 Studien, n= 9921; RR: 0,76; 95%KI: 0,68-0,84). • Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studien zu Fluticason/Salmeterol und Budenosid/Formoterol gefunden. • Es wurde kein Unterschied hinsichtlich der Mortalität und Krankenhauseinweisungen gezeigt. • Pneumonien traten signifikant häufiger unter der Kombinationstherapie auf (12 Studien, N=11.076 Pat; OR: 1.55; 95%KI: 1.20-2.01). <p>Unter der Kombinationstherapie wurde eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität (keine gepoolten Ergebnisse) sowie der Lungenfunktion (FEV1) gezeigt (keine gepoolten Ergebnisse).</p>
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Concerns over the analysis and availability of data from the studies bring into question the superiority of ICS/LABA over LABA alone in preventing exacerbations. The effects on hospitalisations were inconsistent and require further exploration. There was moderate quality evidence of an increased risk of pneumonia with ICS/LABA. There was moderate quality evidence that treatments had similar effects on mortality. Quality of life, symptoms score, rescue medication use and FEV1 improved more on ICS/LABA than on LABA, but the average differences were probably not clinically significant for these outcomes. To an individual patient the</p>

	<p>increased risk of pneumonia needs to be balanced against the possible reduction in exacerbations. More information would be useful on the relative benefits and adverse event rates with combination inhalers using different doses of inhaled corticosteroids. Evidence from head-to-head comparisons is needed to assess the comparative risks and benefits of the different combination inhalers.</p> <p>5. <i>Hinweise durch FB Med</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Effekt auf Krankenhauseinweisungen war inkonsistent.</i> • <i>Unterschiedliche Dosierungen.</i> • <i>Unterschiedlichen Kombinationen.</i> • <i>Wenig Studien zu Budesonid/Formoterol.</i> • <i>Verschiedene primäre Endpunkte.</i> • <i>Unterschiedliche Schweregrade der COPD, nicht stratifiziert.</i> • <i>Spirometrieergebnisse nicht patientenrelevant (hier nicht berichtet)</i>
<p>Chong J et al. 2012 [3].</p> <p>Tiotropium versus long-acting beta-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease</p>	<p>1. Fragestellung To compare the relative clinical effects of tiotropium bromide alone versus LABA alone, upon measures of quality of life, exacerbations, lung function and serious adverse events, in people with stable COPD.</p> <hr/> <p>2. Methodik Population Patienten mit COPD Intervention (inhalatives) Tiotropium vs. Komparator: LABAs (Begleitherapie war erlaubt.) Endpunkte: Lebensqualität (gemessen mit validierten Messinstrumenten z.B. SGRQ), Exacerbations, Mortality (all-cause) Hospital admissions; all-cause and due to exacerbations, Disease-specific mortality, if independently adjudicated, FEV1, All-cause, non-fatal serious adverse events Withdrawals, Cost and cost-effectiveness Suchzeitraum bis Feb. 2012 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 7(n=12.223)</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • In the analysis of the primary outcomes in this review, a high level of heterogeneity amongst studies meant that we did not pool data for St George's Respiratory Questionnaire quality of life score. Subgroup analyses based on the type of LABA found statistically significant differences among effects on quality of life depending on whether tiotropium was compared with salmeterol, formoterol or indacaterol. • Tiotropium reduced the number of participants experiencing one or more exacerbations compared with LABA (odds ratio (OR) 0.86; 95% confidence interval (CI) 0.79 to 0.93). For this outcome, there was no difference seen among the different types of LABA. • There was no statistical difference in mortality observed between the treatment groups.

	<ul style="list-style-type: none"> For secondary outcomes, tiotropium was associated with a reduction in the number of COPD exacerbations leading to hospitalization compared with LABA treatment (OR 0.87; 95% CI 0.77 to 0.99), but not in the overall rate of all-cause hospitalisations. There was no statistically significant difference in forced expiratory volume in one second (FEV1) or symptom score between tiotropium and LABA treated participants. <p>There was a lower rate of non-fatal serious adverse events recorded with tiotropium compared with LABA (OR 0.88; 95% CI 0.78 to 0.99). The tiotropium group was also associated with a lower rate of study withdrawals (OR 0.89; 95% CI 0.81 to 0.99).</p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren In people with COPD, the evidence is equivocal as to whether or not tiotropium offers greater benefit than LABAs in improving quality of life; however, this is complicated by differences in effect among the LABA types. Tiotropium was more effective than LABAs as a group in preventing COPD exacerbations and disease-related hospitalisations, although there were no statistical differences between groups in overall hospitalisation rates or mortality during the study periods. There were fewer serious adverse events and study withdrawals recorded with tiotropium compared with LABAs. Symptom improvement and changes in lung function were similar between the treatment groups. Given the small number of studies to date, with high levels of heterogeneity among them, one approach may be to give a COPD patient a substantial trial of tiotropium, followed by a LABA (or vice versa), then to continue prescribing the long-acting bronchodilator that the patient prefers. Further studies are needed to compare tiotropium with different LABAs, which are currently ongoing. The available economic evidence indicates that tiotropium may be cost-effective compared with salmeterol in several specific settings, but there is considerable uncertainty around this finding.</p> <p>5. Hinweise durch FB Med:</p> <ul style="list-style-type: none"> <i>Spirometrieergebnisse nicht patientenrelevant (hier nicht berichtet)</i>
<p>Spencer S et al. 2011 [34].</p> <p>Inhaled corticosteroids versus long-acting beta2-agonists for chronic obstructive</p>	<p>1. Fragestellung To determine the relative effects of inhaled corticosteroids and long-acting beta2-agonists on clinical endpoints in patients with stable COPD.</p> <p>2. Methodik Population Erwachsene COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend) Intervention/Komparator: ICS vs inhalative LABA (Formoterol vs. Beclomethason; Formoterol vs. Budesonid; Formoterol vs. Ciclesonid;</p>

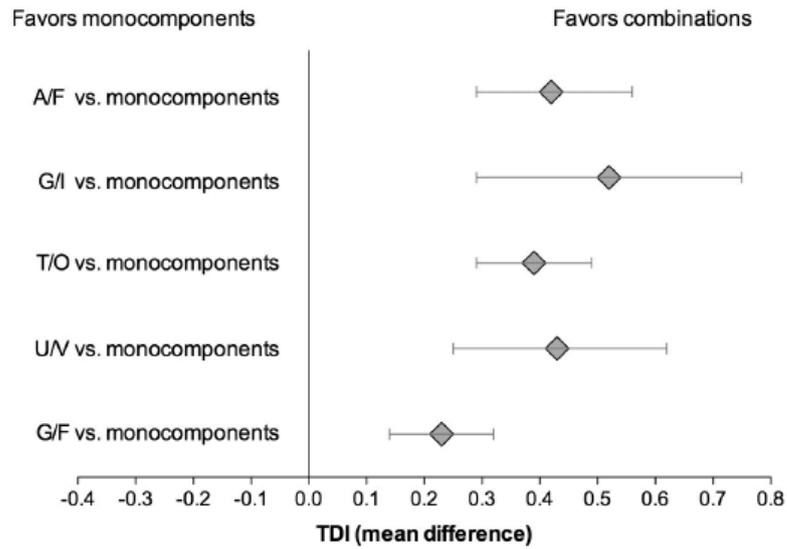
<p>pulmonary disease</p>	<p>Formoterol vs. Fluticason; Formoterol vs. Mometason; Formoterol vs. Triamcinolon; Salmeterol vs. Beclomethason; Salmeterol vs. Budesonid; Salmeterol vs. Ciclesonid; Salmeterol vs. Fluticason; Salmeterol vs. Mometason; Salmeterol vs. Triamcinolon)</p> <p>Hinweis: langwirksame Anticholinerika wie Tiotropium, waren als Begleitmedikation erlaubt.</p> <p>Endpunkte: Exazerbationen, Hospitalisierungen aufgrund von Exazerbationen, Pneumonien, Gesamtmortalität, Lungenfunktion (FEV1), Lebensqualitätsparameter, Symptomatik, Notwendigkeit einer Notfallmedikation, Nebenwirkungen, Hospitalisierungen (jede Ursache), Studienabbrüche</p> <p>Suchzeitraum bis Aug. 2011</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 7/5 997</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pneumonien: Stat. signifikant mehr Pneumonien als Nebenwirkung (OR: 1.38; 95% KI: 1.10-1.73) und als schwere Nebenwirkungen (OR: 1.48; 95%KI: 1.13 - 1.93) unter der ICS, wenn verglichen wird mit LABA. • Lebensqualität: Stat. signifikant größere Verbesserung unter einer Kortikosteroidtherapie (MD -0.74; 95% CI -1.42 to -0.06). • Andere Endpunkte: Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den Interventionen, hinsichtlich der anderen Endpunkte. <hr/> <p>4. Fazit der Autoren: This review supports current guidelines advocating long-acting beta-agonists as frontline therapy for COPD, with regular inhaled corticosteroid therapy as an adjunct in patients experiencing frequent exacerbations.</p> <p>5. Hinweise durch FB Med: <i>Spirometrieergebnisse nicht patientenrelevant (hier nicht berichtet)</i></p>
<p>Karner C, Cates CJ, 2011 [23].</p>	<p>1. Fragestellung To assess the relative effects of adding inhaled corticosteroids to tiotropium and long-acting beta2-agonists treatment in patients with chronic obstructive pulmonary disease.</p>

<p>The effect of adding inhaled corticosteroids to tiotropium and long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease</p>	<p>2. Methodik</p> <p>Population: patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)</p> <p>Intervention/Komparator: inhaled corticosteroid (ICS) and long-acting beta2-agonist (LABA) combination therapy in addition to inhaled tiotropium against tiotropium and long-acting beta2-agonist (LABA) treatment</p> <p>Endpunkte:</p> <p>Primary outcomes: Quality of life (measured with a validated scale for COPD, e.g. St George's Respiratory Questionnaire, Chronic Respiratory Disease Questionnaire), Exacerbations, requiring short burst oral corticosteroids or antibiotic, or both; Pneumonia; Mortality, all-cause</p> <p>Secondary outcomes: Hospital admissions, all causes and due to exacerbations; Disease specific mortality, if independently adjudicated; Forced expiratory volume in one second (FEV1); Serious adverse events, all-cause, non-fatal; Withdrawals</p> <p>Suchzeitraum: in February 2011</p> <p>Eingeschlossene Studien/Patienten (gesamt): 1/293</p> <p>Qualitätsbewertung: Cochrane Risk of Bias Tool, GRADE</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • study was of good methodological quality • but high and uneven withdrawal rates between the treatment arms • substantial uncertainty regarding the difference in effect of tiotropium + LABA and ICS and the tiotropium + LABA treatments on quality of life (MD -1.02; 95% CI -5.10 to 3.06) • considerable uncertainty and no statistically significant difference in the number of patients who had one or more exacerbations, pneumonia, mortality between the tiotropium + LABA and ICS (87/145) and the tiotropium + LABA (96/148) groups • no statistically significant difference in the number of patients admitted to hospital due to exacerbation or any cause, exacerbations, non-fatal serious adverse events, adverse events
	<p>4. Fazit der Autoren</p> <p>The relative efficacy and safety of adding inhaled corticosteroid to tiotropium and a long-acting beta2-agonist for chronic obstructive pulmonary disease patients remains uncertain and additional trials are required to answer this question.</p> <p>5. Hinweise durch FB Med:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Spirometrieergebnisse nicht patientenrelevant (hier nicht berichtet)</i>

Systematische Reviews

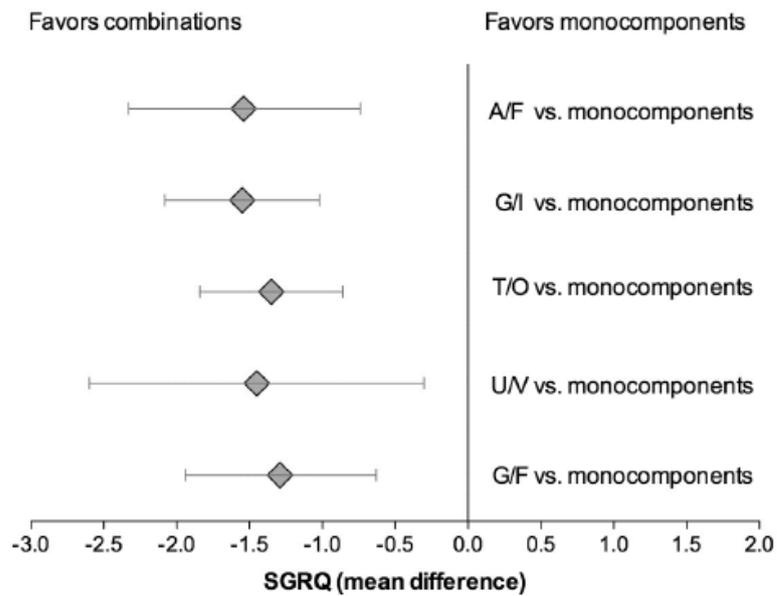
<p>Calzetta L et al. 2016 [1].</p> <p>A systematic review with meta-analysis of dual bronchodilation with LAMA/LABA for the treatment of stable chronic obstructive pulmonary disease</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>Therefore, we carried out a systematic review with meta-analysis that incorporated the data from trials lasting at least 3 months to evaluate the effectiveness of LAMA/LABA FDCs for COPD treatment.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: patients with COPD diagnosed by pulmonary function testing (PFT)</p> <p>Intervention: inhalant administration of LAMA/LABA combinations</p> <p>Komparator: at least one mono component</p> <p>Endpunkt: trough FEV₁, transition dyspnea index (TDI), St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), cardiac adverse events</p> <p>Study type: RCT</p> <p>Suchzeitraum: up to October 1 2015</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 22/23 168 COPD patients (combinations, n = 10 328; 160 mono components, n = 12 840)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Jadad score (scale of 1 to 5, score of 5 being the highest), RCTs with Jadad score ≥ 3 included in meta-analysis</p> <p>Homogenität: moderate to high levels of heterogeneity considered for I²>50%</p> <p>publication bias: assessed by funnel plot and Egger's test</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • 14 published papers and 1 abstract presented at ERS Congress (Amsterdam, 2015) • 2 studies used aclidinium and formoterol • 3 studies used tiotropium and olodaterol • 4 studies used glycopyrronium and indacaterol • 5 studies used umeclidinium and vilanterol • 1 study used glycopyrronium and formoterol <p>Influence of LAMA/LABA combinations on TDI and SGRQ score vs. mono components</p>

A



- significant funnel plot asymmetry detected for the impact of acclidinium/formoterol and tiotropium/olodaterol combinations on TDI
- smaller studies showed less beneficial effect for acclidinium/formoterol combination (Egger's test $P < 0.1$)
- smaller studies reported larger protective effect for tiotropium/olodaterol combination (Egger's test $P < 0.05$)

B



Influence of LAMA/LABA combinations on cardiac adverse events vs. mono components

	<p>B</p> <table border="1"> <caption>Approximate data from Forest Plot B</caption> <thead> <tr> <th>Comparison</th> <th>Odds Ratio (approx.)</th> <th>95% CI (approx.)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A/F 400/12µg vs. monocomponents</td> <td>1.1</td> <td>0.8 - 1.5</td> </tr> <tr> <td>G/I 15.6/27.5µg vs. monocomponents</td> <td>0.8</td> <td>0.5 - 1.2</td> </tr> <tr> <td>G/I 50/110µg vs. monocomponents</td> <td>0.4</td> <td>0.2 - 0.8</td> </tr> <tr> <td>T/O 5/5µg vs. monocomponents</td> <td>1.1</td> <td>0.8 - 1.5</td> </tr> <tr> <td>U/V 62.5/25µg vs. monocomponents</td> <td>0.7</td> <td>0.4 - 1.1</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">Cardiac adverse events (Odds Ratio)</p>	Comparison	Odds Ratio (approx.)	95% CI (approx.)	A/F 400/12µg vs. monocomponents	1.1	0.8 - 1.5	G/I 15.6/27.5µg vs. monocomponents	0.8	0.5 - 1.2	G/I 50/110µg vs. monocomponents	0.4	0.2 - 0.8	T/O 5/5µg vs. monocomponents	1.1	0.8 - 1.5	U/V 62.5/25µg vs. monocomponents	0.7	0.4 - 1.1
Comparison	Odds Ratio (approx.)	95% CI (approx.)																	
A/F 400/12µg vs. monocomponents	1.1	0.8 - 1.5																	
G/I 15.6/27.5µg vs. monocomponents	0.8	0.5 - 1.2																	
G/I 50/110µg vs. monocomponents	0.4	0.2 - 0.8																	
T/O 5/5µg vs. monocomponents	1.1	0.8 - 1.5																	
U/V 62.5/25µg vs. monocomponents	0.7	0.4 - 1.1																	
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>The gradient of effectiveness emerging from this meta-analysis is merely a weak indicator of possible differences between the various LAMA/LABA FDCs. Only direct comparisons will document if a specific LAMA/LABA FDC is better than the other. In the meanwhile, we think it is only proper consider the dual bronchodilation better than a LAMA or a LABA alone, regardless of drugs used.</p> <p>5. Hinweise durch FB Med</p> <ul style="list-style-type: none"> • No sponsor had a role in the design of the study, the collection and analysis of the data, or in the preparation of the manuscript. • Interessenkonflikterklärungen liegen vor • Spirometrieergebnisse nicht patientenrelevant (hier nicht berichtet) • Jadad-Score weniger geeignet zur Bewertung des Verzerrungsrisikos 																		
<p>Tricco AC et al. 2015 [35].</p> <p>Comparative safety and effectiveness of long-acting inhaled agents for treating chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and network meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>Our research question was ‘What is the comparative safety and effectiveness of long-acting inhaled agents (ICS, LABA, LAMA), alone or in any combination, for patients with COPD?’</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: adults with COPD</p> <p>Intervention/ Komparator: long-acting inhaled agent in any combination compared with each other or placebo; concomitant COPD medications included if both groups received the same interventions (eg, rescue medication with a short acting β-agonist)</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ primary outcome: proportion of patients with moderate-to-severe exacerbations (ie, worsening of COPD symptoms that may require hospitalisation, emergency department visits, treatment with oral steroids and/or antibiotics, use of rescue medication, or unscheduled visits to a walk-in clinic or to a healthcare provider) 																		

	<ul style="list-style-type: none"> ○ secondary outcomes: number of patients experiencing mortality, pneumonia, serious arrhythmia, cardiovascular-related mortality (CVM) <p>Suchzeitraum: until December 2013</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 208 RCTs/134 692</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias Tool</p> <p>Zentrale Annahmen: untersucht und adäquat berücksichtigt</p> <p>Publication bias: inspection of funnel plots</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung (siehe auch Abbildungen im Anhang)</p> <ul style="list-style-type: none"> • many trials were at a high risk of bias for many of the criteria <ul style="list-style-type: none"> ○ unclear random sequence generation: 63% ○ unclear allocation concealment: 84% ○ unclear selective outcome reporting: 55% ○ high (52%) or unclear (39%) risk of bias due to the ‘other bias’ item: mainly funding bias (many studies funded by a pharmaceutical company and included study authors who were employed by the drug manufacturer) • NMA for moderate-to-severe exacerbations: 20 RCTs, 26 141 patients with an exacerbation in the past year • 32 treatments effective versus placebo: <ul style="list-style-type: none"> ○ tiotropium, ○ budesonide/formoterol, ○ salmeterol, indacaterol, ○ fluticasone/salmeterol, ○ indacaterol/glycopyrronium, ○ tiotropium/fluticasone/salmeterol, ○ tiotropium/budesonide/formoterol • tiotropium/budesonide/formoterol most effective: 99,2% probability of being the most effective according to the Surface Under the Cumulative RAnking (SUCRA) curve • NMA on mortality: 88 RCTs, 97 526 patients <ul style="list-style-type: none"> ○ fluticasone/salmeterol more effective than placebo, formoterol and fluticasone alone • fluticasone/salmeterol most effective: SUCRA=71% • NMA on cardiovascular-related mortality (CVM): 37 RCTs, 55 156 patients <ul style="list-style-type: none"> ○ safest: salmeterol versus each OF placebo, tiotropium and tiotropium (Soft Mist Inhaler (SMR)); fluticasone versus tiotropium (SMR); and salmeterol/fluticasone versus tiotropium

	<p>and tiotropium (SMR)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Triamcinolone acetonide most harmful: SUCRA=81% • NMA on pneumonia occurrence: 54 RCTs, 61 551 patients <ul style="list-style-type: none"> ○ 24 treatments more harmful, including 2 that increased risk of pneumonia versus placebo; fluticasone and fluticasone/salmeterol • most harmful: fluticasone/salmeterol with SUCRA=89% • NMA for arrhythmia: no statistically significant differences between agents identified • We were unable to explore other important effect modifiers, such as duration of treatment administration, as this was inconsistently reported across the included randomised trials. • no evidence for small-study effects and publication bias across all analyses
	<p>4. Fazit der Autoren Many inhaled agents are available for COPD, some are safer and more effective than others. Our results can be used by patients and physicians to tailor administration of these agents.</p> <p>5. Hinweise durch FB Med</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einzelergebnisse aller Studien (Effektschätzer und Konfidenzintervalle) nicht berichtet • unklar, ob die angewendeten statistischen Verfahren adäquat waren
<p>Kim JS et al. 2015 [24].</p> <p>Comparison of clinical efficacy and safety between indacaterol and tiotropium in COPD: meta-analysis of randomized controlled trials</p>	<p>1. Fragestellung This study was performed to compare the clinical efficacy and safety between indacaterol and tiotropium in patients with moderate-to-severe COPD.</p> <p>2. Methodik Population: patients with stable moderate to severe COPD according to Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) diagnostic criteria Intervention: inhaled indacaterol Komparator: inhaled tiotropium Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • primary outcome: comparison of trough (24-h postdose) FEV1 • secondary outcomes: comparison of trough FEV1, St. George`s Respiratory Questionnaire (SGRQ) total score and minimal clinically important difference (MCID) of SGRQ total score at week 26, adverse events (including incidence of any adverse events, nasopharyngitis, cough, COPD worsening, serious adverse events, and serious cardiovascular events - cardiac failure and

	<p>myocardial ischemic disease)</p> <p>Study type: RCTs, at least 12 weeks of follow-up</p> <p>Suchzeitraum: to July 1, 2014</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 4/ 6 819 subjects enrolled with 3 407 in the indacaterol 150 µg group and 3 412 subjects in the tiotropium 18 µg group</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Handbook of Systematic Reviews 5.1.</p> <p>Heterogenität: measured by Higgins and Green I² test, I² ranges between 0% (no heterogeneity) and 100% (maximal heterogeneity), heterogeneity considered to be substantial at P < 0.10 and I² > 50%, heterogeneity explored with sensitivity analysis</p> <p>potential publication bias: Egger's regression test, funnel-plot based Trim and Fill method, P values < 0.05 (two-tailed test) considered significant</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>A high risk of bias for blinding of participants was reported in two studies due to open labeled study (18, 20)</p> <p>18. Donohue JF, et al. Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium. <i>Am J Respir Crit Care Med.</i> 2010; 182: 155–162.</p> <p>19. Buhl R, et al. Blinded 12-week comparison of oncedaily indacaterol and tiotropium in COPD. <i>Eur Respir J.</i> 2011; 38: 797–803.</p> <p>20. Bateman ED, et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. <i>Eur Respir J.</i> 2013; 42: 1484–1494.</p> <p>21. Decramer ML, et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. <i>Lancet Respir Med.</i> 2013; 1: 524–533.</p> <p>SGRQ</p> <ul style="list-style-type: none"> • similar St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) total scores and percentages of patients with SGRQ improvement (≥ 4 units) at week 26 • heterogeneity among three studies substantial (Q = 11.13 for 2 df, I² = 82.0%, P = 0.004), without INVIGORATE study (only severe COPD patients), heterogeneity became 0% and the percentage of patients with MCID in the SGRQ at week 26 was significantly higher in those using indacaterol than in those receiving tiotropium (pooled OR = 1.40, 95% CI, 1.15 to 1.71, P = 0.001) <p>AEs</p> <ul style="list-style-type: none"> • incidences of nasopharyngitis, serious cardiovascular events, and serious adverse events were not different • those of cough (OR = 1.68, P < 0.001, and RR = 1.63) and COPD worsening (OR = 1.18, P = 0.003, and RR = 1.12) were higher for indacaterol than tiotropium • when one study with only severe COPD patients was removed from the meta-analysis, the difference in the incidence of COPD

	<p>worsening between indacaterol and tiotropium became non-significant (OR = 1.13, P = 0.204, and RR = 1.09)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ergebnisse zur Untersuchung des "publication bias" nicht berichtet • Heterogenitätsanalysen beschrieben <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren The clinical efficacy and serious adverse events between indacaterol and tiotropium were equivocal in patients with moderate-to-severe COPD. Cough is a common complaint associated with indacaterol, and COPD worsening needs to be carefully monitored in severe COPD patients when treated with indacaterol.</p> <p>5. Hinweise durch FB Med</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>The authors have no support or funding to report.</i> • <i>Competing Interests: Min-Ji Kim is employed by 'Samsung Biomedical Research Institute' and Jung Soo Kim, K. C. Carriere, and Hye Yun Park are employed by 'Samsung Medical Center'. This do not alter the authors' adherence to PLOS ONE policies on sharing data and materials.</i> • <i>Spirometrieergebnisse nicht patientenrelevant (hier nicht berichtet)</i>
<p>Yan JH et al. 2014 [37].</p> <p>Efficacy and safety of roflumilast in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis.</p>	<p>1. Fragestellung To assess the efficacy and safety of roflumilast in COPD patients</p> <p>2. Methodik Population: patients with diagnosed COPD according to the GOLD guidelines Intervention: Roflumilast 500 mg with or without other pharmacological treatments Komparator: Placebo with or without other pharmacological treatments Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primary endpoints: forced expiratory volume in 1 s (FEV1) and the mean exacerbation rate (mild, moderate or severe) • Secondary endpoints: postbronchodilator spirometric parameters including FEV1, forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in 6s (FEV6), forced expiratory flow between 25% and 75% of the vital capacity (FEF25%-75%), HRQoL (St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) total score), the overall mortality rate and adverse events (AEs) <p>Suchzeitraum: from 1980 through November 20th, 2012</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 9 studies with 9 675 patients (roflumilast vs. placebo: 4955 vs. 4720) including 11 RCTs were selected for this meta-analysis.</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p>

	<p>All studies had clearly defined eligibility criteria, therapies, and reasons for patient exclusion except two unpublished RCTs. Allocation sequence generation and concealment were adequately described in 7 studies.</p> <p><u>Primäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • roflumilast significantly reduces mean exacerbation rate (WMD =-0.23; 95% CI = -0.33 to -0.13; p < 0.00001; I²= 18%) • changes of mean exacerbation rate (23%) greater than the MCID of exacerbation rate (≥22%) <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • roflumilast failed to improve SGRQ total score • changes of SGRQ total score lower than the MCID (≥4 units) <p><u>Sicherheit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • overall mortality rate did not differ between roflumilast and placebo • roflumilast associated with increases in <ul style="list-style-type: none"> ○ withdrawals due to AEs (RR: 1.62; 95% CI : 1.44 to 1.82; p < 0.00001) ○ number of patients experiencing any AEs (RR = 1.08; 95% CI = 1.02 to 1.14; p < 0.007) ○ diarrhoea (RR = 3.75; 95% CI = 2.70 to 5.21; p < 0.00001) ○ headache (RR= 2.32; 95% CI = 1.79 to 3.02; p < 0.00001) ○ nausea (RR = 3.16; 95% CI = 2.01 to 4.96; p < 0.00001) ○ insomnia (RR = 2.41; 95% CI = 1.24 to 4.66; p < 0.009) ○ weight loss (RR = 4.37; 95% CI = 2.88 to 6.61; p < 0.00001) • roflumilast not associated with changes in nasopharyngitis, upper respiratory tract infection, influenza, and vomiting <p>4. Fazit der Autoren Roflumilast significantly reduces the mean exacerbation rate in COPD patients. Although there are insufficient clinical evidence on other clinical endpoints and high risk of some adverse events, roflumilast therapy may benefit COPD patients. Further studies are needed to pay more attention to the long-term efficacy and safety of roflumilast.</p> <p>5. Hinweise durch FB Med</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>None of the authors have any conflicts of interest to declare.</i> • <i>No current external funding sources for this study.</i> • <i>Spirometrieergebnisse nicht patientenrelevant (hier nicht berichtet)</i>
<p>Rodrigo GJ et al., 2014 [31]. Efficacy and Safety of a Fixed-Dose Combination of</p>	<p>1. Fragestellung This systematic review assessed the efficacy and safety of the fixed-dose combination of the long-acting b₂-agonist indacaterol and long-acting muscarinic antagonist glycopyrronium (QVA149) compared with its monocomponents (glycopyrronium and indacaterol) and tiotropium for the treatment of moderate to severe COPD.</p>

<p>Indacaterol and Glycopyrronium for the Treatment of COPD A Systematic Review</p>	<p>2. Methodik</p> <p>Population: adult patients aged ≥ 40 years with stable moderate to severe COPD according GOLD</p> <p>Intervention: Inhaled QVA149</p> <p>Komparator: Tiotropium or glycopyrronium or indacaterol</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primäre Endpunkte: FEV₁, serious AEs (SAEs), serious cardiovascular events (SCVEs) as primary outcomes • Sekundäre Endpunkte: Dyspnea (Transition Dyspnea Index [TDI] total score), health status (St. George's Respiratory Questionnaire [SGRQ] total score), rescue medication use, COPD exacerbations, and withdrawals (total and due to AEs) <p>Suchzeitraum: Systematic literature search 2014.</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 5/4 842</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane instrument</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>All studies showed a low risk of bias.</p> <p><u>QVA149 vs Tiotropium:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • no significant differences in SAEs (13.1% vs 12.3%) and SCVEs (1.7% vs 2.3%), without significant heterogeneity among studies • QVA149 significantly reduced <ul style="list-style-type: none"> ○ dyspnea as a mean change from baseline (- 0.63 points of TDI; P<0002) and ○ the use of rescue medication (- 0.63 puff s/d; P<0001), compared with tiotropium • QVA149 showed a 19% greater likelihood of experiencing a minimal clinical important difference (MCID) in TDI (≥ 1 point), with NNTB = 11. • mean change from baseline SGRQ total score significantly higher with QVA149 than tiotropium (-2.64 units; P<.04) • percentage of patients receiving QVA149 with an MCID in the SGRQ (≥ 4 units of total score) significantly higher, compared with those receiving tiotropium (63.2% vs 54.2%; P<0001; NNTB = 11). • QVA149 reduced number of exacerbations significantly compared with tiotropium, with NNTB = 19 (estimate based on data from two long-term studies) • nonsignificant differences in the rate of <ul style="list-style-type: none"> ○ any AE (70.7% vs 69.9%) ○ total withdrawals (15.7% vs 16.2%) ○ withdrawals due to AEs (5.7% vs 4.5%) <p><u>QVA149 vs Glycopyrronium</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • no significant differences in SAEs (15.7% vs 17.1%) and SCVEs (1.9% vs 2.5%) • QVA149 significantly improved health status more than

	<p>glycopyrronium</p> <ul style="list-style-type: none"> • significant reductions in the use of rescue medication (-0.59; P<0001), and the SGRQ total score (-2.18 units; P<04) in patients receiving QVA149 • QVA149 significantly increased the rate of patients achieving an MCID in the SGRQ total score (63.2% of patients receiving QVA149 vs 55.0% of those receiving glycopyrronium; P<.04; NNTB= 12) • QVA149 significantly reduced exacerbations compared with glycopyrronium (NNT= 25) • nonsignificant differences in the rate of any AE (78.0% vs 81.1%), total withdrawals (17.3% vs 21.2%), and withdrawals due to AEs (5.4% vs 6.6%). <p><u>QVA149 vs Indacaterol</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 trial presented this comparison: no pooled analysis of data • overall incidence of AEs similar across both treatment groups • most frequently reported AE: exacerbation (28.9% and 32.1% in the QVA149 and indacaterol groups, respectively)
	<p>4. Fazit der Autoren: Once-daily, inhaled QVA149 showed superior efficacy compared with glycopyrronium and the current standard of care, tiotropium, in patients with moderate to severe COPD.</p> <p>5. <i>Hinweise durch FB Med</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>The authors have reported to CHEST the following conflicts of interest: Dr Rodrigo has participated as a lecturer, speaker, and advisor in scientific meetings and courses under the sponsorship of Air Products and Chemicals Inc , Almirall SA, AstraZeneca plc, Boehringer Ingelheim GmbH, Esteve SA, GlaxoSmithKline plc, Merck & Co Inc, and Novartis AG. Dr Plaza has participated as a lecturer and speaker in scientific meetings and courses under the sponsorship of AstraZeneca plc, GlaxoSmithKline plc, Esteve SA, and Merck & Co Inc.</i> • <i>The authors have reported to CHEST that no funding was received for this study.</i> • <i>Spirometrieergebnisse nicht patientenrelevant (hier nicht berichtet)</i>
<p>Karabis A et al., 2013 [22]. Comparative efficacy of aclidinium versus glycopyrronium and tiotropium, as maintenance</p>	<p>1. Fragestellung The efficacy of aclidinium was compared with tiotropium and glycopyrronium, using a network meta-analysis (NMA) of randomized controlled trials (RCTs) in moderate-to-severe COPD patients.</p> <p>2. Methodik Population: Adults with COPD, as defined by GOLD guidelines. Studies with high proportions (30%) of mild and/or very severe patients were excluded.</p> <p>Intervention: aclidinium 400 µg BID, glycopyrronium 50 µg OD, tiotropium 18 µg OD, or tiotropium 5 µg OD, administered using any inhalation</p>

<p>treatment of moderate to severe COPD patients: a systematic review and network meta-analysis</p>	<p>device</p> <p>Komparator: Studies that compare any of the interventions against each other or placebo</p> <p>Endpunkte: FEV1 at 12 weeks and 24 weeks; St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) total score at 12 weeks and 24 weeks; the proportion of patients within each group achieving a clinically meaningful change (at least four units) in SGRQ total score at 12 weeks and 24 weeks; Transition Dyspnea Index (TDI) total score at 12 weeks and 24 weeks; the proportion of patients within each group achieving a clinically meaningful change (at least one unit) in TDI focal score at 12 weeks and 24 weeks</p> <p>Suchzeitraum: from July 1989 to October 2012</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 21/22 542</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Jadad Score</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>All studies scored at least 3 out of 5, indicating good-quality RCTs.</p> <ul style="list-style-type: none"> • acclidinium 400 µg BID (3 studies) • tiotropium 5 µg OD (3 studies) • tiotropium 18 µg OD (13 studies) • glycopyrronium 50 µg OD (2 studies). <p>Quality of Life</p> <p>Acclidinium resulted in higher improvement in SGRQ score at 24 weeks, compared to tiotropium 5 µg (difference in CFB, -2.44 [95% CrI -4.82, -0.05]); and comparable results to tiotropium 18 µg (-1.80 [95% CrI -4.52, 0.14]) and glycopyrronium (-1.52 [95% CrI -4.08, 1.03]).</p> <p>Dyspnea</p> <ul style="list-style-type: none"> • Improvements in TDI score were comparable for all treatments.
	<p>4. Fazit der Autoren:</p> <p>Maintenance treatment with acclidinium 400 µg BID is expected to produce similar improvements in lung function, health-related quality of life, and dyspnea compared to tiotropium 5 µg OD; tiotropium 18 µg OD; and glycopyrronium 50 µg OD.</p> <p>5. Hinweise durch FB Med</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>This study was conducted by MAPI Consultancy on behalf of Almirall SA (Barcelona, Spain) and Forest Research Institute (FRI; Jersey City, NJ, USA), who funded the study and the writing of this manuscript. All authors participated in the design and conduct of the study, as well as drafting and revising the manuscript. Leandro Lindner is an employee of Almirall SA. Michelle MocarSKI is an</i>

	<p><i>employee of FRI. Andreas Karabis and Eline Huisman are employees of MAPI Consultancy and served as paid consultants to Almirall and FRI during the conduct of this study and the preparation of this manuscript. Andrew Greening has no conflict of interest to declare in this work.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Almirall pU von Acridiniumbromid</i> • <i>Spirometrieergebnisse nicht patientenrelevant (hier nicht berichtet)</i> • <i>Jadad-Score weniger geeignet zur Bewertung des Verzerrungsrisikos</i> • <i>Bayesische Netzwerk-Meta-Analyse mit Markov-Ketten-Monte-Carlo (MCMC)-Simulationen, aber ohne Ergebnisse aus paarweise vergleichenden Meta-Analysen</i> • <i>Berichtsqualität ermöglicht keine (abschließende) Bewertung, der Untersuchung der zentralen Annahmen (Ähnlichkeit, Homogenität, Konsistenz) und des adäquaten Umgangs mit den Ergebnissen</i>
<p>Chung VC et al., 2013 [4].</p> <p>Indacaterol for chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung Beyond dosage, answers to three additional questions are needed for clarifying the role of indacaterol in treating stable COPD: What is the comparative effectiveness of indacaterol versus</p> <ul style="list-style-type: none"> (i) existing b2 agonists of formoterol and salmeterol?; (ii) the anticholinergic tiotropium? (iii) Does the addition of indacaterol to tiotropium offer additional benefits to patients? <p>We attempted to answer these questions by conducting a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) evaluating the efficacy and safety of indacaterol.</p> <hr/> <p>2. Methodik Population: adults with stable COPD Intervention: indacaterol Komparator: control therapies (placebo or other drugs) Endpunkt: change in FEV1 value (with a minimum duration of 12 weeks), exacerbation at or beyond 1 year, changes in Transition Dyspnoea Index (TDI), St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) scoring, and BODE index (with a minimal duration of 6 months) Study type: RCTs Suchzeitraum: till 30 Jan 2012 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 12/10 977 Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane risk of bias tool</p>

	<p>Heterogenität: chi-squared testes, at a significance level of $p= 0.1$. I^2 statistic was calculated to estimate total variation across studies, I^2 ,25% indicator of low heterogeneity level, 25–50% moderate level, higher than 50% high level, heterogeneity explored with sensitivity analysis, random effects meta-analysis separately for each outcome</p> <p>publication bias (for primary outcome of FEV1): Egger’s test conducted</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Risk of bias amongst included studies was mediocre overall (Table 2), with poor reporting on methodological details.</p> <p>Indacaterol versus Placebo</p> <p><u>Changes in SGRQ, TDI, BODE Index, exacerbation rate and worsening of symptoms.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • improving of SGRQ scoring above the MID value at 26th week reported by one trial using 150 ug • another trial testing 150 ug and 300 ug did not find clinically relevant improvements at the same time point • indacaterol (150 and 300 ug) improved TDI at 26th and 52nd weeks at its MID value of 1 unit • 6 RCTs reported worsening of COPD symptoms (dyspnea, cough, sputum purulence/volume, or wheeze) at the end of the study • Pooled results (subgroup limited to six trials (n= 2,787) using <150 ug), the RR was 0.84 (95%CI: 0.70 to 1.00, $I^2 = 0\%$) <p>Indacaterol versus other long acting b2 agonist bronchodilators</p> <p><u>Changes in SGRQ, TDI and exacerbations.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • no clinically relevant difference between salmeterol and indacaterol observed in SGRQ and TDI • differences between formoterol and indacaterol on SGRQ and TDI below MID threshold • No trial under this comparison reported exacerbation rate at one year. <p>Indacaterol versus Tiotropium</p> <p>Both estimates were below MID threshold, and similar efficacies between the two drugs were also observed in the outcomes of SGRQ and TDI.</p> <p>Indacaterol plus Tiotropium versus Tiotropium plus Placebo</p> <p>None of the pre-specified secondary outcomes were reported in the trials.</p> <p>Safety</p> <ul style="list-style-type: none"> • Indacaterol users significantly more likely to experience nasopharyngitis, compared to placebo (RR = 1.22, 95%CI: 1.01 to 1.47, $I^2 = 15\%$) • subgroup analysis: result statistically significant only at dosage >150 ug (RR >150 ug =1.27, 95%CI: 1.04 to 1.54, $I^2 = 0\%$; RR

	<p>≤150 ug = 1.24, 95%CI: 0.80 to 1.91)</p> <ul style="list-style-type: none"> • difference between the two effect sizes was statistically insignificant (p value of ln RR = 0.92) <hr/> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren Indacaterol is safe and beneficial for patients with COPD at dosage ≤150ug. It may serve as a good alternative to existing bronchodilators, or as an add-on to tiotropium for unresponsive patients. Use of higher dosage requires further justification.</p> <p>5. <i>Hinweise durch FB Med</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>The authors have no support or funding to report.</i> • <i>The authors have declared that no competing interests exist.</i> • <i>Spirometrieergebnisse nicht patientenrelevant (hier nicht berichtet)</i> • <i>Ergebnisse bestätigt im CR Geake JB, 2015 (siehe oben)</i>
<p>Rodrigo GJ et al., 2012 [32].</p> <p>Comparison of three combined pharmacological approaches with tiotropium monotherapy in stable moderate to severe COPD: A systematic review</p>	<p>1. Fragestellung ... when symptoms are not adequately controlled with monotherapy, guidelines recommended the addition of a LABA to a LAMA (“dual” long-acting bronchodilator therapy), the addition of an ICS to a LABA (“combined” therapy), or even a LABA plus an ICS to a LAMA (“triple” therapy), although data supporting these different therapeutic approaches are limited to date. The objective of this systematic review is to assess the efficacy of these therapeutic combinations compared with tiotropium monotherapy in COPD patients.</p> <hr/> <p>2. Methodik Population: adult patients aged greater than 40 years with stable COPD satisfying American Thoracic Society/European Respiratory Society, or Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) diagnostic criteria</p> <p>Intervention: tiotropium plus LABA (“dual” long-acting bronchodilator therapy), LABA plus ICS (“combined” therapy) and tiotropium plus LABA plus ICS (“triple” therapy)</p> <p>Komparator: tiotropium monotherapy</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primary outcomes: forced volume in the first second (FEV1) (pre and post bronchodilator test), use of rescue medications, health-related quality of life (HRQoL) (St. George Respiratory Questionnaire [SGRQ]), dyspnea, and COPD exacerbations • Secondary outcomes measures: all-cause mortality, withdrawals during treatment period, and severe adverse effects (SAE). A serious adverse event was defined as any untoward medical occurrence that results in sometimes death, is life-threatening, requires inpatient hospitalization, or results in persistent or

	<p>significant disability/incapacity.</p> <p>Studienauswahl: more than 2 weeks of duration, randomized (parallel group or cross sectional) controlled trials without language restriction</p> <p>Suchzeitraum: bis 2011</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 20/6 803</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: according to recommendations outlined in Cochrane Handbook</p> <p>Heterogeneity: measured by I2 test (<40% might be unimportant, 40%-60% might be moderate, and 60%-100% may be substantial), outcomes with statistically significant differences but with moderate to substantial heterogeneity, 95% predictive intervals were calculated to address the distribution of true effects sizes</p> <p>Publication bias of primary outcomes was evaluated by visual inspection of funnel plots</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • only four long-term trials (≥ 24 weeks) • allocation concealment adequate in 8 studies • data were not collected for patients who withdraw in 12 studies • 10 trials were sponsored by the pharmaceutical industry • due to small number of studies, publication bias cannot be excluded <p>Because selected studies differed in the mixes of participants and interventions, a random-effects meta-analysis was performed to address this variation across studies in all outcomes.</p> <p>Tiotropium plus LABA (“dual” long-acting bronchodilator therapy) compared with tiotropium monotherapy</p> <ul style="list-style-type: none"> • 10 trials <p>14. Aaron SD, et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone/salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease. A randomized trial. <i>Ann Intern Med</i> 2007;146:545e55.</p> <p>17. Hanania NA, et al. Efficacy and safety of nebulized formoterol as add-on therapy in COPD patients receiving maintenance tiotropium bromide. Results from a 6-week, randomized, placebo-controlled, clinical trial. <i>Drugs</i> 2009;69:1205e16.</p> <p>23. Novartis. CQAB149B2341 trial. Available from: http://www.novctrd.com/ctrdWebApp/clinicaltrialrepository/displayFile.do?trialResult%43901. [accessed 14.02.11].</p> <p>24. Novartis. CQAB149B2351 trial. Available at: http://www.novctrd.com/ctrdWebApp/clinicaltrialrepository/displayFile.do?trialResult%43903. [accessed 14.02.11].</p> <p>26. Tashkin DP, et al. Concomitant treatment with nebulized formoterol and tiotropium in subjects with COPD: a placebo-controlled trial. <i>Respir Med</i> 2008;102:479e87.</p> <p>27. Tashkin DP, et al. Formoterol and tiotropium compared with tiotropium alone for treatment of COPD. <i>COPD</i> 2009;6:17e25.</p> <p>28. Terzano C, et al. Rational timing of combination therapy with tiotropium and formoterol in moderate and severe COPD. <i>Respir Med</i> 2008;102:1701e7.</p> <p>29. van Noord JA, et al. Comparison of tiotropium once daily, formoterol twice daily and both combined once daily in patients with COPD. <i>Eur Respir J</i> 2005;26: 214e22.</p>

30. van Noord JA, et al. Combining tiotropium and salmeterol in COPD: effects on airflow obstruction and symptoms. *Resp Med* 2010;104:995e1004.

31. Vogelmeier C, et al. Formoterol mono and combination therapy with tiotropium in patients with COPD: a 6-month study. *Resp Med* 2008;102:1511e20.

outcome	references	n	Mean duration, weeks (range)	Measure 95 % CI	p	I2 %	95 % prediction interval
Mean rescue medication (puffs/day)	[17,25 - 30]	1357	10 (4 - 24)	WMD = -0.75 (-1.17, -0.32)	0.0006	90	- 2.04, 0.55
Final change in SGRQ	[14,15,25,26,30]	1205	20 (6 - 54)	WMD = -1.81 (-3.11, -0.51)	0.006	9	-
TDI	[14,25 - 27,29]	981	24 (12 - 54)	WMD 0 - 1.15 (-1.81, -0.48)	0.0007	66	- 2.55, 0.26
Patients with COPD exacerbations	[14,17,25,26,28 - 30]	1501	30 (4 - 54)	OR = 0.94 (0.57, 1.57)	0.82	68	-
Serious adverse effects	[14,17,22,23,25,26,30]	2273	17 (6 - 54)	OR = 1.02 (0.71, 1.48)	0.90	0	-
Pneumonia	[14,25]	433	33 (13 - 54)	OR = 1.00 (0.10, 9.73)	0.99	0	-
Prematurely discontinued patients	[14,17,22,23,25,26,28 - 30]	3774	17 (4 - 54)	OR = 0.96 (0.77, 1.20)	0.73	0	-
Withdrawals due to adverse events	[14,17,22,23,25,26]	3490	17 (6 - 54)	OR = 0.99 (0.62, 1.59)	0.96	31	-
Withdrawals due to treatment failure	[14,22,23,26,30]	3206	22 (6 - 54)	OR = 1.04 (0.54, 2.03)	0,6	0	-

COPD = Chronic obstructive pulmonary disease; n = number of subjects; LABA; OR = Odds ratio; SGRQ = Saint George Respiratory Questionnaire; TDI = Transitional dyspnea index; WMD = weighted mean difference.

LABA plus ICS (“combined” therapy) compared with tiotropium monotherapy

- 7 trials

15. Bateman ED, et al. Comparable spirometric efficacy of tiotropium compared with salmeterol plus fluticasone in patients with COPD: a pilot study. *Pulm Pharmacol Ther* 2008;21:20e5.

16. Cazzola M, et al. A pilot study to assess the effects of combining fluticasone propionate/salmeterol and tiotropium on the airflow obstruction of patients with severe-to-very severe COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2007;20:556e61.

19. GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. SCO 40034. Available from: <http://download.gsk-clinicalstudyregister.com/files/23678.pdf>. [accessed 07.01.11].

20. GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. SCO 30008 trial. Available from: <http://download.gsk-clinicalstudyregister.com/files/23676.pdf>. [accessed 07.01.11].

22. Kurashima K, et al. Changes in lung function and health status in patients with COPD treated with tiotropium or salmeterol plus fluticasone. *Respirology* 2009;14:239e44.

25. Singh D, et al. Superiority of “triple” therapy with salmeterol/fluticasone propionate and tiotropium bromide versus individual components in moderate to severe COPD. *Thorax* 2008;63: 592e8.

32. Wedzicha JA, et al. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:19e26.

outcome	references	n	Mean duration,	Measure 95 % CI	p	I2 %
---------	------------	---	----------------	-----------------	---	------

			weeks (range)			
Mean rescue medication (puffs/day)	[15,16,19,20,25]	404	9 (4 – 13)	WMD = - 0,4 (- 0,76; - 0,03)	0,03	0
Final change in SGRQ	[22,23]	1479	60 (16 – 104)	WMD = - 2,07 (- 2,49; - 1,64)	0,0001	0
TDI	[19,20,25]	237	10 (4 – 13)	WMD = - 0,42 (- 0,96; 0,03)	0,13	71
Patients with COPD exacerbations	[19,25,32]	802	43 (12 – 104)	OR = 1,12 (0,9; 1,4)	0,31	0
Serious adverse effects	[15,19,20,32]	1610	31 (4 – 104)	OR = 1,33 (1,04; 1,69)	0,02	0
Pneumonia	[20,32]	1378	54 (4 – 104)	OR = 2,22 (1,35; 3,63)	0,002	0
Prematurely discontinued patients	[16,19,20,25,32]	1620	29 (4 – 104)	OR = 0,9 (0,45; 1,8)	0,77	34
Withdrawals due to adverse events	[15,19,20,25,32]	1667	28 (4 – 104)	OR = 1,02 (0,73; 1,44)	0,9	0
Withdrawals due to treatment failure	[19,32]	1448	58 (12 – 104)	OR = 0,8 (0,5; 1,29)	0,36	0

COPD = Chronic obstructive pulmonary disease; n = number of subjects; LABA; OR = Odds ratio; SGRQ = Saint George Respiratory Questionnaire; TDI = Transitional dyspnea index; WMD = weighted mean difference.

LABA/ICS plus tiotropium (“triple” therapy) compared with tiotropium monotherapy

- 6 trials

14. Aaron SD, et al. 2007

16. Cazzola M, et al. A pilot study to assess the effects of combining fluticasone propionate/salmeterol and tiotropium on the airflow obstruction of patients with severe-to-very severe COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2007;20:556e61.

18. Hoshino M, Ohtawa J. Effects of adding salmeterol/fluticasone propionate to tiotropium on airway dimensions in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2011;16:95e101.

21. GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. ADC 111114 trial. Available from: <http://download.gsk-clinicalstudyregister.com/files/23121.pdf>. [accessed 12.03.11].

25. Singh D, et al. Superiority of “triple” therapy with salmeterol/fluticasone propionate and tiotropium bromide versus individual components in moderate to severe COPD. *Thorax* 2008;63: 592e8.

33. Welte T, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:741e50.

outcome	references	n	Mean duration, weeks (range)	Measure 95 % CI	p	I2 %	95 % prediction interval
Final change in SGRQ	[14,18,33]	991	26 (12 – 54)	WMD = 3,95 (6,18; - 1,73)	0,0005	81	- 5,41; - 2,49
TDI	[14,26]	353	30 (6 – 54)	WMD = 0,99 (2,99; 1,0)	0,33	81	-
Patients with COPD exacerbations	[14,21,33]	1303	27 (12 – 54)	OR = 0,65 (0,36; 1,19)	0,17	75	-
Serious adverse effects	[14,21,33]	1303	27 (12 – 54)	OR = 0,68 (0,4; 1,14)	0,14	0	-
Pneumonia	[14,33]	961	33 (12 – 54)	OR = 1,27 (0,3; 5,36)	0,74	0	-
Prematurely discontinued patients	[14,21,33]	1033	26 (12 – 54)	OR = 0,65 (0,37; 1,12)	0,12	71	-
Withdrawals due to adverse events	[14,21,33]	1033	26 (12 – 54)	OR = 1,01 (0,59; 1,74)	0,96	0	-
All-cause mortality	[14,33]	961	33 (12 – 54)	OR = 1,79 (0,54; 5,89)	0,34	0	-

	<p>COPD = Chronic obstructive pulmonary disease; n = number of subjects; LABA; OR = Odds ratio; SGRQ = Saint George Respiratory Questionnaire; TDI = Transitional dyspnea index; WMD = weighted mean difference.</p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren “Dual” and “triple” therapy seem like the most promising for patients with moderate to very severe COPD. However, data are still scarce and studies too short to generate a strong recommendation. Future studies should examine long-term efficacy and safety.</p> <p>5. Hinweise durch FB Med</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterschiede zwischen den Studien in: Studiendauer, Stichprobenumfang, Endpunkte (primär/sekundär) • The funding for this study came from salary support for Drs. Rodrigo, Castro-Rodriguez and Plaza. No sponsorship from institutions or pharmaceutical industry was provided to conduct this study. • Spirometrieergebnisse nicht patientenrelevant (hier nicht berichtet) • viele patientenrelevante Endpunkte mit heterogenen Ergebnissen • Forest Plots nicht dargestellt, Ergebnisse der Einzelstudien unbekannt • zusammenfassend solide Ergebnisse: Lebensqualitätsvorteil der „dualen“, „combined“ und „triple“ Therapie im Vergleich zur Monotherapie (klinische Relevanz unklar), Vorteil bei „rescue medication“ der „combined“ Therapie im Vergleich zur Monotherapie, Schadenspotential der „kombinierten“ Therapie im Vergleich zur Monotherapie • Ergebnisse zum Vergleich „Tiotropium plus LABA (“dual” long-acting bronchodilator therapy) compared with tiotropium monotherapy“ bestätigt im CR Farne HA, 2015 (siehe oben) • Ergebnisse zum Vergleich „LABA plus ICS (“combined” therapy) compared with tiotropium monotherapy“ unterscheiden sich von CR Welsh EJ, 2013 (siehe oben), • Ergebnisse zum Vergleich “LABA/ICS plus tiotropium (“triple” therapy) compared with tiotropium monotherapy“ bestätigt im CR Rojas-Reyes MX, 2016 (siehe oben)
<p>Rodrigo GJ et al., 2012 [30].</p> <p>Comparison of Indacaterol with Tiotropium or twice-daily long-acting beta-agonists</p>	<p>1. Fragestellung The objective of this systematic review was to explore the efficacy and safety of inhaled indacaterol in comparison with tiotropium or TD-LABA in moderate-severe COPD.</p> <p>2. Methodik Population: adult patients aged >40 years with stable moderate to severe COPD satisfying American Thoracic Society/European Respiratory Society or GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) diagnostic criteria Intervention: inhaled Indacaterol</p>

<p>for stable COPD: A systemic review</p>	<p>Komparator: tiotropium, salmeterol, formoterol monotherapy (2x täglich)</p> <p>Endpunkte: FEV1, Notwendigkeit einer Notfallmedikation, Dyspnoe (TDI Index), Gesundheitszustand (SGRQ), Exazerbationen, Nebenwirkungen (schwere), Studienabbrüche, Mortalität (jede Ursache), andere Vitalaparameter</p> <p>Suchzeitraum: bis Dez. 2011</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 5/5 920</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: according to recommendations outlined in Cochrane Handbook</p> <p>Heterogeneity: measured by I2 test (<40% might be unimportant, 40%-60% might be moderate, and 60%-100% may be substantial)</p> <p>Publication bias of primary outcomes was evaluated by visual inspection of funnel plots</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • all studies judged to have a low risk of bias <p>Because selected studies differed in the mixes of participants and interventions, a random-effects meta-analysis was performed to address this variation across studies in all outcomes.</p> <p>Indacaterol vs. Tiotropium:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stat. signifikante und klinisch signifikante Reduktionen hinsichtlich der Notwendigkeit an Notfallmedikation (-0.57 puffs/days, $p < 0.0001$) und Dyspnoe (43% höhere Wahrscheinlich den minimal klinisch relevanten Unterschied zu erreichen) unter Indacaterol, verglichen gegen Tiotropium. • Zusätzlich zeigte sich, dass der MCID hinsichtlich des Gesundheitszustandes eher unter einer Indacaterolgabe erreicht wurde, als mit Tiotropium (OR= 1.43; 95% KI:1.22, 1.68; $p = 0.00001$). <p>Indacaterol vs. LABA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Lungenfunktion (FEV1), war am Ende der Behandlung stat. signifikant besser in der Indacaterolgruppe, wenn verglichen wird mit einer LABA Therapie (80 ml, $p = 0.00001$). • Stat. signifikante Vorteile unter Indacaterol gegenüber LABAs hinsichtlich der Dyspnoe (61% höhere Wahrscheinlich den minimal klinisch relevanten Unterschied zu erreichen; $p = 0.008$), und dem Gesundheitszustand (21% höhere Wahrscheinlich den minimal klinisch relevanten Unterschied zu erreichen; $p = 0.04$). <p>Allgemein: Vergleichbares Sicherheitsprofil und Verträglichkeit zwischen den Interventionen.</p>
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Available evidence suggests that indacaterol may prove useful as an alternative to tiotropium or TD-LABA due to its effects on health status,</p>

	<p>dyspnea, and pulmonary function.</p> <p>5. <i>Hinweise durch FB Med</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>kleine Anzahl an Studien</i> • <i>study funded by salary support from Hospital Central de las Fuerzas Armadas for Dr Rodrigo .</i>
<p>Yohannes AM et al., 2011 [38].</p> <p>Tiotropium for treatment of stable COPD: a meta-analysis of clinically relevant outcomes</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To systematically review recent evidence on the effectiveness of tiotropium versus placebo, ipratropium, and long-acting-β2-agonists on outcomes relevant to patients with stable COPD, including health-related quality of life, dyspnea, exacerbations and hospitalizations.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: adult patients ≥ 40 y old with stable COPD consistent with American Thoracic Society/European Respiratory Society or GOLD diagnostic criteria, who had not had an exacerbation in the 4 weeks before the study</p> <p>Intervention: Tiotropium</p> <p>Komparator: with placebo, ipratropium bromide, or long-acting beta agonists (LABA, salmeterol, or formoterol)</p> <p>Endpunkte: Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Dyspnoe, Exazerbationen und Krankenhauseinweisungen</p> <p>Suchzeitraum bis Januar 2010</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 16/16 301</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Jadad score, score of < 3 regarded as methodologically poor quality</p> <p>Heterogeneity: I² test used with values of 25%, 50%, and 75%, representative of low, moderate, and high heterogeneity, respectively; if $> 25\%$ a random-effect model used</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tiotropium zeigte eine stat. signifikante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, wenn verglichen wird mit Plazebo (OR:1.61, 95% KI 1.38–1.88, P $< .001$) und Ipratropium (OR: 2.03, 95% KI: 1.34–3.07, p= 0.001). • Tiotropium verbesserte stat. signifikant die Inzidenz von Dyspnoe wenn verglichen wird mit Plazebo (OR 1.96, 95% KI 1.58–2.44, p < 0.001) und Ipratropium (OR: 2.10, 95% KI 1.28–3.44, p=0 .003). • Tiotropium reduzierte stat. signifikant das Risiko auf eine Exazerbation (OR: 0.83, 95% KI 0.72–0.94, p=0 .004) und damit assoziierten Krankenhauseinweisungen (OR 0.89; 95% KI 0.80–0.98, p=0 .02), jedoch nicht schwere unerwünschte Ereignisse (p=0 .19) wenn

	<p>verglichen wird gegen Plazebo.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vermehrtes Auftreten der Nebenwirkung „trockener Mund“ unter Tiotropium (7.4%) verglichen mit Ipratropium (3.9%), Salmeterol (1.6%) und und Plazebo (2.0%). <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren In stable COPD, tiotropium showed superior efficacy in improving quality of life and dyspnea, compared to placebo and ipratropium. However, tiotropium's differences with salmeterol were less clear.</p> <p>5. Hinweise durch FB Med</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für den Vergleich von Tiotropium und Ipratropium oder LABA, waren oft nur ein oder zwei Studien vorhanden. • Problem der doppelten Berücksichtigung von Patienten von sich überschneidenden Publikationen. • Möglichkeit des Publikations-Bias. • Jadad-Score weniger geeignet zur Bewertung des Verzerrungsrisikos • Dr Vestbo has disclosed relationships with GlaxoSmithKline, AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Pfizer, and Nycomed. Dr Johannes and Mr Willgoss have disclosed no conflicts of interest.
<p>Mclvor RA et al., 2011 [26].</p> <p>BMJ Clinical Evidence: COPD</p>	<p>1. Fragestellung What are the effects of maintenance drug treatment in stable COPD?</p> <p>2. Methodik Population: Patients with stable COPD Intervention: inhaled anticholinergics, inhaled anticholinergics plus beta2 agonists, inhaled beta2 agonists, inhaled corticosteroids, inhaled combinations Komparator: any of the interventions above, Placebo Endpunkt: Study type: systematic reviews of RCTs and RCTs in any language, at least single blinded, and containing >20 individuals of whom >80% were followed up, no minimum length of follow-up required, except for long-acting anticholinergics (6-month follow-up required), all studies described as "open", "open label", or not blinded unless blinding was impossible excluded We aimed for a minimum follow-up of 1 year for maintenance treatment, but, where we did not identify studies with this length of follow-up, reported on studies of shorter duration. Suchzeitraum: bis April 2010 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): k.A. Qualitätsbewertung der Studien: GRADE</p>

3. Ergebnisdarstellung

ANTICHOLINERGICS (INHALED)

- Inhaled anticholinergics improve lung function and symptoms and reduce exacerbations in stable COPD compared with placebo.
- It is unclear whether inhaled anticholinergics or inhaled beta2 agonists are the more consistently effective drug class in the treatment of COPD.
- Anticholinergics are associated with an increased rate of dry mouth.

Anticholinergics (short-term treatment) versus placebo:

- Ipratropium in the short term seems no more effective at improving symptoms or the need for rescue bronchodilators (moderate-quality evidence).
- Short-term treatment with ipratropium is no more effective at improving quality of life (moderate-quality evidence).

18. Dahl R, et al. Inhaled formoterol dry powder versus ipratropium bromide in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:778–784.

Anticholinergics (long-term treatment) versus placebo:

- Tiotropium seems no more effective at reducing all-cause mortality at 2 to 48 months (moderate-quality evidence).

21. Rodrigo GJ, et al. Tiotropium and risk for fatal and nonfatal cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review with meta-analysis. *Respir Med* 2009;103:1421–1429.

24. Tonnel AB, et al. Effect of tiotropium on health-related quality of life as a primary efficacy endpoint in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2008;3:301–310.

- Tiotropium used long term is more effective at 12 to 52 weeks at reducing COPD exacerbations (high-quality evidence).
- Long-term treatment with tiotropium seems more effective at 6 to 12 months at improving quality of life (moderate-quality evidence).

22. Rodrigo GJ, Nannini LJ. Tiotropium for the treatment of stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review with meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther* 2007;20:495–502.

24. Tonnel AB, et al. 2008

BETA2 AGONISTS (INHALED)

- Inhaled beta2 agonists improve lung function and symptoms and reduce exacerbations in stable COPD compared with placebo.
- It is unclear whether inhaled anticholinergics or inhaled beta2 agonists are the more consistently effective drug class in the treatment of COPD.

Short-acting beta2 agonists (short-term treatment) versus placebo:

- Short-acting beta2 agonists (short-term treatment) may be more effective at improving daily breathlessness scores in people with stable COPD (very low-quality evidence).

26. Sestini P, et al. Short-acting beta2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2010. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. Search date 2002.

28. Donohue JF, et al. Evaluation of the efficacy and safety of levalbuterol in subjects with COPD. *COPD* 2006;3:125–132.

Short-acting beta2 agonists (long-term treatment) versus placebo:

- no systematic review of only long-term treatment with short-acting beta2 agonists versus placebo

Long-acting beta2 agonists (short-term or long-term treatment) versus placebo:

- Long-acting beta2 agonists (short-term or long-term treatment) seem no more effective at reducing mortality (moderate-quality evidence).

32. Rodrigo GJ, et al. Safety of long-acting betaagonists in stable COPD: a systematic review. Chest 2008;133:1079–1087.

- Long-acting beta2 agonists (short-term or long-term treatment) seem more effective at reducing the rate of COPD exacerbations and at improving symptoms (assessed by the Chronic Disease Respiratory Questionnaire and Transitional Dyspnoea Index) (moderate-quality evidence).

30. Shukla VK, et al. Long-acting beta2 agonists for the maintenance treatment of chronic obstructive pulmonary disease in patients with reversible and non-reversible airflow obstruction: a systematic review of clinical effectiveness. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA) 2006. Available at: http://www.cadth.ca/media/pdf/219_LABA_tr_e_no-appendices.pdf (last accessed 28 April 2011).

32. Rodrigo GJ, et al. Safety of long-acting betaagonists in stable COPD: a systematic review. Chest 2008;133:1079–1087.

37. Baumgartner RA, et al. Nebulized arformoterol in patients with COPD: a 12-week, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, placebo- and active-controlled trial. Clin Ther 2007;29:261–278.

38. Beier J, et al. Safety, tolerability and efficacy of indacaterol, a novel once-daily beta(2)-agonist, in patients with COPD: a 28-day randomised, placebo controlled clinical trial. Pulm Pharmacol Ther 2007;20:740–749.

- Long-acting beta2 agonists (short-term or long-term treatment) may be no more effective at improving quality of life (moderate-quality evidence).

32. Rodrigo GJ, et al. 2008.

ANTICHOLINERGICS PLUS BETA2 AGONISTS (INHALED).

- Combined treatment with inhaled anticholinergics and beta2 agonists may improve symptoms and lung function and reduce exacerbations compared with either treatment alone, although long-term effects are unknown.

- We found no clinically important information from RCTs comparing long-term treatment with a combination of anticholinergics and beta2 agonists versus no active treatment.

Short-acting anticholinergic plus short-acting inhaled beta2 agonist (short-term treatment) versus shortacting beta2 agonist alone:

- Combining a short-acting anticholinergic drug (ipratropium) with a short-acting beta2 agonist for 12 weeks is more effective at improving exacerbations, but ipratropium plus a short-acting beta2 agonist seems no more effective at 85 days at improving the dyspnoea component of the Chronic Respiratory Disease Questionnaire (moderate-quality evidence).

29. Sin DD, et al. Contemporary management of chronic obstructive pulmonary disease: scientific

review. JAMA 2003;290:2301–2312.

44. Appleton S, et al. Ipratropium bromide versus short acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. In: The Cochrane Library, Issue 2, 2010. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. Search date 2008.

- Ipratropium plus a short-acting beta2 agonist seems no more effective than short-acting beta2 agonist alone at 85 days at improving fatigue, emotion, and mastery components of the Chronic Respiratory Disease Questionnaire (moderate-quality evidence).

44. Appleton S, et al. 2010.

Short-acting anticholinergic plus short-acting inhaled beta2 agonist (short-term treatment) versus shortacting

anticholinergic alone:

- Combining a short-acting anticholinergic drug (ipratropium) with a short-acting beta2 agonist for 12 weeks seems as effective a short-acting anticholinergic alone at improving exacerbations (moderatequality evidence).

29. Sin DD, et al. 2003.

ANTICHOLINERGICS VERSUS BETA2 AGONISTS (INHALED)

- It is unclear whether inhaled anticholinergics or inhaled beta2 agonists are the more consistently effective drug class in the treatment of COPD.
- Short-acting anticholinergics seem to be associated with a small improvement in quality of life compared with beta2 agonists.
- Long-acting inhaled anticholinergic drugs may improve lung function compared with long-acting beta2 agonists.
- We found no clinically important results from RCTs comparing long-acting anticholinergics versus short-acting beta2 agonists in the treatment of people with COPD.

Short-acting anticholinergic versus short-acting beta2 agonist:

- Ipratropium seems modestly more effective than a short-acting beta2 agonist at improving the dyspnoea component of the Chronic Respiratory Disease Questionnaire (moderate-quality evidence).

44. Appleton S, et al. 2010

- Ipratropium seems modestly more effective
- than a short-acting beta2 agonist at improving fatigue, emotion, and mastery components of the Chronic Respiratory
- Disease Questionnaire (moderate-quality evidence).

44. Appleton S, et al. 2010

Short-acting anticholinergic versus long-acting beta2 agonist:

- Ipratropium and the long-acting beta2 agonists
- salmeterol and formoterol seem equally effective at improving COPD exacerbations (moderate-quality evidence).

30. Shukla VK, et al. 2006.

- Ipratropium and the long-acting beta2 agonists
- salmeterol and formoterol seem equally effective at 12 weeks at improving total score on the Chronic Respiratory Disease Questionnaire (moderate-quality evidence).

45. Appleton S, et al. Ipratropium bromide versus long-acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. In: The Cochrane Library, Issue 2, 2010. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. Search date 2008.

Long-acting anticholinergic versus long-acting beta2 agonist:

- Tiotropium and salmeterol are equally effective
- at reducing all-cause mortality (high-quality evidence).
- Tiotropium and salmeterol are equally effective
- at improving COPD exacerbations (high-quality evidence).

48. Barr RG, et al. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Thorax* 2006;61:854–862.

- Tiotropium and salmeterol seem equally effective
- at improving St George's Respiratory Questionnaire scores (moderate-quality evidence).

30. Shukla VK, et al. 2006.

THEOPHYLLINE

- Theophylline may improve lung function compared with placebo, but adverse effects limit its usefulness in stable COPD.
- Theophylline has a narrow therapeutic range and is associated with adverse effects such as diarrhoea, headache, irritability, seizures, and cardiac arrhythmias. The usefulness of theophyllines is limited by adverse effects and the need for frequent monitoring of blood concentrations.

Theophylline (long-term treatment) versus placebo:

- Theophylline (long-term treatment) seems more effective at 12 months at reducing the frequency
- and duration of acute COPD exacerbations (moderate-quality evidence).

53. Zhou Y, et al. Positive benefits of theophylline in a randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of low-dose, slow-release theophylline in the treatment of COPD for 1 year. *Respirology* 2006;11:603–610

CORTICOSTEROIDS (INHALED)

- Inhaled corticosteroids reduce exacerbations in COPD and reduce decline in FEV1, but the beneficial effects are small.
- Combined inhaled corticosteroids plus long-acting beta2 agonists improve lung function and symptoms and reduce exacerbations compared with placebo, and may be more effective than either treatment alone.
- Long-term treatment with inhaled corticosteroids may predispose to adverse effects such as skin bruising, oral candidiasis, and pneumonia.

Inhaled corticosteroids (long-term treatment) versus placebo:

- Inhaled corticosteroids (long-term treatment) seem no more

effective at reducing mortality at 3 years in people with moderate to severe COPD (moderate-quality evidence).

35. Calverley PM, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775–789.

62. Drummond MB, et al. Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and metaanalysis. *JAMA* 2008;300:2407–2416.

- Inhaled corticosteroids (long-term treatment) seem more effective at improving dyspnea and at reducing COPD exacerbations in people with moderate to severe COPD (moderate-quality evidence).

61. Agarwal R, et al. Inhaled corticosteroids vs placebo for preventing COPD exacerbations: a systematic review and metaregression of randomized controlled trials. *Chest* 2010;137:318–325.

63. Mahler DA, et al. Effectiveness of fluticasone propionate and salmeterol combination delivered via the diskus device in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1084–1091.

64. Hanania NA, et al. The efficacy and safety of fluticasone propionate (250 microg)/salmeterol (50 microg) combined in the Diskus inhaler for the treatment of COPD. *Chest* 2003;124:834–843.

- Inhaled corticosteroids (long-term treatment) seem more effective at improving health-related quality of life in people with COPD (moderate-quality evidence).

58. Yang IA, et al. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2010. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. Search date 2007.

64. Hanania NA, et al. 2003

Comment: Many of the RCTs of inhaled corticosteroids have been done in people with moderate to severe COPD (FEV1 <50% predicted) and hence apply only to that population. The lifetime risk of fractures in people who take corticosteroids for longer than 3 to 4 years is unknown. The Global Initiative on Obstructive Pulmonary Disease has therefore advocated the use of inhaled corticosteroids only in people with an FEV1 <50% predicted, and frequent exacerbations (at least 3 exacerbations in the past 3 years).

CORTICOSTEROIDS PLUS LONG-ACTING BETA2 AGONISTS (INHALED)

- Combined inhaled corticosteroids plus long-acting beta2 agonists improve lung function, symptoms, and healthrelated quality of life and reduce exacerbations compared with placebo, and may be more effective than either treatment alone.

Corticosteroid plus long-acting beta2 agonist versus placebo:

- Combined inhaled corticosteroids plus long-acting beta2 agonists are more effective at reducing all-cause mortality in people with moderate to severe disease (high-quality evidence).

65. Nannini L, et al. Combined corticosteroid and longacting beta-agonist in one inhaler versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2010. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. Search date 2007.

66. Tashkin DP, et al. Efficacy and safety of budesonide and formoterol in one pressurized metered-dose inhaler in patients with moderate to very severe chronic obstructive pulmonary disease: results of a 6-month randomized clinical trial. *Drugs* 2008;68:1975–2000.

67. Zheng JP, et al. The efficacy and safety of combination salmeterol (50 microg)/fluticasone propionate (500 microg) inhalation twice daily via accuhaler in Chinese patients with COPD. *Chest* 2007;132:1756–1763.

- An inhaled corticosteroid plus a long-acting beta2 agonist is more effective at reducing COPD exacerbation rates in people with moderate to severe disease (moderate-quality evidence).

65. Nannini L, et al. 2010.

67. Zheng JP, et al. 2007

68. Sin DD, et al. The effects of fluticasone with or without salmeterol on systemic biomarkers of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1207–1214.

- Corticosteroids plus long-acting beta2 agonists seem more effective at improving health-related quality of life in people with moderate to severe disease (moderate-quality evidence).

65. Nannini L, et al. 2010.

68. Sin DD, et al. 2008

Corticosteroid plus long-acting beta2 agonist versus corticosteroid alone:

- Fluticasone plus salmeterol is more effective at 3 years than fluticasone alone at reducing all-cause mortality in people with moderate to severe disease.
- However, we don't know how budesonide plus formeterol compares with budesonide alone (high-quality evidence).

66. Tashkin DP, et al. 2008

69. Nannini LJ, et al. Combined corticosteroid and longacting beta-agonist in one inhaler versus inhaled steroids for chronic obstructive pulmonary disease. In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2010. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. Search date 2007.

- An inhaled corticosteroid plus a long-acting beta2 agonist seems more effective at reducing COPD exacerbations in people with moderate to severe disease (moderate-quality of evidence).

68. Sin DD, et al. 2008

69. Nannini LJ, et al. 2010

- A corticosteroid plus a long-acting beta2 agonist seems more effective at improving health-related quality of life in people with moderate to severe disease (moderate-quality evidence).

69. Nannini LJ, et al. 2010

Corticosteroid plus long-acting beta2 agonist versus beta2 agonist alone:

- Fluticasone plus salmeterol seems no more effective at 3 years than salmeterol alone at reducing all-cause mortality in people with moderate to severe disease (moderate-quality evidence).
- An inhaled corticosteroid plus a long-acting beta2 agonist may be more effective at reducing COPD exacerbations in people with moderate to severe disease (low-quality evidence).

70. Rodrigo GJ, et al. Safety and efficacy of combined long-acting beta-agonists and inhaled corticosteroids vs long-acting beta-agonists monotherapy for stable COPD: a systematic review. *Chest* 2009;136:1029–1038.

- A corticosteroid plus a long-acting beta2 agonist may be more effective at improving health-related quality of life in people with moderate to severe disease (low-quality evidence).

70. Rodrigo GJ, et al. 2009

71. Nannini LJ, et al. Combined corticosteroid and longacting beta-agonist in one inhaler versus long-acting beta-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. In: *The Cochrane Library*, Issue 2,

2010. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. Search date 2007.

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

In this systematic review, we present information relating to the effectiveness and safety of the following interventions: alpha1 antitrypsin, antibiotics (prophylactic), anticholinergics (inhaled), beta2 agonists (inhaled), corticosteroids (oral and inhaled), general physical activity enhancement, inspiratory muscle training, nutritional supplementation, mucolytics, oxygen treatment (long-term domiciliary treatment), peripheral muscle strength training, psychosocial and pharmacological interventions for smoking cessation, pulmonary rehabilitation, and theophylline.

5. Hinweise durch FB Med

- *Spirometrieergebnisse nicht patientenrelevant (hier nicht berichtet)*
- *Interventionen nur berichtet wenn relevante Evidenz identifiziert wurde*

Leitlinien

<p>Criner GJ et al., 2015 [5].</p> <p>American College of Chest Physicians (CHEST) and Canadian Thoracic Society (CTS) joint evidence-based guideline (AECOPD Guideline)</p> <p>Prevention of acute exacerbations of COPD</p>	<p>Fragestellung</p> <p>Key question 2: In patients aged > 40 y who are previous or current smokers with COPD, does maintenance inhaled therapy prevent acute exacerbations?</p>
	<p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: Kreis aus „experts in pulmonology and respiratory therapy“ und Methodiker*innen, Interessenkonflikte dargelegt und bewertet (Teilnahme an Formulierung und Abstimmung zu Empfehlungen untersagt), Formulierung von klinischen Fragestellungen und PICO-Schemen, systematische Suche, Auswahl und Bewertung (AGREE, DART - Documentation and Appraisal Review Tool, Cochrane Risk of Bias tool) der Literatur zur Frage, ggf. Metaanalysen berechnet, GRADE-Profile erstellt, Konsensusprozess über Webinars und online-Surveys, abschließende Expertenkonsultation</p> <p>Suchzeitraum: Leitlinienrecherche am 30.01.2013, Cochrane-Recherche am 25.04.2013 (limited to systematic reviews published between 2007 and 2013), PubMed-Recherche am 29.04.2013 (limited to reviews published between 2008 and 2013)</p> <p>LoE</p>

TABLE 3] Rating the Confidence in the Estimate of the Effect

Quality of the Evidence	Level of Confidence in the Estimate of the Effect
High	Very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect
Moderate	Moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
Low	Confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect
Very low	Very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of the effect

GoR: siehe Anhang

Sonstige methodische Hinweise

The PICO 2 inhaled therapies group reviewed 49 systematic reviews and determined that 30 were relevant. Of the 30 systematic reviews, 11 were used to directly inform the evidence base.

Two panelists in the PICO 2 inhaled therapies group were permitted to write recommendations, and they worked with the other panelists in the group to draft supporting text.

Recommendations were not made in instances where the panelists believed the data insufficient or inconclusive to warrant a recommendation. In instances where there was insufficient evidence but a recommendation was still warranted, a weak suggestion was developed, and consensus based (CB) replaced the grade.

- *Quellenangaben im Hintergrundtext zur Empfehlung*
- *keine Hinweise auf formale Konsensusverfahren*
- *jährliche Aktualisierung geplant*

Freitext/Empfehlungen/Hinweise

PICO 2: Does Maintenance Inhaled Therapy Prevent/Decrease Acute Exacerbations of COPD?

11. In patients with moderate to severe COPD, we recommend the use of long-acting b₂-agonist compared with placebo to prevent moderate

to severe acute exacerbations of COPD (Grade 1B).

144. Singh S, et al. Mortality associated with tiotropium mist inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials . *BMJ* . 2011 ; 342 : d3215 .

145. Wise RA, et al ; TIOSPIR Investigators . Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. *N Engl J Med* . 2013 ; 369 (16): 1491 - 1501 .

146. Karner C, et al. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease . *Cochrane Database Syst Rev* . 2012 ;(7): CD009285 .

13. In patients with moderate to severe COPD, we recommend the use of a long-acting muscarinic antagonist compared with placebo to prevent moderate to severe acute exacerbations of COPD (Grade 1A).

142. Vestbo J, et al . Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary . *Am J Respir Crit Care Med* . 2013 ; 187 (4): 347 - 365 .

147. O'Donnell DE, et al . Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease - 2008 update - highlights for primary care . *Can Respir J* . 2008; 15(suppl A): 1A - 8A.

148. O'Donnell DE, et al . Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD . *Eur Respir J* . 2004 ; 23 (6): 832 - 840 .

149. Celli B , et al . Improvement in resting inspiratory capacity and hyperinflation with tiotropium in COPD patients with increased static lung volumes . *Chest* . 2003 ; 124 (5): 1743 - 1748 .

150. O'Donnell DE, et al. Effect of salmeterol on the ventilatory response to exercise in chronic obstructive pulmonary disease . *Eur Respir J* . 2004 ; 24 (1): 86 - 94 .

23. Tashkin DP, et al ; UPLIFT Study Investigators . A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease . *N Engl J Med* . 2008 ; 359 (15): 1543 - 1554 .

151. Calverley PM, et al ; TORCH Investigators . Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease . *N Engl J Med* . 2007; 356(8): 775- 789.

152. Chong J, et al. Tiotropium versus long-acting beta-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease . *Cochrane Database Syst Rev* . 2012 ;(9): CD009157 .

153. Vogelmeier C, et al ; POET-COPD Investigators . Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD . *N Engl J Med* . 2011 ; 364 (12): 1093 - 1103 .

140. Wootton R . Twenty years of telemedicine in chronic disease management—an evidence synthesis . *J Telemed Telecare* . 2012 ; 18 (4): 211 - 220 .

14. In patients with moderate to severe COPD, we recommend the use of long-acting muscarinic antagonists compared with long-acting b 2 - agonist to prevent moderate to severe acute exacerbations of COPD (Grade 1C).

154. Appleton S, et al . Ipratropium bromide versus long-acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease . *Cochrane Database Syst Rev* . 2006;(3): CD006101.

155. Brown D ea. A randomized, double blind, parallel, multi-centre comparison of inhalation solution with albuterol inhalation solution following single-dose and chronic administration (85 days) in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Boehringer Ingelheim unpublished report USA U91-0865, 1991 .

156. Brown D ea. A randomized, double blind, parallel, multicenter comparison of Atrovent (ipratropium bromide) inhalation solution with metaproterenol inhalation solution following single-dose and chronic administration (85 days) in patient with chronic obstructive pulmonary disease. Boehringer Ingelheim unpublished report USA U91-0866, 1991 .

157. Friedman M . A multicenter study of nebulized bronchodilator solutions in chronic obstructive pulmonary disease . *Am J Med* . 1996; 100(suppl 1): S30- S39.

158. Rennard SI, et al. Extended therapy with ipratropium is associated with improved lung function in patients with COPD. A retrospective analysis of data from seven clinical trials . *Chest* . 1996 ; 110 (1): 62 - 70 .

159. Tashkin DP, et al . Comparison of the anticholinergic bronchodilator ipratropium bromide with metaproterenol in chronic obstructive pulmonary disease. A 90-day multi-center study . *Am J Med* . 1986; 81 (5A): 81 - 90 .

160. Tashkin DP, et al . Results of a multicenter study of nebulized inhalant bronchodilator

solutions . Am J Med . 1996; 100(suppl 1): S62- S69.154- 160

161. COMBIVENT Inhalation Aerosol Study Group . In chronic obstructive pulmonary disease, a combination of ipratropium and albuterol is more effective than either agent alone. An 85-day multicenter trial . Chest . 1994 ; 105 (5): 1411 - 1419 .

162. COMBIVENT Inhalation Solution Study Group . Routine nebulized ipratropium and albuterol together are better than either alone in COPD . Chest . 1997 ; 112 (6): 1514 - 1521 .

163. Colice GL . Nebulized bronchodilators for outpatient management of stable chronic obstructive pulmonary disease . Am J Med . 1996; 100(suppl 1): S11- S18.161 - 163

15. In patients with moderate to severe COPD, we suggest the use of a short-acting muscarinic antagonist compared with short-acting b 2 - agonist monotherapy to prevent acute mild-moderate exacerbations of COPD (Grade 2C).

154. Appleton S, et al . Ipratropium bromide versus long-acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease . Cochrane Database Syst Rev . 2006;(3): CD006101.

164. Campbell S. For COPD a combination of ipratropium bromide and albuterol sulfate is more effective than albuterol base . Arch Intern Med . 1999 ; 159 (2): 156 - 160 .

157. Friedman M. 1996

160. Tashkin DP, et al . 1996

161. COMBIVENT 1994

162. COMBIVENT 1997

163. Colice GL . 1996

165. Alexander KM ea. A randomized, double blind, parallel, multicenter comparison of Combivent (ipratropium bromide and albuterol sulfate) inhalation solution with its components following single-dose and chronic administration (85 days) in patients with chronic pulmonary disease. Boehringer Ingelheim unpublished report: USA U92-0801, 1992 .

166. Gross N, et al . Inhalation by nebulization of albuterol-ipratropium combination (Dey combination) is superior to either agent alone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease . Respiration . 1998 ; 65 (5): 354 - 362 .

167. Levin DC, et al . Addition of anticholinergic solution prolongs bronchodilator effect of beta 2 agonists in patients with chronic obstructive pulmonary disease . Am J Med . 1996; 100(suppl 1): S40- S48.

16. In patients with moderate to severe COPD, we suggest the use of short-acting muscarinic antagonist plus short-acting b 2 - agonist compared with shortacting b 2 - agonist alone to prevent acute moderate exacerbations of COPD (Grade 2B).

142. Vestbo J, et al. GOLD 2013

147. O'Donnell DE, et al. 2008

168. van Noord JA, et al. A randomised controlled comparison of tiotropium and ipratropium in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease . Thorax . 2000; 55(4): 289- 294.

169. Mahler DA, et al. Efficacy of salmeterol xinafoate in the treatment of COPD . Chest . 1999 ; 115 (4): 957 - 965 .

170. Cramer JA, et al. Treatment persistence and compliance with medications for chronic obstructive pulmonary disease . Can Respir J . 2007 ; 14 (1): 25 - 29 . 154. Appleton S, et al. 2006

141. Kew KM, et al. Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease . Cochrane Database Syst Rev . 2013 ;(10): CD010177 .

17. In patients with moderate to severe COPD, we suggest the use of long-acting b 2 -agonist monotherapy compared with short-acting muscarinic antagonist monotherapy to prevent acute exacerbations of COPD (Grade 2C).

148. O'Donnell DE, et al. 2004

150. O'Donnell DE, et al. 2004
171. O'Donnell DE, et al. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease . *Am J Respir Crit Care Med* . 2001 ; 164 (5): 770 - 777 .
146. Karner C, et al. 2012
172. Anthonisen NR, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study . *JAMA* . 1994 ; 272 (19): 1497 - 1505 .
142. Vestbo J, et al. GOLD 2013
147. O'Donnell DE, et al. 2008
173. Cheyne L, et al. Tiotropium versus ipratropium bromide for chronic obstructive pulmonary disease . *Cochrane Database Syst Rev* . 2013 ; (9): CD009552 .
144. Singh S, et al. 2011
145. Wise RA, et al. 2013
174. Loke YK, et al. Tiotropium and the risk of death in COPD . *N Engl J Med* . 2014 ; 370 (5): 480 - 481
175. Verhamme KM, et al. Tiotropium and the risk of death in COPD . *N Engl J Med* . 2014 ; 370 (5): 481 - 482 .
176. Jenkins CR. Tiotropium and the risk of death in COPD . *N Engl J Med* . 2014 ; 370 (5): 482 - 483 .
- 18. In patients with moderate to severe COPD, we recommend the use of a long-acting muscarinic antagonist compared with a short-acting muscarinic antagonist to prevent acute moderate to severe exacerbations of COPD (Grade 1A).**
154. Appleton S, et al. 2006
- 19. In patients with moderate to severe COPD, we suggest the combination use of a short-acting muscarinic antagonist plus long-acting b2 -agonist compared with long-acting b2 -agonist monotherapy to prevent acute mild to moderate exacerbations of COPD (Grade 2C).**
177. Sethi S, et al. Inflammation in COPD: implications for management . *Am J Med* . 2012 ; 125 (12): 1162 - 1170 .
178. Izquierdo Alonso JL, et al. The excessive use of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease . *Arch Bronconeumol* . 2012 ; 48 (6): 207 - 212 .
179. de Miguel-Díez J, et al. Inappropriate overuse of inhaled corticosteroids for COPD patients: impact on health costs and health status . *Lung* . 2011 ; 189(3): 199- 206.
180. Barnes PJ. Inhaled corticosteroids in COPD: a controversy . *Respiration* . 2010 ; 80 (2): 89 - 95 .
181. Price D, et al. Risk-to-benefit ratio of inhaled corticosteroids in patients with COPD . *Prim Care Respir J* . 2013 ; 22 (1): 92 - 100 .
182. Zervas E, et al. Inhaled corticosteroids in COPD: pros and cons . *Curr Drug Targets* . 2013 ; 14 (2): 192 - 224 .
183. Barnes PJ. Role of HDAC2 in the pathophysiology of COPD . *Annu Rev Physiol* . 2009 ; 71 : 451 - 464 .
184. Barnes PJ. Glucocorticosteroids: current and future directions . *Br J Pharmacol* . 2011 ; 163 (1): 29 - 43 .
185. Mercado N, et al . Decreased histone deacetylase 2 impairs Nrf2 activation by oxidative stress . *Biochem Biophys Res Commun* . 2011 ; 406 (2): 292 - 298 .
186. Jen R, et al. Effects of inhaled corticosteroids on airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis . *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* . 2012 ; 7 : 587 - 595 .
22. Calverley P, et al ; TRial of Inhaled Steroids ANd long-acting beta2 agonists study group . Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial . *Lancet* . 2003 ; 361 (9356): 449 - 456 .

151. Calverley PM, et al. 2007

187. Anzueto A, et al . Eff ect of fl uticasone propionate/salmeterol (250/50) on COPD exacerbations and impact on patient outcomes . COPD . 2009 ; 6 (5): 320 - 329 .

188. Boscia JA, et al. Eff ect of once-daily fl uticasone furoate/vilanterol on 24-hour pulmonary function in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, three-way, incomplete block, crossover study . Clin Th er . 2012 ; 34 (8): 1655 - 1666 .

189. Burge PS, et al. Randomised, double blind, placebo controlled study of fl uticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial . BMJ . 2000 ; 320 (7245): 1297 - 1303 .

190. Calverley PM, et al. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease . Eur Respir J . 2003 ; 22 (6): 912 - 919 .

191. Dransfield MT, et al. Once-daily inhaled fl uticasone furoate and vilanterol versus vilanterol only for prevention of exacerbations of COPD: two replicate double-blind, parallel-group, randomised controlled trials . Lancet Respir Med . 2013 ; 1 (3): 210 - 223 .

192. Ferguson GT, et al. Eff ect of fl uticasone propionate/salmeterol (250/50 m g) or salmeterol (50 m g) on COPD exacerbations . Respir Med . 2008; 102(8): 1099- 1108.

193. Hanania NA, et al . Th e effi cacy and safety of fl uticasone propionate (250 m g)/salmeterol (50 m g) combined in the Diskus inhaler for the treatment of COPD . Chest . 2003; 124(3): 834-843.

194. Kerwin EM, et al . A randomised trial of fl uticasone furoate/vilanterol (50/25 m g; 100/25 m g) on lung function in COPD . Respir Med . 2013 ; 107 (4): 560 - 569 .

195. Lapperre TS, et al ; Groningen Leiden Universities Corticosteroids in Obstructive Lung Disease Study Group . Eff ect of fl uticasone with and without salmeterol on pulmonary outcomes in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial . Ann Intern Med . 2009 ; 151 (8): 517 - 527 .

196. Mahler DA, et al . Eff ectiveness of fl uticasone propionate and salmeterol combination delivered via the Diskus device in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease . Am J Respir Crit Care Med . 2002 ; 166 (8): 1084 - 1091 .

197. Martinez FJ, et al . Fluticasone furoate/ vilanterol (100/25; 200/25 m g) improves lung function in COPD: a randomised trial . Respir Med . 2013 ; 107 (4): 550 - 559 .

198. Sharafkhaneh A, et al. Eff ect of budesonide/formoterol pMDI on COPD exacerbations: a double-blind, randomized study . Respir Med . 2012 ; 106 (2): 257 - 268 .

199. Szafranski W, et al . Effi cacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease . Eur Respir J . 2003 ; 21 (1): 74 - 81 .

200. Agarwal R, et al. Inhaled corticosteroids vs placebo for preventing COPD exacerbations: a systematic review and meta-regression of randomized controlled trials . Chest . 2010 ; 137 (2): 318 - 325

201. Glaab T, Taube C. Eff ects of inhaled corticosteroids in stable chronic obstructive pulmonary disease . Pulm Pharmacol Th er . 2011; 24(1): 15- 22.

202. Spencer S, et al. Inhaled corticosteroids versus long-acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease . Cochrane Database Syst Rev . 2011 ;(12): CD007033 .

203. van Grunsven PM, et al. Long term eff ects of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis . Th orax . 1999 ; 54 (1): 7 - 14 .

204. Yang IA, et al. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease . Cochrane Database Syst Rev . 2012 ;(7): CD002991 .

18. Maltais F, et al . Acclidinium bromide improves exercise endurance and lung hyperinflation in patients with moderate to severe COPD . Respir Med . 2011 ; 105 (4): 580 - 587 .

23. Tashkin DP, et al. 2008

205. Jones PW, et al . Effi cacy and safety of twice-daily aclidinium bromide in COPD patients: the ATTAIN study . Eur Respir J . 2012 ; 40 (4): 830 - 836 .

206. Niewoehner DE, et al . Prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with tiotropium, a once-daily inhaled anticholinergic bronchodilator: a randomized trial . Ann Intern Med . 2005 ; 143 (5): 317 - 326 .

207. Cazzola M, et al . Th e pharmacodynamics eff ects of single inhaled doses of formoterol, tiotropium and their combination in patients with COPD . Pulm Pharmacol Th er . 2004 ; 17 (1): 35 - 39 .

208. Gross NJ, et al; Formoterol Study Group . Effi cacy and safety of formoterol fumarate delivered by nebulization to COPD patients . Respir Med . 2008 ; 102 (2): 189 - 197 .

209. Tashkin DP, Cooper CB. Th e role of long-acting bronchodilators in the management of

- stable COPD . Chest . 2004 ; 125 (1): 249 - 259 .
210. Aaron SD, et al; Canadian Thoracic Society/Canadian Respiratory Clinical Research Consortium . Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone/salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial . Ann Intern Med . 2007 ; 146 (8): 545 - 555 .
211. Brusasco V, et al. Health outcomes following treatment for 6 months with once daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD . Thorax . 2006 ; 61 (1): 91 .
212. Barnes PJ, et al. Integrating indacaterol dose selection in a clinical study in COPD using an adaptive seamless design . Pulm Pharmacol Ther . 2010 ; 23 (3): 165 - 171 .
213. Beier J, et al. Safety, tolerability and efficacy of indacaterol, a novel once-daily beta(2)-agonist, in patients with COPD: a 28-day randomised, placebo controlled clinical trial . Pulm Pharmacol Ther . 2007 ; 20 (6): 740 - 749 .
214. Jones PW, et al. Profiling the effects of indacaterol on dyspnoea and health status in patients with COPD . Respir Med . 2011 ; 105 (6): 892 - 899 .
215. Cazzola M, et al . Bronchodilator effect of an inhaled combination therapy with salmeterol 1 fluticasone and formoterol 1 budesonide in patients with COPD . Respir Med . 2003 ; 97 (5): 453 - 457 .
216. Jones PW, et al. Disease severity and the effect of fluticasone propionate on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations . Eur Respir J . 2003 ; 21 (1): 68 - 73 .
217. Vestbo J, et al; TRISTAN Study Group . Gender does not influence the response to the combination of salmeterol and fluticasone propionate in COPD . Respir Med . 2004 ; 98 (11): 1045 - 1050 .
218. Calverley PM . Reducing the frequency and severity of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease . Proc Am Thorac Soc . 2004 ; 1 (2): 121 - 124 .
17. Celli BR, MacNee W; ATS/ERS Task Force . Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper . Eur Respir J . 2004 ; 23 (6): 932 - 946 .
142. Vestbo J, et al. GOLD 2013
147. O'Donnell DE, et al. 2008
219. Rodrigo GJ, et al. Comparison of three combined pharmacological approaches with tiotropium monotherapy in stable moderate to severe COPD: a systematic review . Pulm Pharmacol Ther . 2012 ; 25 (1): 40 - 47 .
220. Nannini LJ, et al. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus long-acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease . Cochrane Database Syst Rev . 2012 ; (9): CD006829 .
221. Wedzicha JA, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study . Lancet Respir Med . 2013 ; 1 (3): 199 - 209.
20. For patients with stable moderate, severe, and very severe COPD, we recommend maintenance combination inhaled corticosteroid/long-acting b₂-agonist therapy (and not inhaled corticosteroid monotherapy) compared with placebo to prevent acute exacerbations of COPD (Grade 1B).
21. For patients with stable moderate, severe, and very severe COPD, we recommend maintenance combination inhaled corticosteroid/long-acting b₂-agonist therapy compared with long-acting b₂-agonist monotherapy to prevent acute exacerbations of COPD (Grade 1C).
22. For patients with stable moderate to very severe COPD, we recommend maintenance combination inhaled corticosteroid/long-acting b₂-agonist therapy compared with inhaled corticosteroid monotherapy to prevent acute exacerbations of COPD (Grade 1B).
23. For patients with stable COPD, we recommend inhaled long-acting

	<p>anticholinergic/long-acting b 2-agonist therapy or inhaled long-acting anticholinergic monotherapy, since both are effective to prevent acute exacerbations of COPD (Grade 1C).</p> <p>24. For patients with stable COPD, we recommend maintenance combination of inhaled corticosteroid/long-acting b 2-agonist therapy or inhaled long-acting anticholinergic monotherapy, since both are effective to prevent acute exacerbations of COPD (Grade 1C).</p> <p>25. For patients with stable COPD, we suggest maintenance combination of inhaled long-acting anticholinergic/corticosteroid/long-acting b 2-agonist therapy or inhaled long-acting anticholinergic monotherapy, since both are effective to prevent acute exacerbations of COPD (Grade 2C).</p>
<p>Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Working Group, 2014 [25].</p> <p>Department of Veterans Affairs (VA)/Department of Defense (DoD)</p> <p>Clinical practice guideline for the management of chronic obstructive pulmonary disease</p>	<p>Fragestellung</p> <p>KQ5: In patients with COPD, what is the evidence that stepped therapy with the following drug classes, or combinations, improves outcomes?</p> <ol style="list-style-type: none"> a. long-acting beta agonists (LABA) b. short-acting beta agonists (SABA) prn (as needed) c. SABA regularly administered d. short-acting anticholinergics e. long-acting anticholinergics f. inhaled corticosteroids g. phosphodiesterase 4 inhibitors h. chronic macrolides (e.g., azithromycin; chronic usage is defined as longer than 3 weeks) i. theophylline j. N-acetylcysteine <p>What is the evidence that certain subpopulations (e.g. COPD patients over 65 years) have increased benefits or risks from stepped therapy?</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie:</p> <p>The guideline development process for the 2014 CPG consisted of the following steps:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Formulating evidence questions (KQs); 2. Conducting the systematic review; 3. Convening a three and one-half day face-to-face meeting with the CPG Champions and Work Group members; and 4. Drafting and submitting a final CPG on the management of COPD to

the VA/DoD EBPWG

- Update der Version von 2007
- Suchzeitraum: January 1, 2005 to February 2014

Weitere Kriterien für die Qualität einer LL:

- *transparente Ergebnisdarstellung*
- *Empfehlungen mit Literaturstellen verknüpft*

LoE/GoR:

The GRADE of a recommendation is based on the following elements:

- Four decision domains used to determine the strength and direction (described above);
- Relative strength (Strong or Weak);
- Direction (For or Against).

Using these elements, the grade of each recommendation is presented as part of a continuum:

- Strong For (or “We recommend offering this option ...”);
- Weak For (or “We suggest offering this option ...”);
- Weak Against (or “We suggest not offering this option ...”);
- Strong Against (or “We recommend against offering this option ...”).

Sonstige methodische Hinweise

This CPG is designed to assist primary care providers in treating and managing patients with COPD. It addresses the following elements.

Freitext/Empfehlungen/Hinweise

Recommendation 12. We suggest offering the inhaled long-acting antimuscarinic agent (LAMA) tiotropium as first-line maintenance therapy in patients with confirmed, stable COPD who continue to have respiratory symptoms (e.g., dyspnea, cough).

Discussion

Both LABAs and LAMAs, such as tiotropium, are important in the management of patients with confirmed, stable COPD who continue to have respiratory symptoms (e.g., dyspnea, cough). We recommend tiotropium (a LAMA) as first-line maintenance therapy (in addition to SABA for rescue therapy) because this medication is more effective than LABAs as a group in preventing COPD exacerbations and COPD-related hospitalizations with fewer serious adverse events. LAMAs (specifically tiotropium) have been shown to improve FEV1 and QoL and to prevent moderate to severe exacerbations in patients with confirmed, stable COPD who continue to have respiratory symptoms, despite the use of as-needed short-acting bronchodilators. [82]

Compared to LABAs as a group, tiotropium reduces the frequency of

	<p>COPD exacerbations.</p> <p>However, this is a weak recommendation because there is no difference in all-cause hospitalization rates, mortality, symptom improvement, and FEV1 between tiotropium and LABAs. [85] The confidence in the available evidence is moderate, and the benefits-harm balance may slightly favor tiotropium over LABAs as first-line therapy. Further harm-benefit or cost-benefit analysis research is needed to compare these two medication classes.</p> <p><u>Evidence</u>⁶:</p> <p>82.Karner C, Chong J, Poole P. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonarydisease. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2012;7:Cd009285.</p> <p>85.Chong J, Karner C, Poole P. Tiotropium versus long-acting beta-agonists for stable chronicobstructive pulmonary disease. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2012;9:Cd009157.</p> <p>GRADE Strength of Recommendation: weak for</p> <p>6 For new recommendations, developed by the 2014 guideline Work Group, the literature cited corresponds directly to the 2014 evidence review. This can include articles that were captured as part of an included study (e.g., an RCT that was included in a systematic review). For new recommendations which did not cite evidence identified through the systematic evidence review, “additional evidence” is listed. These are studies that support the recommendation, but which were not systematically identified through a literature review. For recommendations that have been carried over from the 2007 VA/DoD COPD CPG, slight modifications were made to the language in order to better reflect the current evidence and/or the change in grading system used for assigning the strength of each recommendation (USPSTF to GRADE). For these “modified” recommendations, the evidence column indicates “additional evidence,” which can refer to relevant studies that support the recommendation, but which were not systematically identified through a literature review.</p>
<p>Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI), 2016 [21].</p> <p>Diagnosis and Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)</p>	<p>Fragestellung</p> <p>Siehe “Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Working Group. 2014 [25]”</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>ICSI has endorsed with qualifications the Veteran’s Affairs/Department of Defense (VA/DoD) Clinical Practice Guideline for the Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Using the ICSI endorsement process, this document has been reviewed by the ICSI COPD work group.</p> <p>Literature Search</p> <p>The VA/DoD literature search covered the time period from January 1, 2005 to February 2014. ICSI replicated this search to include January 2014 – February 2015.</p> <p>Additional articles were provided by work group members and discussed by the work group prior to inclusion.</p> <p>GRADE Methodology</p> <p>Following a review of several evidence rating and recommendation writing systems, ICSI has made a decision to transition to the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</p>

	<p>(GRADE) system.</p> <hr/> <p>Freitext/Empfehlungen/Hinweise</p> <p>Recommendation</p> <p>#12 – We suggest offering the inhaled long-acting antimuscarinic agent (LAMA) tiotropium as first-line maintenance therapy in patients with confirmed, stable COPD who continue to have respiratory symptoms (e.g., dyspnea or cough).</p> <p>Strength of Recommendation</p> <p>Weak for</p> <p>Agree without Qualification</p> <p>Yes</p> <p>Qualification Statement</p> <p>Agree</p> <p>Literature (New) Search Support</p> <p>Oba Y, Lone NA. Comparative efficacy of long-acting muscarinic antagonists in preventing COPD exacerbations: a network meta-analysis and meta-regression. <i>Ther Adv Respir Dis</i> 2015;9:3-15.</p> <p>Mathioudakis AG, et al. Comparative mortality risk of tiotropium administered via handihaler or respimat in COPD patients: are they equivalent? <i>Pulm Pharmacol Ther</i> 2014a;28:91-97.</p> <p>Mathioudakis AG, et al. Tiotropium HandiHaler improves the survival of patients with COPD: a systematic review and meta-analysis. <i>J Aerosol Med Pulm Drug Deliv</i> 2014b;27:43-50.</p>
--	---

Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

GOLD, 2017 [19].
Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
 Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Update 2016)

Das Vertrauen in die Empfehlungen dieser Leitlinie ist eingeschränkt. Im Methodenteil der Leitlinie wird nur unzureichend transparent gemacht, dass die Schritte der evidenzbasierten Aufbereitung der Inhalte stattgefunden haben.

„Process: To produce a GOLD report, a PubMed (National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine, Bethesda MD, USA) search was completed using search fields established by the Committee: 1) COPD, All fields: Adult: 19+ years, only items with abstracts, Clinical Trial, Meta-analysis; Human.

The literature included in the review for this 2017 update was published from 2015 to 2016. Publications in peer reviewed journals not captured by PubMed may be submitted to the Chair, GOLD Science Committee, providing the full paper, including abstract, is submitted in (or translated into) English.”

Empfehlungen sind zudem nicht als solche hervorgehoben, sondern befinden sich im Fließtext. Da die GOLD auch in den Studien zitiert wird, wurden die relevanten Inhalte der GOLD 2017 hier dennoch extrahiert.

Evidence category	Sources of evidence	Definition
A	Randomized controlled trials (RCTs)	Evidence is from endpoints of well-designed RCTs that provide consistent findings in the population for which the recommendation is made without any important limitations.
	Rich body of high quality evidence without any significant limitation or bias	Requires high quality evidence from ≥ 2 clinical trials involving a substantial number of subjects, or a single high quality RCT involving substantial numbers of patients without any bias.
B	Randomized controlled trials (RCTs) with important limitations	Evidence is from RCTs that include only a limited number of patients, post hoc or subgroup analyses of RCTs or meta analyses of RCTs.
	Limited Body of Evidence	Also pertains when few RCTs exist, or important limitations are evident (methodologic flaws, small numbers, short duration, undertaken in a population that differs from the target population of the recommendation, or the results are somewhat inconsistent).
C	Non-randomized trials	Evidence is from outcomes of uncontrolled or non-randomized trials or from observational studies.
	Observational studies	
D	Panel consensus judgment	Provision of guidance is deemed valuable but clinical literature addressing the subject is insufficient.
		Panel consensus is based on clinical experience or knowledge that does not meet the above stated criteria.

PHARMACOLOGIC THERAPY FOR STABLE COPD

Table 3.4. Bronchodilators in stable COPD

- Inhaled bronchodilators in COPD are central to symptom management and commonly given on a regular basis to prevent or reduce symptoms (**Evidence A**).
- Regular and as-needed use of SABA or SAMA improves FEV₁ and symptoms (**Evidence A**).
- Combinations of SABA and SAMA are superior compared to either medication alone in improving FEV₁ and symptoms (**Evidence A**).
- LABAs and LAMAs significantly improve lung function, dyspnea, health status, and reduce exacerbation rates (**Evidence A**).
- LAMAs have a greater effect on exacerbation reduction compared with LABAs (**Evidence A**) and decrease hospitalizations (**Evidence B**).
- Combination treatment with a LABA and LAMA increases FEV₁ and reduces symptoms compared to monotherapy (**Evidence A**).
- Combination treatment with a LABA and LAMA reduces exacerbations compared to monotherapy (**Evidence B**) or ICS/LABA (**Evidence B**).
- Tiotropium improves the effectiveness of pulmonary rehabilitation in increasing exercise performance (**Evidence B**).
- Theophylline exerts a small bronchodilator effect in stable COPD (**Evidence A**) and that is associated with modest symptomatic benefits (**Evidence B**).

Table 3.5. Anti-inflammatory therapy in stable COPD

Inhaled corticosteroids

- An ICS combined with a LABA is more effective than the individual components in improving lung function and health status and reducing exacerbations in patients with exacerbations and moderate to very severe COPD (**Evidence A**).
- Regular treatment with ICS increases the risk of pneumonia especially in those with severe disease (**Evidence A**).
- Triple inhaled therapy of ICS/LAMA/LABA improves lung function, symptoms and health status (**Evidence A**) and reduces exacerbations (**Evidence B**) compared to ICS/LABA or LAMA monotherapy.

Oral glucocorticoids

- Long-term use of oral glucocorticoids has numerous side effects (**Evidence A**) with no evidence of benefits (**Evidence C**).

PDE4 inhibitors

- In patients with chronic bronchitis, severe to very severe COPD and a history of exacerbations:
 - » A PDE4 inhibitor improves lung function and reduces moderate and severe exacerbations (**Evidence A**).
 - » A PDE4 inhibitor improves lung function and decreases exacerbations in patients who are on fixed-dose LABA/ICS combinations (**Evidence B**).

Antibiotics

- Long-term azithromycin and erythromycin therapy reduces exacerbations over one year (**Evidence A**).
- Treatment with azithromycin is associated with an increased incidence of bacterial resistance (**Evidence A**) and hearing test impairments (**Evidence B**).

Mucolytics/antioxidants

- Regular use of NAC and carbocysteine reduces the risk of exacerbations in select populations (**Evidence B**).

Other anti-inflammatory agents

- Simvastatin does not prevent exacerbations in COPD patients at increased risk of exacerbations and without indications for statin therapy (**Evidence A**). However, observational studies suggest that statins may have positive effects on some outcomes in patients with COPD who receive them for cardiovascular and metabolic indications (**Evidence C**).
- Leukotriene modifiers have not been tested adequately in COPD patients.

Table 3.7. Other pharmacological treatments

Alpha-1 antitrypsin augmentation therapy

- Intravenous augmentation therapy may slow down the progression of emphysema (**Evidence B**).

Antitussives

- There is no conclusive evidence of a beneficial role of antitussives in patients with COPD (**Evidence C**).

Vasodilators

- Vasodilators do not improve outcomes and may worsen oxygenation (**Evidence B**).

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database) am 11.10.2016

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Pulmonary Disease, Chronic Obstructive] explode all trees
2	(chronic NEXT obstructive NEXT pulmonary NEXT disease):ti,ab,kw or (COPD):ti,ab,kw
3	#1 or #2
4	(chronic NEXT bronchitis):ti,ab,kw or (emphysema):ti,ab,kw or (Chronic NEXT obstructive NEXT airways NEXT disease):ti,ab,kw or (Chronic NEXT obstructive NEXT lung NEXT disease):ti,ab,kw or (COAD OR COLD):ti,ab,kw
5	#3 or #4
	#5 from 2011 to 2016

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 09.01.2017

#	Suchfrage
1	("pulmonary disease, chronic obstructive/drug therapy"[Majr] OR "pulmonary disease, chronic obstructive/therapy"[Majr]
2	("chronic obstructive pulmonary disease"[Title/Abstract] OR copd[Title/Abstract] OR (chronic[Title/Abstract] AND obstructive[Title/Abstract] AND (pulmonary[Title/Abstract] OR lung[Title/Abstract]) AND disease[Title/Abstract]) chronic[Title/Abstract] OR COAD[Title/Abstract]
3	(((((drug[Title/Abstract] OR (drug therap*)[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract]) OR treat[Title/Abstract]) OR treatment*[Title/Abstract])
4	(#2) AND #3
5	(#1) OR #4
6	(#5) AND (((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR ((((((((((HTA[Title/Abstract] OR technology assessment*[Title/Abstract] OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])) OR (((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract])))
7	((#6) AND ("2012/01/01"[PDAT] : "2017/01/09"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp]))

Leitlinien in Medline (PubMed) am 09.01.2017

#	Suchfrage
1	"Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[Majr]
2	("chronic obstructive pulmonary disease"[Title/Abstract] OR copd[Title/Abstract] OR (chronic[Title/Abstract] AND obstructive[Title/Abstract] AND (pulmonary[Title/Abstract] OR lung[Title/Abstract] AND disease[Title/Abstract]))
3	(#1) OR #2
4	(#3) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] or guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[Title/Abstract])
5	(#4) AND ("2012/01/01"[PDAT] : "2017/01/09"[PDAT])
6	(#5) NOT ((comment[Publication Type]) OR letter[Publication Type])
7	(#6) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[Mesh] AND animals[MeSH:noexp]))

Literatur:

1. **Calzetta L, Rogliani P, Matera MG, Cazzola M.** A Systematic Review With Meta-Analysis of Dual Bronchodilation With LAMA/LABA for the Treatment of Stable COPD. *Chest* 2016;149(5):1181-1196.
2. **Cheyne L, Irvin-Sellers MJ, White J.** Tiotropium versus ipratropium bromide for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2015(9).
URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009552.pub3/abstract>.
3. **Chong J, Karner C, Poole P.** Tiotropium versus long-acting beta-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2012(9).
URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009157.pub2/abstract>.
4. **Chung VC, Ma PH, Hui DS, Tam WW, Tang JL.** Indacaterol for chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013;8(8):e70784.
5. **Criner GJ, Bourbeau J, Diekemper RL, Ouellette DR, Goodridge D, Hernandez P, et al.** Prevention of acute exacerbations of COPD: American College of Chest Physicians and Canadian Thoracic Society Guideline. *Chest* 2015;147(4):894-942.
6. **Farne HA, Cates CJ.** Long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta2-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2015(10).
URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008989.pub3/abstract>.
7. **Gaebel K, McIvor RA, Xie F, Blackhouse G, Robertson D, Assasi N, et al.** Triple therapy for the management of COPD: a review. *COPD* 2011;8(3):206-243.
8. **Geake JB, Dabscheck EJ, Wood-Baker R, Cates CJ.** Indacaterol, a once-daily beta2-agonist, versus twice-daily beta2-agonists or placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2015(1).
URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD010139.pub2/abstract>.
9. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Acclidiniumbromid vom 7. April 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 12.01.2017].
URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2553/2016-04-07_AM-RL-XII_Aclidiniumbromid_2015-10-15-D-190.pdf.
10. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tiotropium/Olodaterol vom 04. Februar 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 12.01.2017].
URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2487/2016-02-04_AM-RL-XII_Tiotropium_Olodaterol_2015-08-15-D-175_BAnz.pdf.
11. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Umeclidinium vom 21.

Juli 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 12.01.2017].
URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/214/>.

12. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Acridiniumbromid vom 21.03.2013 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2013. [Zugriff: 12.01.2017].
URL: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1674/2013-03-21_AM-RL-XII_Acridiniumbromid_BAnz.pdf.
13. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Indacaterol/Glycopyrronium vom 08. Mai 2014 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 12.01.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1982/2014-05-08_AM-RL-XII_Indacaterol-Glycopyrronium_2013-11-15-D-081_BAnz.pdf.
14. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - und Anlage IX - Festbetragsgruppenbildung Beta2-Sympathomimetika, inhalativ oral, Gruppe 1, in Stufe 2 nach § 35a Absatz 3 in Verbindung mit Absatz 4 Satz 1 SGB V vom 17.07.2014. Ergänzung des Wirkstoffs „Olodaterol“ [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 12.01.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2031/2014-07-17_AM-RL-IX-XII_Beta2-Sympathomimetika_inhalativ_Eingr_Olodaterol_Gr1.pdf.
15. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - und Anlage IX - Festbetragsgruppenbildung Kombinationen von Glucocorticoiden mit langwirksamen Beta2-Sympathomimetika, Gruppe 1, in Stufe 3 nach § 35a Absatz 3 in Verbindung mit Absatz 4 Satz 1 SGB V vom 20. März 2014 . Ergänzung der Wirkstoffkombination „Fluticasonfuroat/Vilanterol-Trifenatat“ [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 12.01.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1947/2014-03-20_AM-RL-XII-IX_KombiGluco-lwBeta2_Sympathomimetika_G1S3_BAnz.pdf.
16. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Acridiniumbromid/Formoterol vom 16. Juli 2015 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 12.01.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2293/2015-07-16_AM-RL-XII_Acridiniumbromid-Formoterol_2015-02-01-D-155.pdf.
17. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Umeclidinium/Vilanterol vom 8. Januar 2015 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 12.01.2017].
URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2144/2015-01-08_AM-RL-XII_Umeclidinium-Vilanterol_2014-07-15-D-117_BAnz.pdf.
18. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur usammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Abs. 2 SGB V (DMP-Anforderungen-Richtlinie/DMP-A-RL) in der Fassung vom 20. März 2014 veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 26. Juni 2014 B3 AT 26. August 2014 B2) in Kraft getreten

am 1. Juli 2014, zuletzt geändert am 21. Juli 2016 veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 14.10.2016 B3) in Kraft getreten am 1. Januar 2017 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 12.01.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1273/DMP-A-RL_2016-07-21_iK-2017-01-01.pdf.

19. **Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD).** Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease; 2017 Report [online]. 10.2016 GOLD; 2017. [Zugriff: 12.01.2017]. URL: <http://goldcopd.org/>.
20. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion relevanter Empfehlungen für das DMP chronisch obstruktive Lungenerkrankung; Abschlussbericht; Auftrag V12-01 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2013. [Zugriff: 12.01.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 194). URL: https://www.iqwig.de/download/V12-01_Abschlussbericht_Leitlinienrecherche-und-bewertung-fuer-das-DMP-COPD.pdf.
21. **Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI).** Diagnosis and Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) [online]. 03.2013. Blomington (USA): ICSI; 2016. [Zugriff: 12.01.2017]. (Health Care Guideline; Band 10). URL: https://www.icsi.org/_asset/yw83gh/COPD.pdf.
22. **Karabis A, Lindner L, Mocarski M, Huisman E, Greening A.** Comparative efficacy of acclidinium versus glycopyrronium and tiotropium, as maintenance treatment of moderate to severe COPD patients: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2013;8:405-423.
23. **Karner C, Cates CJ.** The effect of adding inhaled corticosteroids to tiotropium and long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2011(9). URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009039.pub2/abstract>.
24. **Kim JS, Park J, Lim SY, Oh YM, Yoo KH, Park YB, et al.** Comparison of clinical efficacy and safety between indacaterol and tiotropium in COPD: meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2015;10(3):e0119948.
25. **Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Working Group.** VA/DoD clinical practice guideline for the management of chronic obstructive pulmonary disease [online]. 28.04.2011. Washington (USA): Department of Veterans Affairs; Department of Defense; 2014. [Zugriff: 12.01.2017]. Band 3.0). URL: <http://www.healthquality.va.gov/guidelines/CD/copd/VADoDCOPDClinicianSummary.pdf>.
26. **McIvor RA, Tunks M, Todd DC.** COPD. *BMJ Clin Evid* 2011.
27. **Nannini LJ, Lasserson TJ, Poole P.** Combined corticosteroid and long-acting beta2-agonist in one inhaler versus long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2012(9). URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006829.pub2/abstract>.
28. **Nannini LJ, Poole P, Milan SJ, Kesterton A.** Combined corticosteroid and long-acting beta2-agonist in one inhaler versus inhaled corticosteroids alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2013(8). URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006826.pub2/abstract>.

29. **Ni H, Soe Z, Moe S.** Acclidinium bromide for stable chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2014(9).
URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD010509.pub2/abstract>.
30. **Rodrigo GJ, Neffen H.** Comparison of indacaterol with tiotropium or twice-daily long-acting beta -agonists for stable COPD: a systematic review. *Chest* 2012;142(5):1104-1110.
31. **Rodrigo GJ, Plaza V.** Efficacy and safety of a fixed-dose combination of indacaterol and Glycopyrronium for the treatment of COPD: a systematic review. *Chest* 2014;146(2):309-317.
32. **Rodrigo GJ, Plaza V, Castro-Rodriguez JA.** Comparison of three combined pharmacological approaches with tiotropium monotherapy in stable moderate to severe COPD: a systematic review. *Pulm Pharmacol Ther* 2012;25(1):40-47.
33. **Rojas-Reyes MX, García MOM, Dennis RJ, Karner C.** Combination inhaled steroid and long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus tiotropium or combination alone for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2016(6):Cd008532.
URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008532.pub3/abstract>.
34. **Spencer S, Karner C, Cates CJ, Evans DJ.** Inhaled corticosteroids versus long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2011(12).
URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007033.pub3/abstract>.
35. **Tricco AC, Strifler L, Veroniki AA, Yazdi F, Khan PA, Scott A, et al.** Comparative safety and effectiveness of long-acting inhaled agents for treating chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open* 2015;5(10):e009183.
36. **Welsh EJ, Cates CJ, Poole P.** Combination inhaled steroid and long-acting beta2-agonist versus tiotropium for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2013(5).
URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007891.pub3/abstract>.
37. **Yan JH, Gu WJ, Pan L.** Efficacy and safety of roflumilast in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther* 2014;27(1):83-89.
38. **Yohannes AM, Willgoss TG, Vestbo J.** Tiotropium for treatment of stable COPD: a meta-analysis of clinically relevant outcomes. *Respir Care* 2011;56(4):477-487.

Anhang:

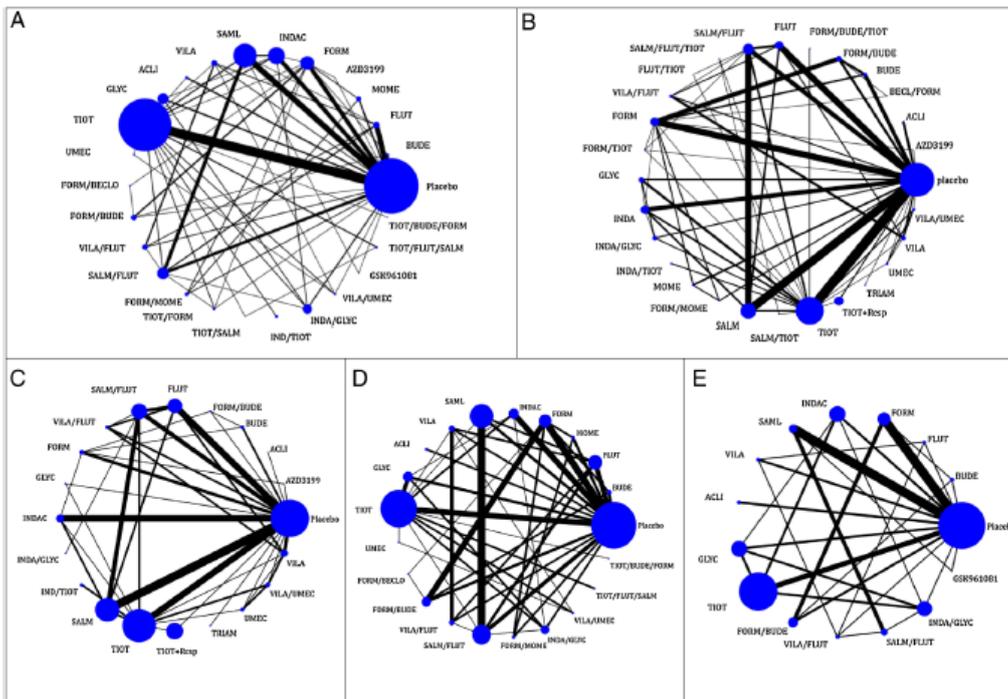


Figure 3 Network meta-analysis plots. (A) Exacerbation, (B) mortality, (C) cardiovascular-related mortality, (D) pneumonia and (E) serious arrhythmia. Nodes are proportional to the number of patients included in the corresponding treatments, and edges are weighted according to the number of studies included in the respective comparisons. BECL, beclomethasone; BUDE, budesonide; FLUT, fluticasone; MOME, mometasone; TRIAM, triamcinolone acetonide; AZD3199, AZD3199 (ultra LABA); FORM, formoterol; INDAC, indacaterol; SALM, SAML, salmeterol; VILA, vilanterol; ACLI, acclidinium bromide; GLYC, glycopyrronium bromide; DAROT, darotroprum bromide; TIOT, tiotropium; UMEC, umeclidinium; FORM/BECLO, BECL/FORM, formoterol/beclomethasone; FORM/BUDE, formoterol/budesonide; VILA/FLUT, vilanterol/fluticasone; SALM/FLUT, salmeterol/fluticasone; FORM/MOME, formoterol/mometasone; TIOT/BUDE, tiotropium/budesonide; TIOT/FLUT, FLUT/TIOT, tiotropium/fluticasone; TIOT/FORM, FORM/TIOT, tiotropium/formoterol; TIOT/SALM, tiotropium/salmeterol; IND/TIOT, indacaterol/tiotropium; INDA/GLYC, indacaterol/glycopyrronium; VILA/UMEC, vilanterol/umeclidinium; GSK961081, GSK961081; FORM/IPRATR, formoterol+ipratropium bromide; TIOT/FLUT/SALM, tiotropium/fluticasone/salmeterol; TIOT/BUDE/FORM, FORM/BUDE/TIOT, tiotropium/budesonide/formoterol; BUDE/FORM/IPRATR, budesonide/formoterol/ipratropium bromide; TIOT+Resp, Tiotropium Respimat (Soft Mist Inhaler).

Abbildung 1: Grafik der Netzwerke aus Tricco AC, et al. 2015 [35].

Table 3 Statistically significant network meta-analysis results

Treatment comparison	NMA estimate		MA estimate		Number of studies (Number of patients)	MA Heterogeneity variance
	OR (95% CI)	CI	OR (95% CI)	CI		
<i>Exacerbation past year—20 studies, 17 treatments, 26 141 patients</i>						
FLUT/SALM vs SALM	0.85	0.75–0.97	0.82	0.70–0.95	4 (2784)	0.00
TIOT vs INDAC	0.83	0.72 to 0.96	0.83	0.72 to 0.96	1 (3439)	–
TIOT vs SALM	0.82	0.73 to 0.93	0.84	0.76 to 0.92	1 (7376)	–
SALM vs placebo	0.79	0.64 to 0.97	0.80	0.58 to 1.09	1 (634)	–
INDAC vs placebo	0.78	0.61 to 1.00				
BUDE/FORM vs FORM	0.76	0.64 to 0.91	0.76	0.62 to 0.93	4 (3080)	0.01
FLUT/F vs VILA	0.75	0.62 to 0.92	0.75	0.61 to 0.94	2 (1624)	0.00
INDAC/GLYC vs TIOT	0.74	0.60 to 0.91	0.74	0.60 to 0.91	1 (1466)	–
INDAC/GLYC vs FLUT/SALM	0.71	0.55 to 0.92				
FLUT/SALM vs Placebo	0.67	0.53 to 0.85				
TIOT vs Placebo	0.65	0.53 to 0.79	0.64	0.50 to 0.83	1 (1003)	–
BUDE/FORM vs placebo	0.64	0.45 to 0.91	0.55	0.36 to 0.83	1 (519)	–
INDAC/GLYC vs GLYC	0.63	0.51 to 0.78	0.63	0.51 to 0.77	1 (1469)	–
INDAC/GLYC vs INDAC	0.62	0.48 to 0.79				
INDAC/GLYC vs SALM	0.61	0.48 to 0.78				
TIOT/FLUT/SALM vs placebo	0.58	0.35 to 0.96				
INDAC/GLYC vs FORM	0.57	0.36 to 0.90				
TIOT/BUDE/FORM vs INDAC/GLYC	0.48	0.28 to 0.83				
INDAC/GLYC vs placebo	0.48	0.36 to 0.64				
TIOT/BUDE/FORM vs TIOT/FLUT/SALM	0.40	0.21 to 0.80				
TIOT/BUDE/FORM vs BUDE/FORM	0.36	0.19 to 0.69				
TIOT/BUDE/FORM vs TIOT	0.36	0.22 to 0.59	0.36	0.22 to 0.59	1 (660)	–
TIOT/BUDE/FORM vs FLUT/SALM	0.35	0.21 to 0.58				
TIOT/BUDE/FORM vs TIOT/SALM	0.33	0.17 to 0.65				
TIOT/BUDE/FORM vs BECL/FORM	0.32	0.15 to 0.65				
TIOT/BUDE/FORM vs BUDE	0.31	0.16 to 0.60				
TIOT/BUDE/FORM vs GLYC	0.30	0.18 to 0.52				
TIOT/BUDE/FORM vs INDAC	0.30	0.18 to 0.50				
TIOT/BUDE/FORM vs SALM	0.30	0.18 to 0.49				
TIOT/BUDE/FORM vs FLUT	0.29	0.14 to 0.60				
TIOT/BUDE/FORM vs FORM	0.28	0.15 to 0.52				
TIOT/BUDE/FORM vs placebo	0.23	0.14 to 0.40				
Between-study heterogeneity variance for NMA			0.00			
Design-by-treatment interaction model for inconsistency χ^2 (df, p value, heterogeneity)			3.37 (4, 0.498, 0.00)			
<i>Mortality overall—88 studies, 28 treatments, 97 526 patients</i>						
FORM vs FLUT/SALM	1.64	1.01 to 2.67				0.00
FLUT/SALM vs Placebo	0.78	0.63 to 0.96	0.81	0.66 to 1.00	6 (4852)	0.00
FLUT/SALM vs FLUT	0.75	0.60 to 0.94	0.76	0.62 to 0.93	3 (3752)	0.00
Between-study heterogeneity variance for NMA			0.00			
Design-by-treatment interaction model for inconsistency χ^2 (df, p value, heterogeneity)			31.44 (50, 0.982, 0.00)			
<i>Cardiovascular-related mortality—37 studies, 20 treatments, 55 156 patients</i>						
TIOT+Resp vs SALM	2.32	1.38 to 3.88				
TIOT vs SALM	2.00	1.23 to 3.26	1.32	0.46 to 3.81	1 (7798)	–
TIOT+Resp vs FLUT/SALM	1.87	1.14 to 3.06				
TIOT+Resp vs FLUT	1.75	1.04 to 2.94				
TIOT vs FLUT/SALM	1.61	1.02 to 2.56	2.12	0.95 to 4.72	1 (1448)	–
SALM vs placebo	0.63	0.45 to 0.88	0.60	0.42 to 0.87	4 (5171)	0.00
Between-study heterogeneity variance for NMA			0.00			
Design-by-treatment interaction model for inconsistency χ^2 (df, p value, heterogeneity)			11.79 (27, 0.995, 0.00)			

Abbildung 2: statistisch signifikante Ergebnisse aus Tricco AC, et al. 2015 [35].

Table 3 Continued

Treatment comparison	NMA estimate OR (95% CI) CI		MA estimate OR (95% CI) CI		Number of studies (Number of patients)	MA Heterogeneity variance
<i>Pneumonia—54 studies, 21 treatments, 61 551 patients</i>						
FLUT/VILA vs ACLI	3.15	1.07 to 9.24				
FLUT/VILA vs BUDE	2.83	1.10 to 7.25				
FLUT/SALM vs ACLI	2.81	1.30 to 6.07				
FLUT/VILA vs GLYC	2.59	1.09 to 6.18				
FLUT/SALM vs BUDE	2.52	1.44 to 4.43				
FLUT/SALM vs GLYC	2.31	1.47 to 3.64				
FLUT/VILA vs TIOT	2.25	1.02 to 4.96				
FLUT vs BUDE	2.21	1.25 to 3.92				
FLUT/SALM vs FORM	2.09	1.29 to 3.37				
FLUT/SALM vs TIOT	2.00	1.52 to 2.64	2.20	1.33 to 3.62	1 (1323)	–
FLUT/SALM vs INDAC	1.95	1.20 to 3.17				
FLUT/SALM vs placebo	1.90	1.53 to 2.34	1.75	1.44 to 2.13	4 (3872)	<0.0001
FLUT/VILA vs VILA	1.87	1.18 to 2.96	1.90	1.20 to 3.01	4 (2442)	0.00
FLUT/SALM vs SALM	1.70	1.38 to 2.09	1.69	1.40 to 2.04	8 (7613)	0.00
FLUT vs placebo	1.66	1.32 to 2.08	1.60	1.32 to 1.95	5 (4258)	0.00
SALM vs FLUT	0.67	0.54 to 0.84	0.68	0.56 to 0.83	2 (3174)	0.00
INDAC vs FLUT	0.58	0.36 to 0.95				
TIOT vs FLUT	0.57	0.43 to 0.75				
FORM vs FLUT	0.55	0.33 to 0.90				
INDAC/GLYC vs FLUT	0.51	0.31 to 0.85				
GLYC vs FLUT	0.49	0.31 to 0.78				
INDAC/GLYC vs FLUT/SALM	0.45	0.27 to 0.75	0.11	0.01 to 2.09	1 (522)	–
ACLI vs FLUT	0.41	0.19 to 0.88				
INDAC/GLYC vs FLUT/VILA	0.40	0.16 to 0.98				
Between-study heterogeneity variance for NMA			0.01			
Design-by-treatment interaction model for inconsistency χ^2 (d.f., p value, heterogeneity)			34.33 (31, 0.311, 0.00)			
ACLI, acclidinium bromide; BECL, beclomethasone; BUDE, budesonide; d.f., degrees of freedom; FLUT, fluticasone; FORM, formoterol; GLYC, glycopyrronium bromide; INDAC, indacaterol; MA, meta-analysis; NMA, network meta-analysis; SALM, salmeterol; TIOT, tiotropium; TIOT +Resp, Tiotropium Respimat (Soft Mist Inhaler); VILA, vilanterol.						

Abbildung 3: Fortsetzung statistisch signifikanter Ergebnisse aus Tricco AC, et al. 2015 [35].

Table 1. Study characteristics

Author, year, (study duration)	Inclusion criteria				Interventions and Sample Size (n)				Primary Outcome	Concomitant drugs allowed
	Age	FEV ₁	Smoke Hx	Exacerbation	Triple therapy	Dual or combination therapy	Monotherapy	No inhaled therapy		
Aaron, 2007 [28] 12 months	≥35 years	<65% predicted	≥10 pack-years	At least 1 in previous 12 months requiring antibiotics or steroids	18 µg tio OD plus FPS 500/50 µg /puff 1P BID (n = 145)	18 µg tio OD plus S 25 µg/puff 2P BID (n = 148)	18 µg tio OD plus placebo 2 P BID (n = 156)	NA	Proportion of patients experiencing at least 1 exacerbation	Albuterol, oxygen, antileukotrienes, methylxanthines
Welte, 2009 [27] 3 months	≥40 years	≤50% predicted	≥ 10 pack- years	History requiring antibiotics or steroids	18 µg tio OD plus BDF 320/9 µg /puff 1P BID(n = 329)	NA	18 µg tio OD plus placebo1P BID(n = 331)	NA	FEV ₁	Terbutaline
Cazzola, 2007 [26] 3 months	≥50 years	<70% predicted	≥20 pack- years/ current smoker	Not a criterion	18 µg tio OD plus FPS 250/25 µg /puff 2P BID (n = 29)	FPS 500/50 µg/puff 1P BID plus placebo 1P OD (n = 26)	18 µg tio OD plus placebo 1 P BID (n = 26)	NA	FEV ₁	Salbutamol, theophylline
Fang, 2008 [25] 12 months	NR	25%-70% predicted	Not a criterion	At least 1 in previous 36 months requiring antibiotics or steroids	18 µg tio OD plus FPS 250/50 µg /puff BID (n = 33)	FPS 250/50 µg/puff BID (n = 32)	18 µg tio OD (n = 32)	(n = 29)	FEV ₁	Albuterol

FEV₁ = forced expiratory volume in the first second of expiration; Hx = history; NA = not applicable; NR = not reported; µg = micrograms; tio = tiotropium; OD = once daily; P = puff; BID = twice daily; FPS = fluticasone/salmeterol; BDF = budesonide/formoterol; S = salmeterol.

Abbildung 4: Eigenschaften der eingeschlossenen Studien aus Gaebel K, et al. 2011 [7]

TABLE 4] American College of Chest Physicians Grading System

Grade of Recommendation	Balance of Benefit vs Risk and Burdens (Strength of the Recommendation: Level 1 or 2)	Methodological Strength of Supporting Evidence (Quality of Body of Evidence: A, B, C, or CB)	Implications
Graded evidence-based guideline recommendations			
Strong recommendation, high-quality evidence (1A)	Benefits clearly outweigh risk and burdens or vice versa	Consistent evidence RCTs without important limitations or exceptionally strong evidence from observational studies	Recommendation can apply to most patients in most circumstances. Further research is very unlikely to change confidence in the estimate of effect.
Strong recommendation, moderate-quality evidence (1B)	Benefits clearly outweigh risk and burdens or vice versa	Evidence from RCTs with important limitations (inconsistent results, methodologic flaws, indirect, or imprecise) or very strong evidence from observational studies	Recommendation can apply to most patients in most circumstances. Higher-quality research may well have an important impact on confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Strong recommendation, low- or very-low-quality evidence (1C)	Benefits clearly outweigh risk and burdens or vice versa	Evidence for at least one critical outcome from observational studies, case series, or RCTs with serious flaws or indirect evidence	Recommendation can apply to most patients in many circumstances. Higher-quality research is likely to have an important impact on confidence in the estimate of effect and may well change the estimate.
Weak recommendation, high-quality evidence (2A)	Benefits closely balance with risks and burden	Consistent evidence from RCTs without important limitations or exceptionally strong evidence from observational studies	The best action may differ, depending on circumstances or patient or societal values. Further research is very unlikely to change confidence in the estimate of effect.
Weak recommendation, moderate-quality evidence (2B)	Benefits closely balance with risks and burden	Evidence from RCTs with important limitations (inconsistent results, methodologic flaws, indirect, or imprecise) or very strong evidence from observational studies	Best action may differ, depending on circumstances or patient or societal values. Higher-quality research may well have an important impact on confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Weak recommendation, low- or very-low-quality evidence (2C)	Uncertainty in the estimates of benefits, risks, and burden; benefits, risk, and burden may be closely balanced	Evidence for at least one critical outcome from observational studies, case series, or RCTs with serious flaws or indirect evidence	Other alternatives may be equally reasonable. Higher-quality research is likely to have an important impact on confidence in the estimate of effect and may well change the estimate.
Nongraded consensus-based suggestions			
Consensus based	Uncertainty due to lack of evidence but expert opinion that benefits outweigh risk and burdens or vice versa	Insufficient evidence for a graded recommendation	Future research may well have an important impact on confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Abbildung 5: aus Criner GJ et al., 2015 [5]