

**zum Beschluss des Gemeinsamen
Bundesausschusses über eine Änderung der
Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die
Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a SGB V
Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol (neues
Anwendungsgebiet: COPD, die mit einer
Kombination aus LAMA und LABA nicht
ausreichend eingestellt ist)**

Vom 2. Mai 2019

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
	2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
	2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol (Trelegy Ellipta® / Elebrato Ellipta®) gemäß Fachinformation	3
	2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
	2.1.3 Kurzfassung der Bewertung.....	11
	2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	12
	2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	12
	2.4 Therapiekosten	13
3.	Bürokratiekosten	18
4.	Verfahrensablauf	18

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Die Wirkstoffkombination Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol wurde am 1. März 2018 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 31. Oktober 2018 hat Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 15. November 2018, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zur Wirkstoffkombination Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol mit dem neuen Anwendungsgebiet (COPD, die mit einer Kombination aus LAMA und LABA nicht ausreichend eingestellt ist) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Februar 2019 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® / Elebrato Ellipta®) gemäß Fachinformation

Trelegy Ellipta / Elebrato 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 oder mit einer Kombination aus einem langwirksamen Beta2-Agonisten und einem langwirksamen Muscarinrezeptor-Antagonisten nicht ausreichend eingestellt sind (zu den Wirkungen hinsichtlich Symptomkontrolle und Vermeidung von Exazerbationen siehe Abschnitt 5.1).

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene Patienten mit moderater bis schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die mit einer Kombination aus einem langwirksamen Beta2-Agonisten (LABA) und einem langwirksamen Muscarinrezeptor-Antagonisten (LAMA) nicht ausreichend eingestellt sind

zweckmäßige Vergleichstherapie:

- LABA und LAMA und 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.

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

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.

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: Aclidinium, 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 einige aufgeführten Einzelwirkstoffe nicht in einem Monopräparat, sondern ausschließlich 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)
- Aclidiniumbromid/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)
- Aclidiniumbromid: 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)

- Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol: Beschluss vom 16. August 2018 (Zusatznutzen ist nicht belegt)

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.

Das zu bewertende Anwendungsgebiet der Dreifachkombination Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol umfasst die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer COPD, die mit einer Kombination aus einem langwirksamen Beta2-Agonisten (LABA) und einem langwirksamen Muscarinrezeptor-Antagonisten (LAMA) nicht ausreichend eingestellt sind. Es wird demnach davon ausgegangen, dass die Patienten, für die die Wirkstoffkombination infrage kommt, weiterhin Symptome (einschließlich Exazerbationen) aufweisen.

Bei Patienten, bei denen trotz bestehender Therapie mit LABA und LAMA weiterhin Exazerbationen auftreten, wird auf Basis der derzeitigen Empfehlungen vorrangig eine Zusatztherapie mit inhalativen Corticosteroiden (ICS) empfohlen. Der Wechsel von einer bestehenden Therapie mit LABA und LAMA auf eine Therapie mit LABA und ICS wird von einzelnen Leitlinien noch alternativ empfohlen, stellt jedoch basierend auf aktuellsten Erkenntnissen und Leitlinienempfehlungen keine gleichwertige Therapieoption dar. Der aktuellen GOLD Leitlinie (2019) ist zu entnehmen, dass insbesondere bei Patienten, die trotz bestehender Therapie mit LABA und LAMA weiterhin Exazerbationen, aufweisen, eine Eskalation mit ICS zusätzlich zu der Therapie mit LABA und LAMA empfohlen wird. Exazerbationen unter einer Therapie mit LABA und LAMA deuten bei COPD-Patienten auf eine zusätzliche inflammatorische Komponente der COPD hin, für die in der Regel Corticosteroide indiziert sind. Der Phosphodiesterase-Inhibitor Roflumilast ist für die Behandlung von Patienten mit schwerer COPD (FEV1 < 50 %) und chronischer Bronchitis sowie einer Historie von häufigen Exazerbationen zugelassen und kann entsprechend ggf. bei Patienten, die im Rahmen einer Therapieoptimierung weitere Symptome aufweisen (z.B. häufige Exazerbationen), erwogen werden. Roflumilast kommt daher nur für eine sehr eingeschränkte Patientengruppe mit chronisch-bronchitischer Symptomatik in Frage. Eine Zusatztherapie mit ICS stellt für die überwiegende Mehrheit der Patienten mit moderater bis schwerer COPD, die unter der Behandlung mit einer Zweifachtherapie aus LABA und LAMA weiterhin Exazerbationen haben, die nach dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zweckmäßige Vergleichstherapie dar.

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.

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

Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Für erwachsene Patienten mit moderater bis schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die mit einer Kombination aus einem langwirksamen Beta2-Agonisten (LABA) und einem langwirksamen Muscarinrezeptor-Antagonisten (LAMA) nicht ausreichend eingestellt sind, wurde ursprünglich eine „patientenindividuelle Therapieoptimierung der bestehenden LABA + LAMA Therapie mit LABA + LAMA und ggf. ICS“ als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Mit dem vorliegenden Beschluss wird diese zweckmäßige Vergleichstherapie unter Berücksichtigung der Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften und Experten im vorliegenden Verfahren und des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wie folgt geändert:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für erwachsene Patienten mit moderater bis schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die mit einer Kombination aus einem langwirksamen Beta2-Agonisten (LABA) und einem langwirksamen Muscarinrezeptor-Antagonisten (LAMA) nicht ausreichend eingestellt sind, ist eine Kombinationstherapie aus LABA und LAMA und ICS.

Auch in der ursprünglich bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde die Eskalation mit ICS zusätzlich zur bestehenden Therapie aus LABA und LAMA bereits als eine Option im Rahmen der patientenindividuellen Therapieoptimierung benannt. Zu diesem Zeitpunkt lag keine ausreichende Evidenz dafür vor, dass eine Eskalation auf eine Dreifachtherapie mit ICS einer Zweifachtherapie vorzuziehen ist, sodass beide Möglichkeiten in den Leitlinien abgebildet waren. Die Ergebnisse neuerer Studien haben jedoch gezeigt, dass Patienten, die mit einer Zweifachkombination aus LABA und LAMA nicht ausreichend eingestellt sind, eine geringere jährliche Rate an moderaten bzw. schweren Exazerbationen unter einer Dreifachkombination aus LABA, LAMA und ICS im Vergleich zu einer Zweifachtherapie aus LABA und LAMA bzw. aus LABA und ICS aufweisen. Eine dieser Studien ist die für die vorliegende Nutzenbewertung eingereichte randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie IMPACT, die die Dreifachfixkombination Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol (ICS, LAMA und LABA) im Vergleich zu den Zweifachfixkombinationen Fluticasonfuroat/Vilanterol bzw. Umeclidinium/Vilanterol untersucht.

Es ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse der Studien relevanten Einfluss auf die Anpassung der aktuellen Empfehlungen der GOLD Leitlinie 2019 hatten: Für Patienten mit COPD, die mit einer Kombination aus LABA und LAMA nicht ausreichend eingestellt sind, d. h. die weiterhin unter Exazerbationen leiden, wird nun ausschließlich eine Eskalation auf eine Dreifachtherapie empfohlen. Für die überwiegende Mehrheit dieser Patienten kommt entsprechend nur die zusätzliche Therapie mit ICS infrage. Diese Empfehlung zum derzeitigen Therapiestandard wurde in den schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen zum aktuellen Nutzenbewertungsverfahren einhellig bestätigt.

Eine Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist aufgrund des Einflusses der Studien für die hier zu betrachtende Dreifachfixkombination auf den aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse gerechtfertigt und notwendig. Darüber hinaus sind Vertreter der drei Wirkstoffklassen LABA, LAMA und ICS bereits seit längerer Zeit als Kombinationspräparate oder als Einzelsubstanzen für das Anwendungsgebiet COPD verfügbar und werden in der Dreifachkombination in Deutschland bereits im bedeutenden Umfang eingesetzt². Innerhalb einer Klasse ist derzeit kein Wirkstoff vorrangig einzusetzen, daher werden alle Wirkstoffe einer Klasse gleichermaßen als zweckmäßige Therapieoption angesehen.

Die patientenindividuelle Abwägung zwischen einer Zwei- und Dreifachtherapie stellt zum derzeitigen Zeitpunkt für Patienten mit moderater bis schwerer COPD, die mit einer Kombination aus LABA und LAMA nicht ausreichend eingestellt sind, keinen zweckmäßigen Vergleich mehr da.

2.3.1. Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

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

Erwachsene Patienten mit moderater bis schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die mit einer Kombination aus einem langwirksamen Beta2-Agonisten (LABA) und einem langwirksamen Muscarinrezeptor-Antagonisten (LAMA) nicht ausreichend eingestellt sind:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

² Graf J, Jörres et al. (2018): Medical treatment of COPD—an analysis of guideline-adherent prescribing in a large national cohort (COSYCONET). Dtsch Arztebl Int 2018; 115: 599–605. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0599

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 FULFIL vorgelegt.

Studie IMPACT

Die randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie IMPACT wurde zwischen Juni 2014 und Juli 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 musste innerhalb der letzten 12 Monate vor Screening mindestens eine moderate bzw. schwere Exazerbation 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 GOLD³) auf.

Die Studie IMPACT umfasste eine 2-wöchige Run-in-Phase, in der die COPD-Erhaltungstherapie beibehalten wurde, eine 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. 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 Anwendungsgebiet von FF/UMEC/VI wurden im Dossier ausschließlich die Ergebnisse der Teilpopulation der Studie IMPACT dargestellt, deren Erhaltungstherapie vor dem Studieneinschluss mindestens aus einem LAMA und einem LABA (LAMA + LABA) bestand und kein ICS enthielt (ca. 9 % der Patienten erhielten zusätzlich zu LAMA und LABA ein Xanthin und/oder einen Phosphodiesterase-4-Inhibitor). Diese vom pharmazeutischen Unternehmer als „ITT-LAMA+LABA-Population“ bezeichnete Teilpopulation der Studie IMPACT umfasst 389 Patienten im FF/UMEC/VI-Arm, 349 Patienten im FF/VI-Arm und 196 Patienten im UMEC/VI-Arm.

Studie FULFIL

Die randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie FULFIL wurde zwischen Januar 2015 und April 2016 durchgeführt und untersuchte die Gabe der fixen Dreifachkombination FF/UMEC/VI gegenüber der Zweifachkombination aus Budesonid und Formoterol bei Patienten mit COPD.

In die Studie wurden Patienten im Alter von mindestens 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 mindestens zwei moderate bzw. eine schwere Exazerbation dokumentiert worden sein, sofern der Post-Bronchodilatator FEV1 % Sollwert ≥ 50 und < 80 % betrug. Andernfalls musste der Post-Bronchodilatator FEV1 % Sollwert < 50 % betragen. 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 GOLD⁴) auf.

³ GOLD = Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD).

⁴ GOLD = Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD).

Die Studie FULFIL umfasste eine 2-wöchige Run-in-Phase, in der die COPD-Erhaltungstherapie vor Studieneinschluss beibehalten wurde, eine randomisierte Behandlungsphase von 52 Wochen und eine Nachbeobachtungsphase von 7 Tagen. Insgesamt wurden 1811 Patienten auf den FF/UMEC/VI-Arm (911 Patienten) oder auf den BUD/FOR-Arm (900 Patienten) randomisiert. 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.

Analog dem Vorgehen in der Studie IMPACT legte der pharmazeutische Unternehmer für das vorliegende Anwendungsgebiet von FF/UMEC/VI im Dossier nur die Daten der Patienten der Studie FULFIL vor, die eine Erhaltungstherapie mit LAMA und LABA vor Studieneinschluss erhielten und deren Erhaltungstherapie kein ICS umfasste. Diese Teilpopulation der Studie FULFIL umfasst 114 Patienten im Interventionsarm und 98 Patienten im Kontrollarm („ITT-LAMA + LABA-Population“).

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Studien IMPACT und FULFIL

In 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-Score⁵ von etwa 18 bis 20 auf, welcher auf eine ausgeprägte Symptomlast hinweist. Darüber hinaus traten bei 66 % der Patienten in der Studie IMPACT und 54 % bzw. 51 % der Patienten in der Studie FULFIL (im Interventions- bzw. Kontrollarm) ≥ 2 moderate Exazerbationen oder ≥ 1 schwere Exazerbation im Jahr vor Studieneinschluss auf.

In der Studie IMPACT erfolgte für alle Patienten im Interventionsarm eine Eskalation der Therapie von der Zweifachkombination LABA/LAMA auf die Dreifachkombination bestehend aus LABA und LAMA und ICS (FF/UMEC/VI), wohingegen die Patienten im Kontrollarm eine Umstellung auf eine Zweifachtherapie aus ICS und LABA (Fluticasonfuroat/Vilanterol) erhielten oder die Therapie mit einer Kombination aus LABA und LAMA (Umeclidinium/Vilanterol) beibehalten wurde.

Auch in der Studie FULFIL wurden alle Patienten im Interventionsarm auf die Dreifachkombination bestehend aus LABA und LAMA und ICS (FF/UMEC/VI) eskaliert, wohingegen die Patienten im Kontrollarm eine Umstellung auf eine Zweifachtherapie aus ICS und LABA (Budesonid/Formoterol) erhielten.

Für Patienten, die unter einer Zweifachtherapie aus LABA und LAMA weitere Exazerbationen aufweisen, wäre jedoch anhand der derzeitigen Therapieempfehlungen eine Eskalation auf eine Dreifachkombination aus LABA und LAMA und ICS angezeigt. Entsprechend der an den aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse angepassten zweckmäßigen Vergleichstherapie wäre es für alle Patienten in den Vergleichsarmen nötig gewesen, eine Eskalation mit ICS zusätzlich zu ihrer bestehenden Therapie aus LABA und LAMA vorzunehmen.

Auch in der ursprünglich bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde die Eskalation mit ICS zusätzlich zur bestehenden Therapie aus LABA und LAMA bereits als eine Option im Rahmen der patientenindividuellen Therapieoptimierung benannt. Aus Sicht des G-BA wäre es auch zu diesem Zeitpunkt notwendig gewesen, zumindest allen Patienten in den Studien die zusätzliche Gabe von ICS im Vergleichsarm grundsätzlich (zu Studienbeginn und ggf. im Studienverlauf) anzubieten. Stattdessen erfolgte bei den Patienten im ICS/LABA-Vergleichsarm der Studien trotz anhaltender Symptomatik mit einer Zweifachkombination aus LABA und LAMA eine Umstellung auf die Zweifachkombination aus ICS und LABA und die Therapie mit LAMA wurde nicht fortgesetzt. Zudem ist unklar, wie groß der Anteil der Patienten ist, der vor der Zweifachtherapie mit LABA und LAMA bereits

⁵ CAT = COPD-Assessment-Test.

eine Vorbehandlung mit ICS erhalten hatte und für die entsprechend eine Therapie mit ICS und LABA ggf. nicht mehr angezeigt gewesen wäre.

Zusammengenommen wurde in beiden Studien eine zusätzliche Eskalation mit ICS, entsprechend der Vorgaben der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht ermöglicht, sodass davon auszugehen ist, dass die Patienten im Vergleichsarm nicht nach dem derzeitigen medizinischen Stand der Erkenntnisse behandelt wurden. Da in den beiden Studien IMPACT und FULFIL die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt wurde, können beide Studien nicht für die Ableitung des Zusatznutzens von FF/UMEC/VI herangezogen werden.

Auch wenn die Studien keine Daten gegenüber der aktuell bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie liefern, werden die Ergebnisse der Studien IMPACT und FULFIL aufgrund ihrer klinischen Bedeutung nachfolgend ergänzend dargestellt und diskutiert. Nach Aussage der klinischen Experten liegt die Bedeutung der Studien insbesondere darin, dass die Ergebnisse für COPD-Patienten, die mit LABA und LAMA nicht ausreichend eingestellt sind, zeigen, dass eine Dreifachtherapie aus ICS, LABA und LAMA einer Zweifachtherapie aus ICS und LABA vorzuziehen ist.

Nachfolgend werden entsprechend die Ergebnisse der relevanten Teilpopulation^{6,7} der Studien IMPACT und FULFIL ergänzend dargestellt, die einen Vergleich der Dreifachtherapie gegenüber einer Zweifachtherapie aus ICS und LABA⁸ zeigen:

Mortalität

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

Hinsichtlich der Gesamtmortalität (Todesfälle, die während der Behandlung mit Studienmedikation auftraten (zwischen Beginn der Studienbehandlung und Ende der Nachbeobachtungsphase (7 Tage nach letzter Gabe der Studienmedikation)) traten 6 Todesfälle (1,5 %) im FF/UMEC/VI- und 2 Todesfälle (0,6 %) im FF/VI-Arm auf. Das Ergebnis ist nicht statistisch signifikant zwischen den Behandlungsgruppen. Nach Therapieabbruch wurden die Todesfälle weiter erfasst, Daten zur relevanten Teilpopulation lagen im Dossier allerdings nicht vor.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (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 abbrachen, 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 7 Todesfälle (1,8 %) im FF/UMEC/VI- und 5 Todesfälle (1,4 %) im FF/VI-Arm auf. Das Ergebnis ist nicht statistisch signifikant zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Studie FULFIL 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

⁶ ITT-LAMA+LABA-Population: Teilpopulation aus den Studien IMPACT und FULFIL der Patienten, die eine Vorbehandlung mit LABA und LAMA erhielten.

⁷ Daten, sofern nicht anders angegeben, aus dem Addendum des IQWiG (A19-27 vom 12. April 2019).

⁸ In dem jeweils dargestellten Kontrollarm erhielten alle Patienten eine Therapie aus ICS und LABA (Fluticason-furoat und Vilanterol in der Studie IMPACT bzw. Budesonid und Formoterol in der Studie FULFIL).

Für den Endpunkt Exazerbationen der beiden Studien lagen die Ergebnisse der „jährlichen Exazerbationsrate“ („moderate oder schwere 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 0,84 und im FF/VI-Arm 1,11 (47 % bzw. 48 % der Patienten erlitten innerhalb von 52 Wochen eine Exazerbation) und für den Endpunkt „schwere Exazerbationen“ im FF/UMEC/VI-Arm 0,14 und im FF/VI-Arm 0,13 (11 % bzw. 9 % 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 [0,62; 0,94], $p < 0,001$) und ist damit statistisch signifikant zugunsten von FF/UMEC/VI. Für „schwere Exazerbationen“ ergibt sich ein Rate Ratio von 1,04; das Ergebnis ist nicht statistisch signifikant zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Studie FULFIL betrug die jährliche Exazerbationsrate für den Endpunkt „moderate oder schwere Exazerbationen“ im FF/UMEC/VI-Arm 0,38 und im Kontrollarm 0,27 (18 % bzw. 14 % der Patienten erlitten innerhalb von 24 Wochen eine Exazerbation). In den beiden Studienarmen trat jeweils bei zwei Patienten schwere Exazerbationen auf. Für beide Endpunkte zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

CAT-Responder

Der COPD Assessment Test (CAT) erhebt die COPD-Symptomatik und die damit verbundenen Beeinträchtigungen im Alltag des Patienten. Bei dem Endpunkt „CAT-Responder“ (Reduktion des CAT-Scores um ≥ 2 Punkte) zeigte sich in beiden Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

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

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

In der Studie FULFIL liegen für den EQ-5D VAS keine verwertbaren Daten vor. Hinsichtlich des PGR gab ein höherer Anteil der Patienten im FF/UMEC/VI-Arm die Schwere der COPD nach 24 Wochen Behandlung als verbessert an („viel besser“, „besser“ bzw. „etwas besser“), wobei die Patienten im Kontrollarm die Schwere der COPD hauptsächlich als unverändert bzw. als verschlechtert einstufen (OR = 0,42 95 %-KI [0,24; 0,72]; $p = 0,002$).

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. FF/VI gemessen anhand der SGRQ-Responder zu Woche 52 (37 % vs. 29 %; RR = 1,27; 95 %-KI [1,03; 1,57]; $p = 0,024$).

In der Studie FULFIL zeigt sich hinsichtlich der Lebensqualität kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu Woche 24.

Nebenwirkungen

Schwere unerwünschte Ereignisse (SUE) und Abbruch wegen UE

Für SUE (nicht tödlich, ohne Exazerbationsereignisse) und für UE, die zum Abbruch der Therapie führten (ohne Exazerbationsereignisse), zeigt sich in der Studie IMPACT zu Woche 52 und in der Studie FULFIL zu Woche 24 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Spezifische UE

Kardiovaskuläre Ereignisse

Für den Endpunkt kardiovaskuläre Ereignisse lagen keine verwertbaren Daten aus den Studien IMPACT und 200812 vor.

Pneumonie

In den beiden Studien ergaben sich hinsichtlich der Pneumonien keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Fazit der Studien IMPACT und FULFIL

In 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 der Studie IMPACT erfolgte für alle Patienten im Interventionsarm eine Eskalation der Therapie von der Zweifachkombination LABA und LAMA auf die Dreifachkombination bestehend aus LABA und LAMA und ICS (FF/UMEC/VI), wohingegen die Patienten im Kontrollarm eine Umstellung auf eine Zweifachtherapie aus ICS und LABA (Fluticasonfuroat/Vilanterol) erhielten oder die Therapie mit einer Kombination aus LABA und LAMA (Umeclidinium/Vilanterol) beibehalten wurde.

Auch in der Studie FULFIL erhielten alle Patienten im Interventionsarm eine Eskalation auf die Dreifachkombination FF/UMEC/VI, wohingegen die Patienten im Kontrollarm eine Umstellung auf eine Zweifachtherapie aus ICS und LABA (Budesonid/Formoterol) erhielten.

Für Patienten, die unter einer Zweifachtherapie aus LABA und LAMA weitere Exazerbationen aufweisen, wäre jedoch anhand der derzeitigen Therapieempfehlungen eine Eskalation auf eine Dreifachkombination aus LABA und LAMA und ICS angezeigt. Entsprechend der an den aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse angepassten zweckmäßigen Vergleichstherapie wäre es für alle Patienten in den Vergleichsarmen nötig gewesen, eine Eskalation mit ICS zusätzlich zu ihrer bestehenden Therapie aus LABA und LAMA vorzunehmen. Stattdessen wurde im ICS/LABA-Vergleichsarm die Therapie mit einem LAMA trotz anhaltender Symptomatik nicht fortgesetzt und es erfolgte bei allen Patienten eine Umstellung auf die Zweifachkombination aus ICS und LABA. Zudem war in beiden Studien auch im Studienverlauf keine Therapieanpassung möglich. Zusammengefasst wurde in beiden Studien die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt und es ist davon auszugehen, dass die Patienten im Vergleichsarm nicht nach dem derzeitigen medizinischen Stand der Erkenntnisse behandelt wurden. Vor diesem Hintergrund können beide Studien nicht für die Ableitung des Zusatznutzens von FF/UMEC/VI herangezogen werden.

Dessen unbenommen zeigen die Ergebnisse der relevanten Teilpopulation der Studie IMPACT einen statistisch signifikanten Vorteil durch die Gabe von FF/UMEC/VI gegenüber FF/VI hinsichtlich der jährlichen Rate an moderaten und schweren Exazerbationen sowie hinsichtlich der Lebensqualität (gemessen anhand des SGRQ-Responders). In der Studie FULFIL zeigen sich für die entsprechende Teilpopulation Vorteile von FF/UMEC/VI gegenüber BUD/FOR hinsichtlich der Schwere der COPD (gemessen anhand PGR). Für alle weiteren Endpunkte der Morbidität, Mortalität sowie Nebenwirkungen zeigen sich in beiden Studien keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes der Wirkstoffkombination Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol (FF/UMEC/VI). Das für die Nutzenbewertung relevante Anwendungsgebiet von FF/UMEC/VI lautet: „Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die mit einer Kombination aus einem langwirksamen Beta2-Agonisten (LABA) und einem langwirksamen Muscarinrezeptor-Anta-

gonisten (LAMA) nicht ausreichend eingestellt sind“. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA „LABA und LAMA und ICS“ bestimmt.

Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer die Daten der entsprechenden Teilpopulationen der Studien IMPACT und FULFIL vor. In beiden Studien wiesen die eingeschlossenen Patienten trotz einer Erhaltungstherapie aus LABA und LAMA von mindestens drei Monaten vor Studieneinschluss eine moderate bis sehr schwere Atemwegsobstruktion (Schweregrade 2 bis 4 nach GOLD) auf. In der Studie IMPACT erfolgte für alle Patienten im Interventionsarm eine Eskalation der Therapie von der Zweifachkombination LABA und LAMA auf die Dreifachkombination bestehend aus LABA und LAMA und ICS (FF/UMEC/VI), wohingegen die Patienten im Kontrollarm eine Umstellung auf eine Zweifachtherapie aus ICS und LABA (FF/VI) erhielten oder die Therapie mit einer Kombination aus LABA und LAMA (UMEC/VI) beibehalten wurde.

Für Patienten, die unter einer Zweifachtherapie aus LABA und LAMA weitere Exazerbationen aufweisen, wäre jedoch anhand der derzeitigen Therapieempfehlungen eine Eskalation auf eine Dreifachkombination aus LABA und LAMA und ICS angezeigt. Es ist davon auszugehen, dass die Patienten im Vergleichsarm keine adäquate Behandlung nach dem derzeitigen medizinischen Stand der Erkenntnisse erhielten. Aus diesem Grund können keine Aussagen hinsichtlich eines Zusatznutzens von FF/UMEC/VI aus den Studien IMPACT und FULFIL getroffen werden. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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

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

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier hergeleitete Schätzung zur Patientenzahl zugrunde. Bei der Abschätzung der Zielpopulation wurden keine Patienten in der Altersgruppe < 40 Jahren berücksichtigt. Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen sind jedoch mit Unsicherheiten behaftet: Die COPD-Prävalenz in der Altersgruppe ≥ 40 Jahre ab COPD-Schweregrad 2 wurde ausschließlich anhand einer kleinen und regionalen Studie (683 Probanden aus dem Raum Hannover) aus dem Jahr 2005 abgeleitet.

Die Unter- und Obergrenzen der Anteile der Patienten, die COPD-Symptome aufweisen, ermittelt der pharmazeutische Unternehmer anhand von zwei Quellen. Die Obergrenze wird jedoch 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.

Für die Berechnung des Anteils der symptomatischen COPD-Patienten ab Schweregrad 2, die mit LAMA und LABA behandelt werden, verwendet der pharmazeutische Unternehmer die Angaben der Publikation zum deutschen COPD-Register DACCORD und die Kohortenstudie COSYCONET. Da in den Angaben keine Einschränkung auf symptomatische COPD-Patienten vorgenommen wird, bezieht sich die aus dem Register DACCORD ermittelte Untergrenze 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®/ Elebrato Ellipta® (Wirkstoff: Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 26. März 2019):

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. April 2019).

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 wurden die Wirkstoffklassen langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA), langwirksame Anticholinergika (LAMA) und inhalative Corticosteroide (ICS) zunächst separat und dann, sofern vorhanden, entsprechende Fixkombinationspräparate dargestellt.

Das LAMA Tiotropium steht 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	Anzahl Behandlungen/ Patient/ Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Fluticasonfuorat / Umeclidinium / Vilanterol	Kontinuierlich, 1 x täglich 1 ED	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie: - LABA und LAMA und ICS				
langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)				
Salmeterol	Kontinuierlich, 2 x täglich 2 ED	365	1	365
Formoterol	Kontinuierlich, 2 x täglich 1 ED	365	1	365
Olodaterol	Kontinuierlich, 1 x täglich 2 ED	365	1	365
Indacaterol	Kontinuierlich,	365	1	365

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/ Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patient/ Jahr
	1 x täglich 1 ED			
langwirksame Anticholinergika (LAMA)				
Tiotropium ⁹ (Hartkapsel)	Kontinuierlich, 1 x täglich 1 ED	365	1	365
Aclidinium	Kontinuierlich, 2 x täglich 1 ED	365	1	365
Glycopyrronium	Kontinuierlich, 1 x täglich 1 ED	365	1	365
Umeclidinium	Kontinuierlich, 1 x täglich 1 ED	365	1	365
inhalative Corticosteroide (ICS)				
Beclometason	Kontinuierlich, 2 x täglich 1-2 ED	365	1	365
Fluticason	Kontinuierlich, 2 x täglich 2 ED	365	1	365
Fixkombinationen				
- aus ICS und LABA				
Beclometason/Formoterol	Kontinuierlich, 2 x täglich 2 ED	365	1	365
Budesonid/Formoterol	Kontinuierlich, 2 x täglich 1 ED	365	1	365
Fluticason/Salmeterol	Kontinuierlich, 2 x täglich 1 ED	365	1	365
Fluticason/Vilanterol	Kontinuierlich, 1 x täglich 1 ED	365	1	365
- aus LAMA und LABA				
Tiotropium/Olodaterol	Kontinuierlich, 1 x täglich 2 ED	365	1	365
Indacaterol/Glycopyrronium	Kontinuierlich, 1 x täglich 1 ED	365	1	365
Umeclidinium/Vilanterol	Kontinuierlich, 1 x täglich 1 ED	365	1	365
Aclidinium/Formoterol	Kontinuierlich, 2 x täglich 1 ED	365	1	365
- aus ICS und LABA und LAMA				
Beclometason/Formoterol/ Glycopyrronium	Kontinuierlich, 2 x täglich 2 ED	365	1	365

⁹ 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.

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Fluticasonfuroat / Umeclidinium / Vilanterol	100 µg/ 62,5 µg/ 25 µg	100 µg/ 62,5 µg/ 25 µg	1 x 100 µg/ 62,5 µg/ 25 µg	365	365 x 100 µg/ 62,5 µg/ 25 µg
Zweckmäßige Vergleichstherapie: - LABA und LAMA und ICS					
langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)					
Salmeterol	50 µg	100 µg	2 x 50 µg	365	730 x 50 µg
Formoterol	12 µg	24 µg	2 x 12 µg	365	730 x 12 µg
Olodaterol	5 µg	5 µg	2 x 2,5 µg	365	730 x 2,5 µg
Indacaterol	150 µg oder	150 µg oder	1 x 150 µg oder	365	365 x 150 µg oder
	300 µg	300 µg	1 x 300 µg	365	365 x 300 µg
langwirksame Anticholinergika (LAMA)					
Tiotropium (Hartkapsel)	13 µg	13 µg	1 x 13 µg	365	365 x 13 µg
Aclidinium	343 µg	686 µg	2 x 343 µg	365	730 x 343 µg
Glycopyrronium	50 µg	50 µg	1 x 50 µg	365	365 x 50 µg
Umeclidinium	62,5 µg	62,5 µg	1 x 62,5 µg	365	365 x 62,5 µg
inhalative Corticosteroide (ICS)					
Beclometason	200 µg	400 µg	2 x 200 µg	365	730 x 200 µg
Fluticason	500 µg	1000 µg	4 x 250 µg	365	1460 x 250 µg
Fixkombinationen					
- aus ICS und LABA					
Beclometason/ Formoterol	200 µg/ 12 µg	400 µg/ 24 µg	4 x 100 µg/ 6 µg	365	1460 x 100 µg/ 6 µg
Budesonid/ Formoterol	320 µg/ 9 µg	640 µg/ 18 µg	2 x 320 µg/ 9 µg	365	730 x 320 µg/ 9 µg
Fluticason/ Salmeterol	500 µg/ 50 µg	1000 µg/ 100 µg	2 x 500 µg/ 50 µg	365	730 x 500 µg/ 50 µg
Fluticason/ Vilanterol	100 µg/ 25 µg	100 µg/ 25 µg	1 x 100 µg/ 25 µg	365	365 x 100 µg/ 25 µg
- aus LAMA und LABA					
Tiotropium/ Olodaterol	5 µg/ 5 µg	5 µg/ 5 µg	2 x 2,5 µg/ 2,5 µg	365	730 x 2,5 µg/ 2,5 µg
Indacaterol/ Glycopyrronium	100 µg/ 50 µg	100 µg/ 50 µg	1 x 100 µg/ 50 µg	365	365 x 100 µg/ 50 µg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Umeclidinium/ Vilanterol	62,5 µg/ 25 µg	62,5 µg/ 25 µg	1 x 62,5 µg/ 25 µg	365	365 x 62,5 µg/ 25 µg
Aclidinium/ Formoterol	343 µg/ 12 µg	686 µg/ 24 µg	2 x 343 µg/ 12 µg	365	730 x 343 µg/ 12 µg
- aus ICS und LABA und LAMA					
Beclometason/ Formoterol/ Glycopyrronium	200 µg/ 12 µg / 20 µg	400 µg/ 24 µg / 40 µg	4 x 100 µg/ 6 µg / 10 µg	365	1460 x 100 µg/ 6 µg / 10 µg

Kosten:

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

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

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel				
Fluticasonfuorat/Umeclidinium/ Vilanterol	264,73 €	1,77 €	14,05 €	248,91 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie - LABA und LAMA und ICS				
langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)				
Salmeterol ¹⁰	80,67 €	1,77 €	5,51 €	73,39 €
Olodaterol ¹⁰	83,67 €	1,77 €	5,75 €	76,15 €
Formoterol ¹⁰	83,67 €	1,77 €	5,75 €	76,15 €
Indacaterol ¹⁰ (150 µg)	56,86 €	1,77 €	3,63 €	51,46 €
Indacaterol ¹⁰ (300 µg)	85,05 €	1,77 €	5,86 €	77,42 €
langwirksame Anticholinergika (LAMA)				
Tiotropium ⁹	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 €

¹⁰ Festbetrag Stufe II.

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apotheken- abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Umeclidinium	117,91 €	1,77 €	5,92 €	110,22 €
inhalative Corticosteroide (ICS)				
Beclometason ¹⁰ 0,2 mg	65,52 €	1,77 €	4,31 €	59,44 €
Fluticason ¹⁰ 250 µg	51,68 €	1,77 €	3,22 €	46,69 €
Fixkombinationen				
- aus ICS und LABA				
Beclometason/Formoterol ¹¹	164,64 €	1,77 €	12,15 €	150,72 €
Budesonid/Formoterol ¹¹ (320 µg/ 9 µg)	148,32 €	1,77 €	10,86 €	135,69 €
Salmeterol/Fluticason ¹¹	133,59 €	1,77 €	9,70 €	122,12 €
Fluticason/Vilanterol ¹¹	104,99 €	1,77 €	7,44 €	95,78 €
- aus LAMA und LABA				
Tiotropium/Olodaterol	204,43 €	1,77 €	10,71 €	191,95 €
Indacaterol/Glycopyrronium	207,83 €	1,77 €	0,00 €	206,06 €
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. April 2019

Sonstige 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 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.

¹¹ Festbetrag Stufe III.

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 15. Februar 2018, eingegangen am 15. Februar 2018, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 24. April 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 4. Mai 2018 statt.

Am 15. November 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. November 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 13. Februar 2019 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Februar 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 8. März 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 26. März 2019 statt.

Mit Schreiben vom 26. März 2019 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 12. April 2019 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 24. April 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 2. Mai 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	24. April 2018	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	20. März 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	26. März 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	3. April 2019 17. April 2019	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	24. April 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	2. Mai 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 2. Mai 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken