

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Die vom G-BA bestimmte ZVT für FF/UMEC/VI bei der 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 ausreichend eingestellt 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.“

Aus randomisierten kontrollierten Studien liegt keine direkte Evidenz zum Vergleich von FF/UMEC/VI 100/62,5/25 mcg einmal täglich inhalativ mit BDP/FF/GB 100/6/12,5 mcg zweimal täglich inhalativ vor.

Ein adjustierter indirekter Vergleich (ITC) einer Behandlung A vs. einer Behandlung B kann nur durchgeführt werden, wenn er auf einer dritten Behandlung, dem Brückenkomparator C, „verankert“ ist. Da keine Studien zum direkten Vergleich der oben genannten Kombinationspräparate vorliegen, wurde ein ITC durchgeführt, um FF/UMEC/VI (100/62,5/25 mcg einmal täglich inhalativ) mit BDP/FF/GB (100/6/12,5 mcg zweimal täglich inhalativ) zu vergleichen. Als Brückenkomparator wurde eine Behandlung mit einer Wirkstoffkombination aus ICS/LABA verwendet.

Für den ITC wurden zwei Studien mit FF/UMEC/VI und eine Studie mit BDP/FF/GB identifiziert, die jeweils einen Vergleich mit einer Wirkstoffkombination ICS/LABA untersuchten. Für die ausgewählte Studie mit BDP/FF/GB lagen nur publizierte Daten vor. Insgesamt wurde somit die maximal verfügbare Evidenz für den ITC berücksichtigt.

Ein statistisch signifikanter Unterschied zeigte sich zwischen FF/UMEC/VI und BDP/FF/GB für den Endpunkt TDI Responder nach einem Beobachtungszeitraum von 52 Wochen, wenn das Relative Risiko herangezogen wurde. Bei Odds Ratio und adjustierter Risikodifferenz zeigten sich hingegen keine statistisch signifikanten Unterschiede. Die unteren Schranken der dazugehörigen 95% Konfidenzintervalle lagen sehr nahe an der 1 bzw. der 0.

Für die weiteren Endpunkte: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich), moderate/schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate), TDI, SGRQ, SGRQ Responder, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse, Studienabbruch wegen

unerwünschter Ereignisse, FEV₁ (Talspiegel) und FEV₁ Responder lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

Tabelle 4-248: FF/UMEC/VI vs. BDP/FF/GB – Zusammenfassung des adjustierten indirekten Vergleichs auf Endpunktebene

Endpunkt	Effektschätzer¹ (95% Konfidenzintervall)	p-Wert
Mortalität		
FULFIL ITT 24 Wochen und IMPACT ITT 52 Wochen versus TRILOGY ITT 52 Wochen	0,94 (0,44; 2,02)	0,8747
FULFIL EXT 52 Wochen und IMPACT ITT 52 Wochen versus TRILOGY ITT 52 Wochen	0,98 (0,45; 2,10)	0,9489
Morbidität		
Moderate/schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate)		
FULFIL ITT 24 Wochen und IMPACT ITT 52 Wochen versus TRILOGY ITT 52 Wochen	0,998 ² (0,732; 1,360)	0,9890
FULFIL EXT und IMPACT ITT 52 Wochen versus TRILOGY ITT 52 Wochen	0,94 ² (0,61; 1,45)	0,7867
TDI		
FULFIL ITT 24 Wochen und IMPACT ITT 28 Wochen versus TRILOGY ITT 26 Wochen	0,21 ³ (-0,20; 0,61)	0,3168
FULFIL EXT und IMPACT ITT 52 Wochen versus TRILOGY ITT 52 Wochen	0,07 ³ (0,30; 0,45)	0,6993
TDI Responder		
FULFIL ITT 24 versus TRILOGY ITT 26 Wochen (keine IMPACT-Daten verfügbar)	1,08 (0,95; 1,23)	0,2434
FULFIL EXT und IMPACT ITT 52 Wochen versus TRILOGY ITT 52 Wochen	1,17 (1,03; 1,33)	0,0154
Lebensqualität		
SGRQ		
FULFIL ITT 24 Wochen und IMPACT ITT 28 Wochen versus TRILOGY ITT 26 Wochen	-0,18 ³ (-1,82; 1,46)	0,8307
FULFIL EXT und IMPACT ITT 52 Wochen versus TRILOGY ITT 52 Wochen	-0,13 ³ (-1,77; 1,51)	0,8789
SGRQ Responder		
FULFIL ITT 24 Wochen und IMPACT ITT 28 Wochen versus TRILOGY ITT 26 Wochen	0,96 (0,84; 1,10)	0,5445

Endpunkt	Effektschätzer¹ (95% Konfidenzintervall)	p-Wert
FULFIL EXT und IMPACT ITT 52 Wochen versus TRILOGY ITT 52 Wochen	1,02 (0,89; 1,19)	0,7074
Nebenwirkungen		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse		
FULFIL ITT 24 Wochen und IMPACT ITT 52 Wochen versus TRILOGY ITT 52 Wochen	1,22 (0,95; 1,57)	0,1162
FULFIL EXT und IMPACT ITT 52 Wochen versus TRILOGY ITT 52 Wochen	1,22 (0,95; 1,57)	0,1209
Unerwünschte Ereignisse		
FULFIL ITT 24 Wochen und IMPACT ITT 52 Wochen versus TRILOGY ITT 52 Wochen	1,07 (0,97; 1,19)	0,1757
FULFIL EXT und IMPACT ITT 52 Wochen versus TRILOGY ITT 52 Wochen	1,002 (0,822; 1,222)	0,9834
Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse		
FULFIL ITT 24 Wochen und IMPACT ITT 52 Wochen versus TRILOGY ITT 52 Wochen	0,80 (0,46; 1,40)	0,4334
FULFIL EXT und IMPACT ITT 52 Wochen versus TRILOGY ITT 52 Wochen	0,74 (0,45; 1,21)	0,2296
Zusätzlicher Endpunkt		
FEV₁ (Talspiegel)		
FULFIL ITT 12 Wochen und IMPACT ITT 16 Wochen versus TRILOGY ITT 12 Wochen	43,6352,81³ (-12,443,26; 99,70108,88)	0,06491272
FULFIL ITT 24 Wochen und IMPACT ITT 28 Wochen versus TRILOGY ITT 26 Wochen	54,24 ³ (-20,03; 128,51)	0,1523
FULFIL EXT und IMPACT ITT 52 Wochen versus TRILOGY ITT 52 Wochen	71,66 ³ (-14,23; 157,54)	0,1020
FEV₁ Responder		
FULFIL ITT 24 Wochen und IMPACT ITT 28 Wochen versus TRILOGY ITT 26 Wochen	1,19 (0,83; 1,69)	0,3417
FULFIL EXT und IMPACT ITT 52 Wochen versus TRILOGY ITT 52 Wochen	1,07 (0,85; 1,35)	0,5700
1: Relatives Risiko (falls nicht anders angegeben)		
2: Exazerbationsratenverhältnis		
3: Differenz der Veränderung im Vergleich zu Baseline (DFCB)		