

IQWiG-Berichte – Nr. 632

**Fluticasonfuroat/Umeclidinium/
Vilanterol
(COPD) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A18-15
Version: 1.0
Stand: 30.05.2018

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol (COPD) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

27.02.2018

Interne Auftragsnummer:

A18-15

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Thomas Wagner, Universitätsklinikum Frankfurt am Main, Frankfurt am Main

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

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Lisa Junge
- Elena Bardach
- Ulrich Grouven
- Inga Overesch
- Min Ripoll
- Cornelia Rüdiger
- Volker Vervölgyi
- Carolin Weigel

Schlagwörter: Fluticasonfuroat, Umeclidinium, Vilanterol, Lungenkrankheiten – chronisch obstruktive, Nutzenbewertung, NCT02729051

Keywords: Fluticasone Furoate, Umeclidinium, Vilanterol, Pulmonary Disease – Chronic Obstructive, Benefit Assessment, NCT02729051

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	viii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	9
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	10
2.3.1 Eingeschlossene Studien	10
2.3.2 Studiencharakteristika	13
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	20
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	20
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	22
2.4.3 Ergebnisse	22
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	27
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	28
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	28
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	30
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	31
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	32
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	32
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A).....	32
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	32
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	32
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	35
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	35
2.7.2.3.2 Studienpool	36
2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	37

2.7.2.4.1	Studiendesign und Population.....	37
2.7.2.4.2	Verzerrungspotenzial	38
2.7.2.4.3	Ergebnisse	38
2.7.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	44
2.7.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	47
2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	47
2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	47
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	47
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	48
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	49
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	49
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	49
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	49
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	49
3	Kosten der Therapie	50
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)	50
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	50
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	50
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	50
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	53
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	53
3.2.1	Behandlungsdauer	54
3.2.2	Verbrauch	54
3.2.3	Kosten.....	54
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	55
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	55
3.2.6	Versorgungsanteile	55

3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	56
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	57
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	57
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	57
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	57
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	58
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	61
5	Literatur	63
	Anhang A – Charakterisierung der Studie IMPACT.....	69
	Anhang B – Charakterisierung der Studienpopulation der Studie IMPACT.....	72
	Anhang C – Ergebnisse der Studie IMPACT (Teilpopulation mit ICS + LABA-Vorbehandlung) – ergänzende Darstellung	73
	Anhang D – Ergänzend dargestellte Ergebnisse (Studie 200812).....	78
	Anhang E – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....	79

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von FF/UMEC/VI.....	3
Tabelle 3: FF/UMEC/VI – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	8
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von FF/UMEC/VI.....	9
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: FF/UMEC/VI vs. FF/VI + UMEC.....	10
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: FF/UMEC/VI vs. FF/VI + UMEC	14
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: FF/UMEC/VI vs. FF/VI + UMEC.....	16
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: FF/UMEC/VI vs. FF/VI + UMEC	19
Tabelle 9: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: FF/UMEC/VI vs. FF/VI + UMEC	20
Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: FF/UMEC/VI vs. FF/VI + UMEC	21
Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene RCT, direkter Vergleich: FF/UMEC/VI vs. FF/VI + UMEC	22
Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: FF/UMEC/VI vs. FF/VI + UMEC	23
Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidität: Exazerbationen) – RCT, direkter Vergleich: FF/UMEC/VI vs. FF/VI + UMEC	24
Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidität: TDI) – RCT, direkter Vergleich: FF/UMEC/VI vs. FF/VI + UMEC	25
Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: FF/UMEC/VI vs. FF/VI + UMEC	29
Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von FF/UMEC/VI im Vergleich zu FF/VI + UMEC.....	30
Tabelle 17: FF/UMEC/VI – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	30
Tabelle 18: FF/UMEC/VI – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	57
Tabelle 19: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	57
Tabelle 20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin beziehungsweise Patient.....	58
Tabelle 21: Charakterisierung der Studie IMPACT – RCT, direkter Vergleich: FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI.....	69
Tabelle 22: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: FF/UMEC/VI vs. FF/VI + UMEC.....	71
Tabelle 23: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie IMPACT – RCT, direkter Vergleich: FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI	72

Tabelle 24: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI.....	73
Tabelle 25: Ergebnisse (Morbidität: Exazerbationen) – RCT, direkter Vergleich: FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI.....	75
Tabelle 26: Ergebnisse (Morbidität: TDI, Gesundheitszustand) – RCT, direkter Vergleich: FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI.....	76
Tabelle 27: Ergebnisse (Gesamtmortalität, tödliche SUEs) – RCT, direkter Vergleich: FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI.....	77
Tabelle 28: Ergebnisse (Morbidität: TDI-Responder) – RCT, direkter Vergleich: FF/UMEC/VI vs. FF/VI + UMEC	78

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BDI	Baseline Dyspnea Index
BOLD	Burden of obstructive Lung Disease
CAT	COPD Assessment Test
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COPD	Chronic obstructive pulmonary Disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
FVC	Forced Vital Capacity (forcierte Vitalkapazität)
FEV ₁	Forced Expiratory Volume in 1 Second (expiratorische Einsekundenkapazität)
FF	Fluticasonfuroat
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
HR	Hazard Ratio
ICS	Inhaled Corticosteroid (inhalatives Kortikosteroid)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LABA	Long-acting β 2 adrenergic Receptor Agonist (langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum)
LAMA	Long-acting muscarinic Receptor Antagonist (langwirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist)
MedDRA	Standardisiertes Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MID	Minimal important Difference
OR	Odds Ratio
PRO	Patient Reported Outcome
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SABA	Short-acting β 2 adrenergic Receptor Agonist (kurzwirksames Beta-2-Sympatomimetikum)
SAC	Self-administered computerized
SGRQ	St. George`s Respiratory Questionnaire
SMQ	Standardised MedDRA Queries (Standardisierte MedDRA-Abfragen)

Abkürzung	Bedeutung
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TDI	Transition Dyspnea Index
UE	unerwünschtes Ereignis
UMEC	Umeclidinium
VI	Vilanterol

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol (FF/UMEC/VI) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 27.02.2018 übermittelt.

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

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

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

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

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

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der

Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

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

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

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

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

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol (FF/UMEC/VI) gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 27.02.2018 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist 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.

Tabelle 2 zeigt die Fragestellung der Nutzenbewertung und die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von FF/UMEC/VI

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Erhaltungstherapie bei Erwachsenen mit moderater bis schwerer COPD, die mit einer Kombination aus einem ICS und einem LABA nicht ausreichend eingestellt sind ^b	eine patientenindividuelle Therapieoptimierung nach Maßgabe des Arztes – unter Berücksichtigung der Vortherapie – mit LABA und LAMA und ggf. ICS

a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b: Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten, für die die Wirkstoffkombination FF/UMEC/VI infrage kommt, mit der vorangegangenen Therapie ihrer COPD nicht ausreichend therapiert werden konnten und weiterhin Symptome (einschließlich Exazerbationen) aufweisen.
COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; FF: Fluticasonfuroat; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum; LAMA: langwirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist; UMEC: Umeclidinium; VI: Vilanterol

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

Ergebnisse

Studienpool

Die Studie 200812 ist geeignet, anhand einer Teilpopulation Aussagen zum Zusatznutzen von FF/UMEC/VI abzuleiten. Neben der in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie 200812 berücksichtigt der pU in seiner Bewertung eine weitere RCT (CTT116855, im Folgenden als Studie IMPACT bezeichnet). Diese Studie ist jedoch zur Bewertung des Zusatznutzens von FF/UMEC/VI gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet (siehe unten).

Studie 200812

Studiencharakteristika

In die Nutzenbewertung wird die Studie 200812 eingeschlossen. Es handelt sich dabei um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Nichtunterlegenheitsstudie zum Vergleich der fixen Dreifachkombination FF/UMEC/VI mit der freien Dreifachkombination aus FF/VI und UMEC (im Folgenden FF/VI + UMEC) mit Patientinnen und Patienten im Alter von mindestens 40 Jahren mit bestätigter COPD der spirometrischen Schweregrade GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) 2 bis 4 (moderat bis sehr schwer). Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mussten mindestens die letzten 3 Monate vor Screening eine tägliche COPD-Erhaltungstherapie erhalten haben.

Die insgesamt 1055 Patientinnen und Patienten der Studie wurden randomisiert im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit der fixen (N = 527) oder der freien (N = 528) Kombination aus FF, UMEC und VI zugeteilt.

Die Gabe der Studienmedikation erfolgte in beiden Armen gemäß Fachinformation jeweils 1-mal täglich inhalativ. FF wurde in der zugelassenen Dosierung 100 µg eingesetzt. Um die Verblindung aufrecht zu erhalten, erfolgte im Studienarm mit der fixen Dreifachkombination FF/UMEC/VI zusätzlich eine 1-mal tägliche inhalative Gabe von Placebo. Im Falle von Exazerbationen oder Pneumonie war eine kurzzeitige Behandlung (≤ 14 Tage) mit systemischen Kortikosteroiden, Antibiotika oder nach Ermessen des Arztes mit weiteren COPD-Medikamenten möglich. Zudem war im gesamten Behandlungszeitraum der Einsatz von Salbutamol als Notfallmedikation erlaubt.

Die Studie 200812 umfasst eine 2-wöchige Run-in-Phase, in der die COPD-Erhaltungstherapie vor Studieneinschluss beibehalten wurde, sowie eine randomisierte Behandlungsphase von 24 Wochen. Mit Beginn der Behandlungsphase wurden die Patientinnen und Patienten auf die Studienmedikation umgestellt. Nach geplantem sowie vorzeitigem Ende der Therapie wurden die Patientinnen und Patienten 7 Tage nachbeobachtet.

Primärer 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 (UEs).

Relevante Teilpopulation

In die Studie 200812 wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die seit mindestens 3 Monaten eine tägliche COPD-Erhaltungstherapie erhielten. FF/UMEC/VI ist indiziert zur Erhaltungstherapie bei Erwachsenen mit moderater bis schwerer COPD, die mit einer Kombination aus ICS + LABA nicht ausreichend eingestellt sind. Die Vortherapie der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten in der Studie 200812 ist damit nicht auf die von der Zulassung von FF/UMEC/VI umfasste Erhaltungstherapie mit ICS + LABA beschränkt. Aus diesem Grund werden in der vorliegenden Nutzenbewertung ausschließlich Patientinnen und Patienten betrachtet, deren Erhaltungstherapie vor Studieneinschluss mindestens aus einem ICS und einem LABA bestand. Weiterhin werden nur die Patientinnen und Patienten herangezogen, deren Erhaltungstherapie keine langwirksamen Muskarinrezeptor-Antagonisten (LAMA) umfasste. Diese Teilpopulation umfasst 147 Patientinnen und Patienten im FF/UMEC/VI-Arm und 142 Patientinnen und Patienten im FF/VI + UMEC-Arm.

Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene

Das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene wird für die Studie 200812 jeweils als niedrig eingestuft.

Studie IMPACT zur Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet

Unzureichende Therapie im Vergleichsarm UMEC/VI

Die vom pU zusätzlich herangezogene Studie IMPACT ist zur Bewertung des Zusatznutzens von FF/UMEC/VI gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. Bei der Studie IMPACT handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, 3-armige Studie zum Vergleich von FF/UMEC/VI mit den Zweifachkombinationen FF/VI und UMEC/VI über 52 Wochen. Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten hatten vor Screening seit mindestens 3 Monaten eine tägliche COPD-Erhaltungstherapie erhalten.

Entsprechend dem Anwendungsbiet von FF/UMEC/VI betrachtet der pU ausschließlich Patientinnen und Patienten, deren Erhaltungstherapie vor Studieneinschluss mindestens aus einem ICS und einem LABA bestand. Zudem wurden solche Patientinnen und Patienten ausgeschlossen, die gleichzeitig auch eine Behandlung mit einem LAMA erhalten hatten. Da die Therapie im FF/VI-Arm nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht, zieht der pU nur die beschriebene Teilpopulation aus dem FF/UMEC/VI-Arm und dem UMEC/VI-Arm heran.

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.

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 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.

Ergebnisse der Studie 200812

Gesamtmortalität

In der Studie 200812 wurden Todesfälle über die Erhebung von unerwünschten Ereignissen erfasst. Bis Woche 24 ist 1 Todesfall aufgetreten. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von FF/UMEC/VI gegenüber FF/VI + UMEC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität – Exazerbationen

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden jeweils unter Studienmedikation aufgetretene Exazerbationen, operationalisiert als moderate oder schwere Exazerbationen sowie schwere Exazerbationen, in Form der jährlichen Exazerbationsraten zu Woche 24 eingeschlossen. Ergänzend wird der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis dargestellt. Für beide Operationalisierungen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Exazerbationen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von FF/UMEC/VI gegenüber FF/VI + UMEC, ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

Morbidität –TDI-SAC

Für das mittels TDI-SAC erhobene COPD-Symptom Dyspnoe wird die mittlere Veränderung des TDI Focal Score zu Woche 24 gegenüber Studienbeginn herangezogen. Für diesen Endpunkt zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von FF/UMEC/VI gegenüber FF/VI + UMEC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – SGRQ

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität werden Responderanalysen des SGRQ für eine Verbesserung ≥ 4 Punkte zu Woche 24 herangezogen. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von FF/UMEC/VI gegenüber FF/VI + UMEC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen – SUEs

In die vorliegende Nutzenbewertung werden diejenigen nicht tödlichen SUEs eingeschlossen, die keine Exazerbationsereignisse umfassen. Es zeigt sich zu Woche 24 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von FF/UMEC/VI gegenüber FF/VI + UMEC. Ein höherer oder geringerer Schaden ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Nebenwirkungen – Abbruch wegen UEs

In die vorliegende Nutzenbewertung werden – entsprechend dem Endpunkt SUEs – UEs, die zum Abbruch der Therapie führten, eingeschlossen, die keine Exazerbationsereignisse umfassen. Es zeigt sich für Abbruch wegen UEs zu Woche 24 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher gibt es für diesen Endpunkt keinen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von FF/UMEC/VI im Vergleich zu FF/VI + UMEC. Ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen – Spezifische UEs

Kardiovaskuläre Ereignisse

Für den Endpunkt kardiovaskuläre Ereignisse liegen keine verwertbaren Daten vor. Es ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von FF/UMEC/VI gegenüber FF/VI + UMEC. Ein höherer oder geringerer Schaden ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Pneumonie

Für den Endpunkt Pneumonie zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen höheren oder

geringeren Schaden von FF/UMEC/VI gegenüber FF/VI + UMEC. Ein höherer oder geringerer Schaden ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von FF/UMEC/VI.

Tabelle 3: FF/UMEC/VI – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erhaltungstherapie bei Erwachsenen mit moderater bis schwerer COPD, die mit einer Kombination aus einem ICS und einem LABA nicht ausreichend eingestellt sind ^b	eine patientenindividuelle Therapieoptimierung nach Maßgabe des Arztes – unter Berücksichtigung der Vortherapie – mit LABA und LAMA und ggf. ICS	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten, für die die Wirkstoffkombination FF/UMEC/VI infrage kommt, mit der vorangegangenen Therapie ihrer COPD nicht ausreichend therapiert werden konnten und weiterhin Symptome (einschließlich Exazerbationen) aufweisen. COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; FF: Fluticasonfuroat; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum; LAMA: langwirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist; UMEC: Umeclidinium; VI: Vilanterol</p>		

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

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens der fixen Kombination aus Fluticasonfuroat (FF), Umeclidinium (UMEC) und Vilanterol (VI) (im Folgenden als FF/UMEC/VI bezeichnet) 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.

Tabelle 4 zeigt die Fragestellung der Nutzenbewertung und die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von FF/UMEC/VI

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Erhaltungstherapie bei Erwachsenen mit moderater bis schwerer COPD, die mit einer Kombination aus einem ICS und einem LABA nicht ausreichend eingestellt sind ^b	eine patientenindividuelle Therapieoptimierung nach Maßgabe des Arztes – unter Berücksichtigung der Vortherapie – mit LABA und LAMA und ggf. ICS
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten, für die die Wirkstoffkombination FF/UMEC/VI infrage kommt, mit der vorangegangenen Therapie ihrer COPD nicht ausreichend therapiert werden konnten und weiterhin Symptome (einschließlich Exazerbationen) aufweisen. COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; FF: Fluticasonfuroat; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum; LAMA: langwirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist; UMEC: Umeclidinium; VI: Vilanterol</p>		

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu FF/UMEC/VI (Stand zum 10.01.2018)
- bibliografische Recherche zu FF/UMEC/VI (letzte Suche am 05.12.2017)
- Suche in Studienregistern zu FF/UMEC/VI (letzte Suche am 04.12.2017)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 05.12.2017)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 04.12.2017)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu FF/UMEC/VI (letzte Suche am 14.03.2018)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle 5 aufgeführte Studie 200812 eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: FF/UMEC/VI vs. FF/VI + UMEC

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
200812	nein	ja	nein

a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
FF: Fluticasonfuroat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UMEC: Umeclidinium; VI: Vilanterol; vs.: versus

Die Studie 200812 ist geeignet, anhand einer Teilpopulation Aussagen zum Zusatznutzen von FF/UMEC/VI abzuleiten. Neben der in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie 200812 berücksichtigt der pU in seiner Bewertung eine weitere RCT (CTT116855, im Folgenden als Studie IMPACT bezeichnet). Diese Studie ist jedoch zur Bewertung des Zusatznutzens von FF/UMEC/VI gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet (siehe unten).

Zusätzlich legt der pU einen indirekten Vergleich auf Basis von RCTs von FF/UMEC/VI mit der weiteren in Deutschland zugelassenen Dreifach-Fixkombination Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium [3] vor. Diesen adjustierten indirekten Vergleich zieht der pU jedoch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens von FF/UMEC/VI heran, sondern stellt ihn lediglich ergänzend dar. Der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich wird für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.5).

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossene Studie 200812.

Studie IMPACT zur Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet

Die vom pU herangezogene Studie IMPACT ist zur Bewertung des Zusatznutzens von FF/UMEC/VI gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. Dies wird im Folgenden begründet.

Studiendesign

Bei der Studie IMPACT [4-10] handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte, 3-armige Studie zum Vergleich von FF/UMEC/VI mit den Zweifachkombinationen FF/VI und UMEC/VI. Es wurden Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 40 Jahren mit bestätigter und symptomatischer COPD und einer Raucheranamnese von mindestens 10 Packungsjahren eingeschlossen. Zudem mussten innerhalb der letzten 12 Monate vor Screening moderate und / oder schwere Exazerbationen dokumentiert worden sein. Darüber hinaus wiesen die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine moderate bis sehr schwere Atemwegsobstruktion (Schweregrade 2 bis 4) nach der Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) [11] auf und hatten mindestens die letzten 3 Monate vor Studieneinschluss eine tägliche COPD-Erhaltungstherapie erhalten.

Die insgesamt 10 367 Patientinnen und Patienten der Studie wurden randomisiert (2:2:1) einer jeweils 1-mal täglichen inhalativen Behandlung mit FF/UMEC/VI (N = 4155), FF/VI (N = 4139) oder UMEC/VI (N = 2073) zugeteilt. Die Dosierung erfolgte entsprechend der jeweiligen Fachinformation [12-14], FF wurde in der Dosierung 100 µg eingesetzt [13]. Im Falle von Exazerbationen oder Pneumonie war eine kurzzeitige Behandlung (≤ 14 Tage) mit systemischen Kortikosteroiden, Antibiotika oder nach Ermessen des Arztes mit weiteren COPD-Medikamenten möglich. Zusätzlich war während des gesamten Behandlungszeitraums mit der Studienmedikation der Einsatz von Salbutamol als Notfallmedikation erlaubt.

Die Studie IMPACT umfasst eine 2-wöchige Run-in-Phase, in der die derzeitige COPD-Erhaltungstherapie beibehalten wurde, sowie eine randomisierte Behandlungsphase von 52 Wochen. Mit Beginn der Behandlungsphase wurden die Patientinnen und Patienten auf die Studienmedikation umgestellt. Nach Behandlungsende folgte eine 7-tägige Nachbeobachtungsphase. Weitere Angaben zu Studien- und Interventionscharakteristika der Studie IMPACT sind in Anhang A dargestellt.

Teilpopulation, die dem Anwendungsgebiet von FF/UMEC/VI entspricht

Der pU betrachtet entsprechend dem Anwendungsgebiet von FF/UMEC/VI ausschließlich die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, deren Erhaltungstherapie vor Studieneinschluss mindestens aus einem ICS und einem LABA (ICS + LABA) bestand. Der pU schließt hierbei die Patientinnen und Patienten aus, die gleichzeitig auch mit einem langwirksamen Muskarinrezeptor-Antagonisten (LAMA) behandelt wurden. Da der FF/VI-Arm nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht, betrachtet der pU ausschließlich vom Anwendungsgebiet umfasste Patientinnen und Patienten aus dem FF/UMEC/VI-Arm und dem UMEC/VI-Arm. Diese vom pU als „ITT-ICS+LABA-Population“ bezeichnete Teilpopulation der Studie IMPACT umfasst 1220 Patientinnen und Patienten im FF/UMEC/VI-Arm und 576 Patientinnen und Patienten im UMEC/VI-Arm. Darunter befinden sich auch etwa 10 % Patientinnen und Patienten, die zusätzlich zu ICS + LABA ein Xanthin und / oder einen Phosphodiesterase-Inhibitor erhalten haben. Da dieser Anteil aber nur gering ist, ist insgesamt die Definition der Teilpopulation des pU für die vorliegende Nutzenbewertung akzeptabel.

Unzureichende Therapie im Vergleichsarm UMEC/VI

Im Mittel wiesen die Patientinnen und Patienten der vom Anwendungsgebiet umfassten Teilpopulation zu Studieneinschluss mit einem COPD-Assessment-Test(CAT)-Score von etwa 20,0 eine ausgeprägte Symptomlast auf [11]. Weiterhin waren im Jahr vor Studieneinschluss innerhalb der betrachteten Teilpopulation bei etwa 73 % der Patientinnen und Patienten ≥ 2 moderate Exazerbationen oder ≥ 1 schwere Exazerbation aufgetreten (siehe auch Anhang B, Tabelle 23). Gemäß der Einteilung nach GOLD handelt es sich somit überwiegend um Patientinnen und Patienten der Gruppe D [11]. 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 Gabe von ICS unzureichenden Therapie. Dieses abrupte Absetzen von ICS kann wiederum Exazerbationen begünstigen [15,16] und wurde auch in Bezug auf die Studie IMPACT diskutiert [17]. Damit ist insgesamt infrage gestellt, ob die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm UMEC/VI der Studie IMPACT adäquat behandelt worden sind.

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 Therapieoptimierung unter Berücksichtigung der (unzureichenden) Vortherapie erfolgt. Im konkreten Fall deuten, wie oben beschrieben, 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.

Weiterhin ist zumindest unklar, ob im Vergleichsarm UMEC/VI der Studie IMPACT mit der Festlegung der Therapie auf bestimmte Wirkstoffe aus 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.

Die Ergebnisse der Studie IMPACT werden ergänzend in Anhang C dargestellt.

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie 200812 zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: FF/UMEC/VI vs. FF/VI + UMEC

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
200812	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (≥ 40 Jahre) mit bestätigter COPD: <ul style="list-style-type: none"> ▪ FEV₁/FVC < 0,70 (post-Salbutamol) zu Screening ▪ post-Bronchodilatator FEV₁ < 50 % Soll zu Screening und ≥ 1 dokumentierte moderate^b oder schwere^c Exazerbation innerhalb der letzten 12 Monate vor Screening <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ post-Bronchodilatator FEV₁ ≥ 50 % bis < 80 % Soll zu Screening und ≥ 2 dokumentierte moderate^b Exazerbationen oder ≥ 1 dokumentierte schwere^c Exazerbation innerhalb der letzten 12 Monate vor Screening ▪ tägliche COPD-Erhaltungstherapie ≥ 3 Monate ▪ CAT-Score ≥ 10 ▪ aktive oder ehemalige^d Raucher mit ≥ 10 Packungsjahren 	Gesamtpopulation: FF/UMEC/VI + Placebo (N = 527) FF/VI + UMEC (N = 528) davon relevante Teilpopulation ^e : FF/UMEC/VI + Placebo (n = 147) FF/VI + UMEC (n = 142)	Run-in ^f : 2 Wochen Behandlung: 24 Wochen Nachbeobachtung: 1 Woche	126 Zentren in Argentinien, Australien, Deutschland, Frankreich, Italien, Japan, Mexiko, Polen, Rumänien, Russland, Spanien, Südkorea 06/2016–05/2017	primär: Änderung des FEV ₁ -Talspiegels zu Woche 24 sekundär: Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: FF/UMEC/VI vs. FF/VI + UMEC (Fortsetzung)

a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.

b: Gemäß Studienprotokoll liegt eine moderate Exazerbation vor, wenn die Verschlechterung der COPD-Symptomatik eine Behandlung mit oralen / systemischen Kortikosteroiden und / oder Antibiotika erfordert.

c: Gemäß Studienprotokoll liegt eine schwere Exazerbation vor, wenn die Verschlechterung der COPD-Symptomatik eine Hospitalisierung erfordert.

d: Als ehemalige Raucher wurden Patientinnen und Patienten eingestuft, die ≥ 6 Monate vor Screening nicht mehr geraucht hatten.

e: Vorbehandlung mit ICS + LABA

f: Die Patientinnen und Patienten erhielten ihre bestehende COPD Medikation bis zur Randomisierung. Mit Beginn der Studienmedikation wurde diese abgesetzt. Zusätzlich war für die gesamte Studiendauer der Einsatz von Salbutamol als Notfallmedikation möglich.

CAT: COPD Assessment Test; COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; FEV₁: expiratorische Einsekundenkapazität; FF: Fluticasonfuroat; FVC: forcierte Vitalkapazität; ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; UMEC: Umeclidinium; vs.: versus; VI: Vilanterol

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: FF/UMEC/VI vs. FF/VI + UMEC

Studie	Intervention	Vergleich
200812	FF/UMEC/VI 100 µg/62,5 µg/25 µg 1-mal täglich morgens + Placebo 1-mal täglich morgens	FF/VI 100 µg/25 µg 1-mal täglich morgens + UMEC 62,5 µg 1-mal täglich morgens
<p><u>Notfallmedikation:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Salbutamol^a <p><u>Vorbehandlung:</u></p> <p>erlaubt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ICS, LABA, LAMA, SABA, SAMA ▪ Xanthine ▪ Sauerstoff ▪ Mukolytika ▪ PDE-4-Inhibitoren ▪ Leukotrienrezeptor-Antagonisten ▪ systemische Kortikosteroide, Depot-Kortikosteroide ▪ Antiinfektiva ▪ Nedocromil oder Cromoglicinsäure ▪ andere COPD-Medikation <p>nicht erlaubt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ kontinuierliche Langzeitbehandlung mit Antibiotika ≥ 30 Tage vor Screening ▪ systemische, orale und parenterale Kortikosteroide ≥ 30 Tage vor Screening ▪ jede andere Studienmedikation ≥ 30 Tage oder 5 Halbwertszeiten vor Screening <p><u>Erlaubte Begleitbehandlung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ orale oder injizierbare Kortikosteroide ≤ 14 Tage zur Kurzzeitbehandlung von COPD-Exazerbationen oder Pneumonie ▪ Antibiotika ≤ 14 Tage zur Kurzzeitbehandlung von COPD-Exazerbationen oder Pneumonie sowie bei akuten Infektionen ▪ jegliche COPD-Medikamente ≤ 14 Tage zur Kurzzeitbehandlung von moderaten / schweren Exazerbationen oder Pneumonie, wenn medizinisch notwendig ▪ Mukolytika (z. B. Acetylcystein) ▪ Langzeittherapie mit Sauerstoff ≤ 3 l/min Flussrate ▪ Impfungen (z. B. Influenza, Pneumonie, Herpes Zoster) ▪ systemische und ophthalmologische Betablocker (mit Vorsicht anwenden) ▪ Behandlung zur Raucherentwöhnung ▪ hustenstillende Medikamente ▪ positiver Atemwegsdruck bei Schlafapnoe 		
<p>a: keine Anwendung ≥ 4 Stunden vor der Spirometrie COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; FF: Fluticasonfuroat; ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum; LAMA: langwirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist; PDE-4: Phosphodiesterase-4; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SABA: kurz wirksames Beta-2-Sympathomimetikum; SAMA: kurz wirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist; UMEC: Umeclidinium; vs.: versus; VI: Vilanterol</p>		

Studiendesign

Die Studie 200812 ist eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Nichtunterlegenheitsstudie zum Vergleich der fixen Dreifachkombination FF/UMEC/VI mit der freien Dreifachkombination aus FF/VI und UMEC (im Folgenden FF/VI + UMEC). Es sollten Patientinnen und Patienten im Alter von mindestens 40 Jahren mit bestätigter COPD der spirometrischen Schweregrade GOLD 2 bis 4 (moderat bis sehr schwer) eingeschlossen werden, die mindestens die letzten 3 Monate vor Screening eine tägliche COPD-Erhaltungstherapie erhalten hatten. Darüber hinaus mussten die Patientinnen und Patienten eine Raucheranamnese von mindestens 10 Packungsjahren aufweisen sowie hinsichtlich der Symptomlast einen CAT-Score ≥ 10 . Weiteres Einschlusskriterium der Studie waren dokumentierte moderate oder schwere Exazerbationen innerhalb der letzten 12 Monate vor Studieneinschluss. Gemäß Studienprotokoll war eine moderate Exazerbation definiert als Verschlechterung der COPD-Symptomatik, die eine Behandlung mit oralen / systemischen Kortikosteroiden und / oder Antibiotika erfordert. Bei einer schweren Exazerbation führte die Verschlechterung der COPD-Symptomatik zu einer Hospitalisierung.

Die insgesamt 1055 Patientinnen und Patienten der Studie wurden randomisiert im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit der fixen (N = 527) oder der freien (N = 528) Kombination aus FF, UMEC und VI zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Anzahl langwirksamer Bronchodilatoren während der Run-in-Phase (0; 1; 2).

Die Gabe der Studienmedikation erfolgte in beiden Armen gemäß Fachinformation jeweils 1-mal täglich inhalativ [12,13,18]. FF wurde in der zugelassenen Dosierung 100 µg eingesetzt [13]. Die Dosierung der Einzelsubstanzen war in beiden Studienarmen identisch. Um die Verblindung aufrecht zu erhalten, erfolgte im Studienarm mit der fixen Dreifachkombination FF/UMEC/VI zusätzlich eine 1-mal tägliche inhalative Gabe von Placebo. Im Falle von Exazerbationen oder Pneumonie war eine kurzzeitige Behandlung (≤ 14 Tage) mit systemischen Kortikosteroiden, Antibiotika oder nach Ermessen des Arztes mit weiteren COPD-Medikamenten möglich. Zudem war im gesamten Behandlungszeitraum der Einsatz von Salbutamol als Notfallmedikation erlaubt.

Die Studie 200812 umfasst eine 2-wöchige Run-in-Phase, in der die COPD-Erhaltungstherapie vor Studieneinschluss beibehalten wurde, sowie eine randomisierte Behandlungsphase von 24 Wochen. Mit Beginn der Behandlungsphase wurden die Patientinnen und Patienten auf die Studienmedikation umgestellt. Nach geplanter sowie vorzeitiger Beendigung der Therapie wurden die Patientinnen und Patienten 7 Tage nachbeobachtet (Nachbeobachtungsphase).

Primärer 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 (UEs).

Relevante Teilpopulation

In die Studie 200812 wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die seit mindestens 3 Monaten eine tägliche COPD-Erhaltungstherapie erhielten. FF/UMEC/VI ist indiziert zur Erhaltungstherapie bei Erwachsenen mit moderater bis schwerer COPD, die mit einer Kombination aus ICS + LABA nicht ausreichend eingestellt sind [12]. Die Vortherapie der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten in der Studie 200812 ist damit nicht auf die von der Zulassung von FF/UMEC/VI umfasste Erhaltungstherapie mit ICS und LABA beschränkt. Aus diesem Grund werden in der vorliegenden Nutzenbewertung analog zum Vorgehen des pU ausschließlich Patientinnen und Patienten betrachtet, deren Erhaltungstherapie vor Studieneinschluss mindestens aus einem ICS und einem LABA bestand. Weiterhin werden nur die Patientinnen und Patienten herangezogen, deren Erhaltungstherapie keine LAMA umfasste. Diese vom pU als „ITT-ICS+LABA-Population“ bezeichnete Teilpopulation der Studie 200812 umfasst 147 Patientinnen und Patienten im FF/UMEC/VI-Arm und 142 Patientinnen und Patienten im FF/VI + UMEC-Arm.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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 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.

Patientencharakteristika

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: FF/UMEC/VI vs. FF/VI + UMEC

Studie Charakteristika Kategorie	FF/UMEC/VI	FF/VI + UMEC
200812	N ^a = 147	N ^a = 142
Alter [Jahre], MW (SD)	65 (8)	63 (10)
Geschlecht [w / m], %	34 / 66	33 / 67
Dauer der COPD [Jahre], MW (SD)	k. A.	k. A.
Raucherstatus [Raucher / Exraucher], %	36 / 64	37 / 63
Rauchen [Packungsjahre], MW (SD)	39,8 (23,8)	42,4 (29,2)
COPD-Schweregrad [nach GOLD], n (%)		
Grad 1 (mild; FEV ₁ ≥ 80 % Soll)	0 (0)	0 (0)
Grad 2 (moderat; FEV ₁ ≥ 50 % bis < 80 % Soll)	53 (36)	61 (43)
Grad 3 (schwer; FEV ₁ ≥ 30 % bis < 50 % Soll)	66 (45)	55 (39)
Grad 4 (sehr schwer; FEV ₁ < 30 % Soll)	26 (18)	20 (14)
unbekannt	2 (1)	6 (4)
Exazerbationen ^b , n (%)		
< 2 moderate und keine schwere Exazerbation	57 (39)	49 (35)
≥ 2 moderate oder ≥ 1 schwere Exazerbation	90 (61)	93 (65)
CAT-Score, MW (SD)	20,1 (5,8)	19,4 (5,1)
BMI [kg/m ²], MW (SD)	27,0 (4,6)	27,1 (5,1)
Therapieabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
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; FEV ₁ : 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		

Die Patientencharakteristika waren zwischen den Behandlungsarmen der Studie 200812 hinreichend ausbalanciert.

Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel etwa 64 Jahre alt und mehrheitlich männlich. Es handelte sich überwiegend um Exraucher, die Anzahl der Packungsjahre war im Interventionsarm geringfügig niedriger als im Vergleichsarm.

Der COPD-Schweregrad nach GOLD umfasste in beiden Studienarmen überwiegend die Schweregrade 2 und 3 mit nur geringfügigen Unterschieden zwischen den Studienarmen und den Schweregraden.

Im Jahr vor Studieneinschluss waren bei allen Patientinnen und Patienten Exazerbationen aufgetreten, ca. 60 % der Patientinnen und Patienten hatten ≥ 2 moderate Exazerbationen bzw. ≥ 1 schwere Exazerbation.

Angaben zu Therapie- und Studienabbrüchen liegen für die relevante Teilpopulation nicht vor.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 9 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 9: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: FF/UMEC/VI vs. FF/VI + UMEC

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
200812	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

FF: Fluticasonfuroat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UMEC: Umeclidinium; vs.: versus; VI: Vilanterol

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie 200812 als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3):

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - Exazerbationen
 - Symptomatik, erfasst über den Transition Dyspnea Index – Self-administered computerized (TDI-SAC)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gemessen über den St. George`s Respiratory Questionnaire (SGRQ)

- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - Abbruch wegen UEs
 - kardiovaskuläre Ereignisse
 - Pneumonie
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

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

Tabelle 10 zeigt, für welche Endpunkte Daten für die relevante Teilpopulation in der eingeschlossenen Studie zur Verfügung stehen.

Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: FF/UMEC/VI vs. FF/VI + UMEC

Studie	Endpunkte							
	Gesamtmortalität	Exazerbationen	TDI Focal Score	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ)	SUEs ^a	Abbruch wegen UEs	Kardiovaskuläre Ereignisse ^b	Pneumonie (PT)
200812	ja ^c	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^d	ja
a: Es liegen nur getrennte Auswertungen zu tödlichen und nicht tödlichen SUEs vor. Als SUEs werden die nicht tödlichen SUEs herangezogen, die unter Therapie aufgetreten sind. b: Gruppe aus folgenden SMQs (kodiert nach MedDRA-Version 20.0): 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) c: erfasst über die Erhebung von UEs d: Operationalisierung umfasst verschiedene SMQs; es ist unklar, ob alle aufgetretenen Ereignisse patientenrelevant sind. FF: Fluticasonfuroat; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SGRQ: St. George`s Respiratory Questionnaire; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TDI: Transition Dyspnea Index; UE: unerwünschtes Ereignis; UMEC: Umeclidinium; vs.: versus; VI: Vilanterol								

2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 11 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene RCT, direkter Vergleich: FF/UMEC/VI vs. FF/VI + UMEC

Studie	Studienebene	Endpunkte							
		Gesamtmortalität	Exazerbationen	TDI Focal Score	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ)	SUEs ^a	Abbruch wegen UEs	Kardiovaskuläre Ereignisse	Pneumonie (PT)
200812	N	N ^b	N	N	N	N	N	- ^c	N
a: Es liegen nur getrennte Auswertungen zu tödlichen und nicht tödlichen SUEs vor. Als SUEs werden die nicht tödlichen SUEs herangezogen, die unter Therapie aufgetreten sind. b: erfasst über die Erhebung von UEs c: Operationalisierung umfasst verschiedene SMQs; es ist unklar, ob alle aufgetretenen Ereignisse patientenrelevant sind. FF: Fluticasonfuroat; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TDI: Transition Dyspnea Index; UE: unerwünschtes Ereignis; UMEC: Umeclidinium; vs.: versus; VI: Vilanterol									

Das Verzerrungspotenzial wird für alle relevanten Endpunkte als niedrig eingestuft. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 12, Tabelle 13 und Tabelle 14 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von FF/UMEC/VI mit FF/VI + UMEC bei Erwachsenen mit moderater bis schwerer COPD, die mit einer Kombination aus einem ICS und einem LABA nicht ausreichend eingestellt sind, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: FF/UMEC/VI vs. FF/VI + UMEC

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	FF/UMEC/VI		FF/VI + UMEC		FF/UMEC/VI vs. FF/VI + UMEC
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
200812					
Mortalität					
Gesamtmortalität ^a	147	1 (0,7)	142	0 (0)	2,90 [0,12; 70,57] ^b ; 0,515 ^c
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
SGRQ-Responder ^d	147	81 (55)	142	80 (56)	0,98 [0,80; 1,20] ^b ; 0,860 ^c
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt) ^e	147	63 (42,9)	142	55 (38,7)	-
SUEs (nicht tödlich) ^f	147	5 (3,4)	142	4 (2,8)	1,21 [0,33; 4,41]; 0,831 ^c
Abbruch wegen UEs (ohne Exazerbationen)	147	2 (1,4)	142	0 (0)	4,83 [0,23; 99,76]; 0,211 ^c
kardiovaskuläre Ereignisse			keine verwertbaren Daten		
Pneumonie	147	2 (1,4)	142	1 (0,7)	1,93 [0,18; 21,07]; 0,683 ^c
<p>a: erfasst über die Erhebung von UEs b: eigene Berechnung von Effekt (im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm mit Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen) und KI (asymptotisch) c: unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [19]) d: Als Responder wurden Patientinnen und Patienten mit einem SGRQ-Gesamtwert von 4 Einheiten unter dem Anfangswert oder niedriger definiert. Eine Reduktion des SGRQ-Gesamtwertes zeigt eine Verbesserung der Lebensqualität an. e: unter Therapie f: unter Therapie ohne Exazerbationsereignisse FF: Fluticasonfuroat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; UMEC: Umeclidinium; vs.: versus; VI: Vilanterol</p>					

Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidity: Exazerbationen) – RCT, direkter Vergleich:
FF/UMEC/VI vs. FF/VI + UMEC

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	FF/UMEC/VI		FF/VI + UMEC		FF/UMEC/VI vs. FF/VI + UMEC
	N	Jährliche Exazerbationsrate [95 %-KI]	N	Jährliche Exazerbationsrate [95 %-KI]	Rate Ratio [95 %-KI]; p-Wert ^a
200812					
Morbidity					
Jährliche Exazerbationsrate					
moderate oder schwere Exazerbationen	145	0,40 [k. A.]	136	0,47 [k. A.]	0,85 [0,52; 1,40]; 0,529
schwere Exazerbationen	145	0,0 [k. A.]	136	0,0 [k. A.]	0,31 [0,03; 3,76]; 0,357
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Exazerbationen (ergänzend dargestellt)					
moderate oder schwere Exazerbationen	147	29 (20)	142	27 (19)	1,04 [0,65; 1,66]; 0,900 ^b
schwere Exazerbationen	147	1 (< 1)	142	2 (1)	0,48 [0,04; 5,27]; 0,600 ^b
a: Negativ-Binomial-Model adjustiert nach Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme, geografische Region und FEV ₁ % Soll an Tag 1					
b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [19])					
FEV ₁ : expiratorische Einsekundenkapazität; FF: Fluticasonfuroat; k. A.: keine Angabe;					
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko;					
UMEC: Umeclidinium; vs.: versus; VI: Vilanterol					

Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidity: TDI) – RCT, direkter Vergleich: FF/UMEC/VI vs. FF/VI + UMEC

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	FF/UMEC/VI			FF/VI + UMEC			FF/UMEC/VI vs. FF/VI + UMEC
	N ^a	Werte Studien- beginn ^b MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn ^b MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert
200812							
Morbidity							
TDI Focal Score ^c	140	6,3 (1,86)	3,05 (3,09)	136	6,5 (1,78)	3,15 (3,00)	-0,11 [-0,83; 0,62]; 0,771 ^d
<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effekts berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren. b: als BDI bezeichnet c: in der Studie wurde der TDI-SAC eingesetzt d: eigene Berechnung: t-Test BDI: Baseline Dyspnea Index; FF: Fluticasonfuroat; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TDI-SAC: Transition Dyspnea Index – Self-administered computerized; UMEC: Umeclidinium; vs.: versus; VI: Vilanterol</p>							

Auf Basis der verfügbaren Daten können für alle Endpunkte maximal Hinweise, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Die Einschätzung des Zusatznutzens auf Endpunktebene weicht von der Einschätzung des pU ab. Der pU leitet den Zusatznutzen auf Endpunktebene auf Basis der Daten der Studie IMPACT ab, die für die vorliegende Nutzenbewertung jedoch als nicht relevant eingeschätzt wird (siehe Abschnitt 2.3.1). Die Studie 200812 zeigt aus seiner Sicht die Nichtunterlegenheit der fixen Dreifachkombination FF/UMEC/VI gegenüber der freien Dreifachkombination FF/VI + UMEC, da sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zeigen.

Mortality

Gesamtmortality

In der Studie 200812 wurden Todesfälle über die Erhebung von unerwünschten Ereignissen erfasst. Bis Woche 24 ist 1 Todesfall aufgetreten. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von FF/UMEC/VI gegenüber FF/VI + UMEC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidity

Exacerbationen

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden jeweils unter Studienmedikation aufgetretene Exazerbationen, operationalisiert als moderate oder schwere Exazerbationen sowie schwere Exazerbationen, in Form der jährlichen Exazerbationsraten zu Woche 24 eingeschlossen.

Ergänzend wird der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis dargestellt. Für beide Operationalisierungen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Exazerbationen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von FF/UMEC/VI gegenüber FF/VI + UMEC, ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

TDI-SAC

Für das mittels TDI-SAC erhobene COPD-Symptom Dyspnoe wird die mittlere Veränderung des TDI Focal Score zu Woche 24 gegenüber Studienbeginn herangezogen. Die Ergebnisse der vom pU zur Ableitung des Zusatznutzens vorgelegten Responderanalysen werden ergänzend in Anhang D dargestellt. Für diesen Endpunkt zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von FF/UMEC/VI gegenüber FF/VI + UMEC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SGRQ

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität werden Responderanalysen des SGRQ für eine Verbesserung ≥ 4 Punkte zu Woche 24 herangezogen. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von FF/UMEC/VI gegenüber FF/VI + UMEC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs

Für SUEs liegen für die relevante Teilpopulation keine Auswertungen vor, die sowohl tödliche als auch nicht tödliche SUEs umfassen. Daher werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die nicht tödlichen SUEs betrachtet – tödliche SUEs werden unter Gesamtmortalität erfasst. Zudem werden diejenigen SUEs eingeschlossen, die keine Exazerbationsereignisse umfassen. Exazerbationen werden in der vorliegenden Nutzenbewertung als separater Morbiditätsendpunkt herangezogen. Es zeigt sich zu Woche 24 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von FF/UMEC/VI gegenüber FF/VI + UMEC. Ein höherer oder geringerer Schaden ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

In die vorliegende Nutzenbewertung werden – entsprechend dem Endpunkt SUEs – UEs, die zum Abbruch der Therapie führten, eingeschlossen, die keine Exazerbationsereignisse umfassen. Es zeigt sich für den Endpunkt Abbruch wegen UEs kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher gibt es für diesen Endpunkt keinen

Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von FF/UMEC/VI im Vergleich zu FF/VI + UMEC. Ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Spezifische UEs

Kardiovaskuläre Ereignisse

Für den Endpunkt kardiovaskuläre Ereignisse liegen keine verwertbaren Daten vor. Zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3. Es ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von FF/UMEC/VI gegenüber FF/VI + UMEC. Ein höherer oder geringerer Schaden ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Pneumonie

Für den Endpunkt Pneumonie zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von FF/UMEC/VI gegenüber FF/VI + UMEC. Ein höherer oder geringerer Schaden ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der Nutzenbewertung werden folgende Effektmodifikatoren betrachtet (siehe auch Abschnitt 2.7.2.4.3):

- Alter (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (weiblich / männlich)
- Region (Europa / Rest der Welt)
- Exazerbationshistorie in den letzten 12 Monaten vor Screening (< 2 moderate und keine schwere Exazerbation / ≥ 2 moderate oder ≥ 1 schwere Exazerbation)
- FEV₁ zu Screening (< 50 % / ≥ 50 %)
- Raucherstatus (Raucher / Exraucher)

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.

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.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert

< 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Insgesamt wurden für die betrachteten Subgruppenmerkmale keine relevanten Effektmodifikationen beobachtet. Dies stimmt insofern mit dem Vorgehen des pU überein, als dieser auf Basis der von ihm betrachteten Subgruppenmerkmale ebenfalls keine relevanten Effektmodifikationen beobachtet.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [20].

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

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4.3 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: FF/UMEC/VI vs. FF/VI + UMEC

Endpunktkategorie Endpunkt	FF/UMEC/VI vs. FF/VI + UMEC Ereignisanteil (%) bzw. MD bzw. jährliche Rate Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamt mortalität ^c	0,7 % vs. 0 % RR: 2,90 [0,12; 70,57]; p = 0,515	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
moderate oder schwere Exazerbationen (jährliche Rate)	0,40 vs. 0,47 Rate Ratio: 0,85 [0,52; 1,40]; p = 0,529	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
schwere Exazerbationen (jährliche Rate)	0,0 vs. 0,0 Rate Ratio: 0,31 [0,03; 3,76]; p = 0,357	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
TDI Focal Score ^d	3,05 vs. 3,15 MD: -0,11 [-0,83; 0,62]; p = 0,771	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
SGRQ-Responder ^e	55 % vs. 56 % RR: 0,98 [0,80; 1,20]; p = 0,860	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs (nicht tödlich) ^f	3,4 % vs. 2,8 % RR: 1,21 [0,33; 4,41]; p = 0,831	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs (ohne Exazerbationen)	1,4 % vs. 0 % RR: 4,83 [0,23; 99,76]; p = 0,211	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
kardiovaskuläre Ereignisse	keine verwertbaren Daten	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Pneumonie	1,4 % vs. 0,7 % RR: 1,93 [0,18; 21,07]; p = 0,683	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c: erfasst über die Erhebung von UEs d: In der Studie wurde die TDI-SAC-Version eingesetzt. e: Als Responder wurden Patientinnen und Patienten mit einem SGRQ-Gesamtwert von 4 Einheiten unter dem Anfangswert oder niedriger definiert. Eine Reduktion des SGRQ-Gesamtwertes zeigt eine Verbesserung der Lebensqualität an. f: Es liegen nur getrennte Auswertungen zu tödlichen und nicht tödlichen SUEs vor. Als SUEs werden die nicht tödlichen SUEs herangezogen, die unter Therapie aufgetreten sind.</p> <p>FF: Fluticasonfuroat; KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; RR: relatives Risiko; SGRQ: St. George`s Respiratory Questionnaire; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TDI: Transition Dyspnea Index; UE: unerwünschtes Ereignis; UMEC: Umeclidinium; VI: Vilanterol; vs.: versus</p>		

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 16 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von FF/UMEC/VI im Vergleich zu FF/VI + UMEC

Positive Effekte	Negative Effekte
-	-
FF: Fluticasonfuroat; UMEC: Umeclidinium; VI: Vilanterol	

In der Gesamtschau ergeben sich weder positive noch negative Effekte für FF/UMEC/VI im Vergleich zu FF/VI + UMEC.

Zusammenfassend ist für Erwachsene mit moderater bis schwerer COPD, die mit einer Kombination aus einem ICS und einem LABA nicht ausreichend eingestellt sind und die trotz ihrer bestehenden Behandlung weiterhin Symptome (einschließlich Exazerbationen) aufweisen, der Zusatznutzen von FF/UMEC/VI gegenüber FF/VI + UMEC nicht belegt.

Tabelle 17 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von FF/UMEC/VI im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 17: FF/UMEC/VI – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erhaltungstherapie bei Erwachsenen mit moderater bis schwerer COPD, die mit einer Kombination aus einem ICS und einem LABA nicht ausreichend eingestellt sind ^b	eine patientenindividuelle Therapieoptimierung nach Maßgabe des Arztes – unter Berücksichtigung der Vortherapie – mit LABA und LAMA und ggf. ICS	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten, für die die Wirkstoffkombination FF/UMEC/VI infrage kommt, mit der vorangegangenen Therapie ihrer COPD nicht ausreichend therapiert werden konnten und weiterhin Symptome (einschließlich Exazerbationen) aufweisen. COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; FF: Fluticasonfuroat; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum; LAMA: langwirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist; UMEC: Umeclidinium; VI: Vilanterol		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis der Ergebnisse der Studien 200812 und IMPACT einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

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

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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: 19.

GlaxoSmithKline. Comparative study of fluticasone furoate (FF)/umeclidinium bromide (UMEC)/ vilanterol (VI) closed therapy versus FF/VI plus UMEC open therapy in subjects with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 31.01.2018 [Zugriff: 19.03.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02729051>.

GlaxoSmithKline. A phase IIIb, 24-week randomised, double-blind study to compare 'closed' triple therapy (FF/UMEC/VI) with 'open' triple therapy (FF/VI + UMEC), in subjects with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [online]. In: *EU Clinical Trials Register*. [Zugriff: 19.03.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005212-14.

GlaxoSmithKline. A phase IIIb, 24-week randomized, double-blind study to compare 'closed' triple therapy (FF/UMEC/VI) with 'open' triple therapy (FF/VI+UMEC), in subjects with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): study 200812; protocol amendment 3 [unveröffentlicht]. 2016.

GlaxoSmithKline. A phase IIIb, 24-week randomised, double-blind study to compare 'closed' triple therapy (FF/UMEC/VI) with 'open' triple therapy (FF/VI + UMEC), in subjects with chronic obstructive pulmonary disease (COPD); study 200812; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

GlaxoSmithKline. A phase IIIb, 24-week randomised, double-blind study to compare 'closed' triple therapy (FF/UMEC/VI) with 'open' triple therapy (FF/VI + UMEC), in subjects with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): study 200812; reporting and analysis plan [unveröffentlicht]. 2017.

GlaxoSmithKline. A phase IIIb, 24-week randomized, double-blind study to compare 'closed' triple therapy (FF/UMEC/VI) with 'open triple' therapy (FF/VI+UMEC), in subjects with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): study 200812; clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

Der pU benennt für Erwachsene mit moderater bis schwerer COPD, die mit einer Kombinationstherapie aus ICS + LABA nicht ausreichend eingestellt sind, folgende zweckmäßige Vergleichstherapie:

Für Patientinnen und 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.

Damit folgt er der Festlegung des G-BA.

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

Sofern nicht anders angegeben, beziehen sich die folgenden Kommentare ausschließlich auf die Ausführungen des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs.

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

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

Die Fragestellung des pU ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von FF/UMEC/VI als Erhaltungstherapie bei Erwachsenen mit moderater bis schwerer COPD, die mit einer Kombination aus einem ICS und einem LABA nicht ausreichend eingestellt sind, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung soll anhand patientenrelevanter Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen auf Basis von RCTs mit einer Behandlungsdauer von mindestens 24 Wochen erfolgen.

Die Fragestellung sowie die Ein- und Ausschlusskriterien des pU sind adäquat.

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

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

Verzerrungsaspekte

Die Methodik des pU zur Bewertung von Verzerrungsaspekten befindet sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCTs. Er bezieht sich für die Analyse des Verzerrungspotenzials auf die vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. Dieser Methodik wird gefolgt.

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

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

Studiendesign

Der pU gibt an, das Studiendesign der eingeschlossenen RCT gemäß den Kriterien des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) Statements (Items 2b bis 14 inklusive Patientenflussdiagramm) zu beschreiben. Dieses Vorgehen ist sachgerecht.

Patientencharakteristika

Der pU charakterisiert die Patientenpopulationen der von ihm eingeschlossenen Studien 200812 und IMPACT gemäß folgender Kriterien: Alter, Geschlecht, Region, COPD-Schweregrad (nach GOLD) und COPD-Exazerbationen in den letzten 12 Monaten vor Screening. Zusätzlich beschreibt der pU in Modul 3 A (Abschnitt 3.1.2) die eingesetzte Begleitmedikation, die nicht zur Behandlung von Exazerbationen eingesetzt wurde. Für weitere Patientencharakteristika verweist der pU auf die Studienberichte. Die Auswahl der Patientencharakteristika begründet er nicht.

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.

Endpunkte

Der pU beschreibt in Modul 4 A Abschnitt 4.2.5.2.3 die von ihm betrachteten Endpunkte und äußert sich zu deren Patientenrelevanz. Zusätzlich führt er auch weitere in den Studien 200812 und IMPACT erhobene Endpunkte auf und begründet, warum er diese nicht in seine Bewertung einschließt.

Die abschließende Auswahl der Endpunkte für die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt unter Berücksichtigung von Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung. Sie wird in Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt.

Statistische Methodik (Metaanalysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Metaanalysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers. Im Folgenden wird nur die für die Nutzenbewertung relevante statistische Methodik kommentiert.

Statistische Methodik und Effektmaße

Der pU präsentiert zur Auswertung der relevanten Teilpopulation in der herangezogenen Studie 200812 für dichotome Endpunkte die Effektmaße relatives Risiko (RR) und Risikodifferenz basierend auf den Anteilen von Patientinnen und Patienten mit Ereignis. Für COPD-Exazerbationen berechnet der pU darüber hinaus Odds Ratios (OR) basierend auf einem adjustierten logistischen Regressionsmodell. Für Responderanalysen basierend auf Score-Werten (TDI-SAC, SGRQ) stellt der pU OR mittels adjustierter logistischer Regressionsmodelle auf Basis von Generalized Linear Mixed Models mit logistischer Link Funktion dar. Für die Nutzenbewertung wurde das RR herangezogen. Zur Auswertung jährlicher Exazerbationsraten (Effektmaß Rate Ratio) zieht der pU ein adjustiertes Negativ-Binomial-Modell heran. Für Ereigniszeitanalysen (Zeit bis zur 1. Exazerbation) verwendet der pU adjustierte Cox-Proportional-Hazards-Modelle mit Effektmaß Hazard Ratio (HR). Dieses Vorgehen ist adäquat.

Metaanalysen

Da nur 1 relevante Studie für die Nutzenbewertung herangezogen wird, wird auf die Bewertung der vom pU beschriebenen Methodik von Metaanalysen verzichtet.

Sensitivitätsanalysen

Für den ergänzend dargestellten Endpunkt TDI-Responder (siehe Anhang D, Tabelle 28) führt der pU auf Studienebene Sensitivitätsanalysen für verschiedene Werte des Responsekriteriums (Minimal-important-Difference[MID]-Werte von 1, 1,5 und 2,5) durch. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Das Dossier enthält in Modul 4 A in den Abschnitten 4.2.5.5 und 4.3.1.3.2 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d. h. zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppe, eingesetzt wurde. Der pU gibt an, Subgruppen mittels Interaktionstests mit Signifikanzniveau 0,05 zu bewerten. Der Methodik wird weitestgehend gefolgt.

Gemäß den Angaben des pU wurden Subgruppenanalysen analog zu den Hauptauswertungen für den jeweiligen Endpunkt durchgeführt. Bei Verwendung eines statistischen Modells mit Kovariablen wurde das gleiche Modell mit den gleichen Kovariablen auch für die Subgruppenanalysen angewandt und ein Interaktionsterm der Behandlungsgruppe mit der

untersuchten Subgruppe hinzugefügt. Für den Interaktionstest auf eine mögliche Effektmodifikation wurde der p-Wert des Interaktionsterms der Behandlungsgruppe mit der untersuchten Subgruppe im verwendeten statistischen Modell herangezogen.

Bei dichotomen Endpunkten, die ohne Verwendung eines statistischen Modells ausgewertet wurden, hat der pU den p-Wert für den Interaktionsterm mithilfe eines einfachen logistischen Regressionsmodells mit den Kovariablen Behandlungsgruppe, untersuchte Subgruppe und Interaktionsterm der Behandlungsgruppe mit der Subgruppe berechnet.

Da sich die vorgelegten Berechnungen des pU auf das Effektmaß OR beziehen, wird zur Überprüfung der Ergebnisse ein Test auf aggregierter Ebene unter Verwendung des RR durchgeführt (Q-Test), wenn der entsprechende vom pU vorgelegte Interaktionstest signifikant ist bzw. die Signifikanzschwelle von 0,05 nicht wesentlich überschreitet und das RR in mindestens einer der Subgruppen einen signifikanten Effekt zeigt. Es ergaben sich – in Übereinstimmung mit den Ergebnissen des pU – keine relevanten Subgruppeneffekte.

Indirekte Vergleiche

Der in Modul 4 A vorgelegte indirekte Vergleich ist für die Nutzenbewertung nicht relevant (siehe Abschnitt 2.7.2.5). Daher wird die zugehörige Methodik nicht kommentiert.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Die Prüfung der Studienliste des pU ergab keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

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

Es wurden keine weiteren relevanten Studien zu FF/UMEC/VI im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert.

Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Der pU hat für FF/UMEC/VI gemeinsame Recherchen für den direkten und indirekten Vergleich auf Basis von RCTs durchgeführt. Die Überprüfung ist bereits im Abschnitt zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs enthalten. Zur Identifizierung relevanter Studien für indirekte Vergleiche auf Basis von RCTs hat der pU separate bibliografische Recherchen und Suchen in Studienregistern zu Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium durchgeführt. Die Informationsbeschaffung des pU zum indirekten Vergleich ist für die Nutzenbewertung nicht relevant und wird deshalb nicht weiter betrachtet (siehe Abschnitt 2.7.2.5).

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Der Studienpool des pU zur Bewertung des Zusatznutzens von FF/UMEC/VI als Erhaltungstherapie bei Erwachsenen mit moderater bis schwerer COPD, die mit einer Kombinationstherapie aus ICS und LABA nicht ausreichend eingestellt sind, umfasst die RCTs 200812 und IMPACT. Die Studie 200812 vergleicht die fixe Dreifachkombination FF/UMEC/VI mit der freien Dreifachkombination FF/VI + UMEC. Die Studie IMPACT ist eine Studie zum Vergleich von FF/UMEC/VI mit UMEC/VI und FF/VI. Zudem stellt der pU ergänzend einen adjustierten indirekten Vergleich von FF/UMEC/VI mit der weiteren in Deutschland zugelassenen fixen Dreifachkombination Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium [3] dar, zieht diesen allerdings nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran. Der indirekte Vergleich wird in Abschnitt 2.7.2.5 kommentiert.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird, abweichend vom pU, ausschließlich die Studie 200812 herangezogen. Die Studie IMPACT ist nicht geeignet, den Zusatznutzen von

FF/UMEC/VI gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu bewerten. Zur Begründung siehe Abschnitt 2.3.1.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die folgenden Kommentare beziehen sich ausschließlich auf die Ausführungen des pU zur Studie 200812.

2.7.2.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.1, 4.3.2.1.2, 4.3.2.2.2 und 4.3.2.3.2) des Dossiers.

Studiendesign

Das Design und die Studienpopulation der Studie 200812 sind in Abschnitt 2.3.2 der vorliegenden Nutzenbewertung beschrieben.

Bei der Studie 200812 handelt es sich um eine RCT zum Vergleich von der fixen Dreifachkombination FF/UMEC/VI mit der freien Dreifachkombination FF/VI + UMEC. Die Angaben zum Studiendesign der Studie sind nachvollziehbar beschrieben.

Population

Relevante Teilpopulation

In die Studie 200812 wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die seit mindestens 3 Monaten vor Screening eine tägliche Erhaltungstherapie erhalten hatten. Die Vortherapie war hinsichtlich des Regimes und der Wirkstoffe/Wirkstoffklassen nicht weiter definiert. Das Anwendungsgebiet von FF/UMEC/VI ist jedoch auf Patientinnen und Patienten beschränkt, die mit einer Vortherapie aus ICS + LABA nicht ausreichend eingestellt sind [12]. Damit entspricht in der Studie 200812 lediglich die Teilpopulation mit ICS + LABA-Vorbehandlung dem Anwendungsgebiet von FF/UMEC/VI. Der pU erläutert, die Nutzenbewertung auf Basis der Teilpopulation durchzuführen, die sowohl den Kriterien der Zulassung als auch der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht. Er zieht hierzu diejenigen Patientinnen und Patienten heran, die vor Studieneinschluss eine Therapie aus mindestens einem ICS und einem LABA erhalten haben und darüber hinaus nicht mit einem LAMA behandelt wurden. Diesem Vorgehen des pU wird gefolgt. Der pU schließt aber mit diesem Vorgehen auch diejenigen Patientinnen und Patienten ein, die neben ICS und LABA auch andere Wirkstoffe wie Xanthine oder Phosphodiesterase-Inhibitoren erhalten hatten. Da der Anteil dieser Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation aber nur gering ist (< 5 %), bleibt dieses Vorgehen ohne Konsequenz.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU bewertet in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.1) die Ergebnisse der eingeschlossenen Studie 200812 als übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext. Der pU vergleicht hierzu die Parameter Alter, COPD-Schweregrad nach der aktuellen GOLD-Definition [11], Geschlechterverteilung und Raucherstatus der Patientinnen und Patienten in der Studie 200812 mit den Angaben aus der Auswertung zum deutschen Teil der BOLD-Studie [21], einer internationalen Studie zur Prävalenz der COPD und ihrer Risikofaktoren [22].

Weiterhin führt der pU aus, dass die Einschlusskriterien der Studie ebenso wie die durchgeführten Analysen zur Bewertung des Therapieansprechens mit den Diagnosekriterien der Nationalen VersorgungsLeitlinie zu COPD übereinstimmen [23]. Auch die Dosierungen der eingesetzten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen entsprechen durch die zulassungskonforme Anwendung dem deutschen Versorgungsalltag.

Aus Sicht des pU entspricht die von ihm ausgewertete und als „ITT-ICS+LABA-Population“ bezeichnete Teilpopulation der Studie 200812 dem Anwendungsgebiet von FF/UMEC/VI sowie den Vorgaben des G-BA bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Zudem beschreibt der pU für jeden Endpunkt, dass sich die Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragen lassen. Für den Endpunkt Exazerbationen, operationalisiert als schwere Exazerbationen, legt der pU zusätzlich Auswertungen für den Patientenanteil mit Ereignis sowie die jährliche Exazerbationsrate für Patientinnen und Patienten aus deutschen Studienzentren vor. In der Studie 200812 waren dies insgesamt 15 Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation.

Weitere Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext legt der pU nicht vor.

2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3.1, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformation zu den eingeschlossenen Studien, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 A (Anhang 4-E).

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene ist für die in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der Bewertung wird gefolgt.

2.7.2.4.3 Ergebnisse

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

Berücksichtigte Endpunkte

Mortalität

- Gesamtmortalität: eingeschlossen

Morbidität

- Exazerbationen: eingeschlossen

Der pU definiert in Modul 4 A Exazerbationen als eine akute Verschlechterung der COPD-Symptomatik, welche eine Behandlung über die verabreichte Studien- und Notfallmedikation hinaus erfordert. Gemäß Studienprotokoll zur Studie 200812 lag eine akute Verschlechterung vor, wenn sich an mindestens 2 aufeinanderfolgenden Tagen entweder mindestens 2 Hauptsymptome (Atemnot, Auswurfvolumen, Farbe des Auswurfs) oder 1 Hauptsymptom sowie mindestens 1 Nebensymptom verschlechterten. Der pU klassifiziert Exazerbationen wie folgt:

- moderate Exazerbationen: erfordern über die verabreichte Studien- und Notfallmedikation hinaus eine Behandlung mit oralen / systemischen Kortikosteroiden und / oder mit Antibiotika, jedoch keine Hospitalisierung
- schwere Exazerbationen: sind gekennzeichnet durch die Notwendigkeit einer Hospitalisierung

Der pU legt Auswertungen zu Zeit bis zur 1. Exazerbation, zum Patientenanteil mit Ereignis sowie zur jährlichen Exazerbationsrate vor und betrachtet diese jeweils als separate Endpunkte. Die Auswertung zu Zeit bis zur 1. Exazerbation stellt er in der Studie 200812 für die Operationalisierung „moderate oder schwere Exazerbationen“ unter Therapie dar. Die weiteren Auswertungen legt der pU zusätzlich auch separat für moderate Exazerbationen und schwere Exazerbationen (jeweils aufgetreten unter Studienmedikation) vor. Zusätzlich stellt er für schwere Exazerbationen die jährliche Exazerbationsrate und den Patientenanteil mit Ereignis für die deutsche Subpopulation dar.

Abweichend vom Vorgehen des pU werden in der vorliegenden Nutzenbewertung ausschließlich die Operationalisierungen moderate oder schwere Exazerbationen sowie aufgrund der Schwere der Symptomatik zusätzlich schwere Exazerbationen herangezogen. Zudem wird die Ableitung des Zusatznutzens auf Basis der jährlichen Exazerbationsraten vorgenommen. Der Patientenanteil mit Exazerbation wird ergänzend dargestellt.

- TDI-SAC: eingeschlossen

In der Studie 200812 wurde der TDI-SAC verwendet [24,25]. Hierbei handelt es sich um eine Abwandlung des Instruments BDI/TDI zur Erhebung des COPD-Symptoms Dyspnoe anhand von 3 Items (Functional Impairment, Magnitude of Task, Magnitude of Effort). Der BDI erfasst Dyspnoe zu einem Zeitpunkt, der TDI misst auf einer Skala von -3 (große Verschlechterung) bis +3 (große Verbesserung) Veränderungen bezogen auf den

Ausgangswert (BDI). Beim BDI/TDI wird ein Gesamtscore (Focal Score) mit möglichen Werten zwischen -9 und +9 gebildet. Der BDI geht in die Berechnung des Gesamtscores nicht ein, sondern dient der besseren Einschätzbarkeit einer Verbesserung oder Verschlechterung im TDI. Der BDI/TDI wird über einen Interviewer erhoben. Im Vergleich dazu wird der TDI-SAC elektronisch direkt von Patientinnen und Patienten selbst erfasst. Weitere Unterschiede zum interviewbasierten BDI/TDI umfassen die Formulierung einer Subskala und das Scoring: Die Skala des TDI-SAC reicht von -6 (große Verschlechterung) bis +6 (große Verbesserung), der Gesamtscore (Focal Score) umfasst Werte zwischen -18 und +18. Eine Transformation auf Werte von -9 und +9 zur Vergleichbarkeit mit der interviewbasierten Version ist möglich.

Der pU legt folgende Responderanalysen auf Basis des transformierten TDI-SAC (Definition 1 bis 4) vor:

- Definition 1: Patientinnen und Patienten mit TDI Focal Score ≥ 1
- Definition 2: Patientinnen und Patienten mit TDI Focal Score ≥ 2
- Definition 3: Patientinnen und Patienten mit TDI Focal Score $\geq 1,5$
- Definition 4: Patientinnen und Patienten mit TDI Focal Score $\geq 2,5$

In der Studie 200812 waren Responderanalysen unter Verwendung von Definition 1 präspezifiziert, wobei dieses Responsekriterium die etablierte MID der Interviewerversion des TDI darstellt. Der pU hat nicht gezeigt, dass diese MID auch für den TDI-SAC anwendbar ist. Da es noch kein etabliertes Responsekriterium für den TDI-SAC gebe, hat der pU vielmehr versucht, zum Zeitpunkt der Analysen für das Dossier zur Nutzenbewertung post hoc selbst eine MID als Responsekriterium zu bestimmen. Er zieht hierfür Daten der zu diesem Zeitpunkt bereits abgeschlossenen Studie FULFIL heran. Hierbei handelt es sich um eine klinische Studie zum Vergleich verschiedener inhalativer COPD-Therapeutika mit 1811 Patientinnen und Patienten mit COPD (zur Studie FULFIL siehe auch Abschnitt 2.7.2.5).

Aus diesen Analysen lässt sich jedoch kein hinreichend sicheres Responsekriterium für die vorliegende Bewertung ableiten:

In der vorliegenden Situation hat der pU die Analysen zur Bestimmung der MID post hoc aus der Studie FULFIL durchgeführt. Aus diesen Analysen hat er darüber hinaus auch für die von ihm für die Nutzenbewertung herangezogenen Studien IMPACT und 200812 die MID post hoc abgeleitet. In einer solchen Situation ist eine detaillierte Darstellung des geplanten Vorgehens von besonderer Bedeutung. Der pU hat hierzu einen „Reporting and Analysis Plan“ zur MID-Bestimmung aus der Studie FULFIL erstellt. Dabei ist der pU bei der Auswahl möglicher Anker auf die in der Studie FULFIL erhobenen Daten angewiesen und verwendet die Skalen SGRQ und EXACT-RS zu 2 unterschiedlichen Analysezeitpunkten und mit verschiedenen Responsekriterien als Anker für die Bestimmung der MID. Zudem gibt er an, verteilungsbasierte Methoden anzuwenden.

Das übliche Verfahren – die Verwendung einer globalen Änderungsfrage als geeigneter Anker zur Bestimmung der MID – war nicht anwendbar, da eine solche Frage in der Studie FULFIL nicht verwendet wurde. Daher greift der pU auf die in der Studie FULFIL eingesetzten Instrumente SGRQ und EXACT-RS als Anker zurück. Es bleibt unklar, ob diese als Anker geeignet sind. So liegen z. B. keine Untersuchungen zu Korrelationen zwischen dem jeweiligen Anker und dem TDI-SAC vor.

Der pU beschreibt im „Reporting and Analysis Plan“ zur MID-Bestimmung, dass die MID auf Basis der Triangulation aus anker- und verteilungsbasiertem Vorgehen bestimmt werden soll. Das genaue Vorgehen zur Ableitung einer MID wird nicht beschrieben. Die Ableitung der MID von 2 erfolgte erst in Modul 4 A des Dossiers und erschließt sich aus den dort dargestellten Werten nicht unmittelbar: die verteilungsbasierten Werte liegen bei ca. 1,4, die ankerbasierten Werte liegen alle oberhalb von 2, je nach Zeitpunkt der Analyse eher bei 2 (zu Woche 4 nach Randomisierung) bzw. 3 (zu Woche 24 nach Randomisierung). Ohne ein eindeutig beschriebenes Vorgehen ließen sich hier verschiedene MID ableiten. Bei Ergebnissen der Responderanalysen nahe der Signifikanzgrenze kann dieses Vorgehen dazu führen, dass abhängig vom Responsekriterium Vorteile für eine der beiden Behandlungen abgeleitet werden oder nicht.

Um die Problematik der erreichten Signifikanz je nach gewähltem Responsekriterium (MID von 1, 1,5, 2 oder 2,5) zu verdeutlichen, werden die Responderanalysen der Studie IMPACT in Anhang C dargestellt. Hier zeigt sich lediglich für die MID 1,5 ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der Intervention, die übrigen Responderanalysen zeigen hingegen lediglich einen numerischen Unterschied. Zudem zeigt die ebenfalls ergänzend dargestellte Änderung des TDI Focal Score im Vergleich zu Studienbeginn (siehe Tabelle 26) weder ein statistisch signifikantes Ergebnis noch eine Tendenz zugunsten der Intervention. Aus der Gesamtschau der Ergebnisse wird daher ebenfalls deutlich, dass eine bessere Absicherung für das Responsekriterium erforderlich wäre. Dennoch versucht der pU basierend auf der Sensitivitätsanalyse zum Responsekriterium 1,5 aus der Studie IMPACT einen Vorteil von FF/UMEC/VI abzuleiten. Auch zur Studie 200812 werden die Responderanalysen ergänzend in Anhang D dargestellt.

Da die vorgelegten Responderanalysen nicht verwendbar sind, werden in der vorliegenden Bewertung die Ergebnisse des TDI Focal Score (als Änderung gegenüber Studienbeginn) herangezogen. Unabhängig davon leitet der pU aus den Responderanalysen zur in die Bewertung eingeschlossenen Studie 200812 für den Endpunkt TDI-SAC keinen Zusatznutzen ab.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen über den SGRQ: eingeschlossen

Der SGRQ ist ein Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patientinnen und Patienten mit Atemwegserkrankungen [26,27]. Er besteht aus 2 Abschnitten:

In Abschnitt 1 wird die Häufigkeit von Symptomen abgefragt, in Abschnitt 2 der Zustand der Patientin /des Patienten (Aspekte der körperlichen Aktivität, des täglichen Lebens und zu psychosozialen Beeinträchtigungen). In 3 Subskalen werden Häufigkeit und Ausprägung von Symptomen, die Beeinträchtigung bei (Alltags-)Aktivitäten und die empfundene Belastung durch Krankheitsaspekte wie Symptomatik und psychosoziale Probleme erfasst. Der Score wird als Prozentangabe aus den Gewichten der Items mit „positiver“ Antwort bezogen auf die Summe der Gewichte aller Items berechnet. Höhere Werte zeigen eine höhere Beeinträchtigung an.

In der Studie 200812 wurde der SGRQ-C erhoben. Hierbei handelt es sich um ein krankheitsspezifisches Erhebungsinstrument der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patientinnen und Patienten mit COPD [28]. Der SGRQ-C leitet sich vom SGRQ ab und unterscheidet sich von diesem hinsichtlich der Anzahl sowie der Formulierung verschiedener Einzelitems. Vor Durchführung jeglicher Analysen in der Studie 200812 wurde der Score des SCRQ-C in den SGRQ-Score umgerechnet. Dies ist laut Manual zum SGRQ-C möglich [29]. Der pU beschreibt in Modul 4 A allerdings nicht, dass die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität über den SGRQ-C erfolgte und sich hieran eine unmittelbare Umrechnung in den SGRQ anschloss.

Der pU legt Responderanalysen für eine Verbesserung des SGRQ-Gesamtscores um ≥ 4 Punkte vor, die in der Studie 200812 präspezifiziert war. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UE: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UEs wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UEs wird daher lediglich ergänzend dargestellt.

- SUEs: eingeschlossen

Der pU betrachtet in Modul 4 A tödliche und nicht tödliche SUEs als separate Endpunkte. Zusätzlich differenziert er bei den nicht tödlichen SUEs zwischen solchen, die Exazerbationen umfassen sowie solchen ohne Exazerbationsereignisse. Da für die relevante Teilpopulation keine gemeinsame Auswertung zu tödlichen und nicht tödlichen SUEs vorliegt, werden daher in der vorliegenden Nutzenbewertung die nicht tödlichen SUEs betrachtet. Hierbei werden nur die SUEs ohne Exazerbationsereignisse herangezogen. Tödliche SUEs werden in der vorliegenden Bewertung unter dem Endpunkt Gesamtmortalität erfasst, Exazerbationen werden als separater Endpunkt zur Morbidität berücksichtigt.

Für die relevante Teilpopulation (Patientinnen und Patienten mit ICS + LABA-Vortherapie) liegen ausschließlich Daten zu SUEs vor, die unter der Behandlung mit Studienmedikation aufgetreten sind. SUEs, die nach Therapieabbruch auftraten, wurden in der Studie 200812

nicht erhoben, da ein permanenter Therapieabbruch als Studienabbruch gewertet wurde (siehe Abschnitt 2.3.2).

- Abbruch wegen UEs: eingeschlossen

Der pU operationalisiert in Modul 4 A den Endpunkt Abbruch wegen UEs, analog zu nicht tödlichen SUEs, in folgenden Operationalisierungen als separate Endpunkte: Abbruch wegen UEs einschließlich Exazerbationen sowie Abbruch wegen UEs ohne Exazerbationen. In die vorliegende Nutzenbewertung werden nur diejenigen UEs, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, eingeschlossen, die keine Exazerbationsereignisse umfassen. Exazerbationen werden in der vorliegenden Bewertung als separater Endpunkt herangezogen.

- Spezifische UEs: teilweise eingeschlossen

Der pU zeigt in Modul 4 A eine Auswahl spezifischer UEs bzw. UEs von besonderem Interesse. Diese umfassen adrenale Suppression, anticholinerge Syndrome, Asthma/Bronchospasmus, kardiovaskuläre Ereignisse, okuläre Effekte, Knochendichteverminderung und assoziierte Knochenfrakturen, Auswirkungen auf den Kaliumspiegel, gastrointestinale Obstruktion, Hyperglykämie / neu aufgetretener Diabetes mellitus, Hypersensitivität, lokale Steroideffekte, Pneumonie, Infektionen der unteren Atemwege (ohne Pneumonie), Tremor sowie Harnretention. Das Vorgehen des pU wird für die vorliegende Nutzenbewertung nicht übernommen.

Spezifische UEs für die Nutzenbewertung werden zum einen anhand der in der relevanten Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt. Zum anderen können auch spezifische UEs ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind.

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 Auswahl spezifischer UEs auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz nicht möglich.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden spezifische UEs ausgewählt, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind. Auf Basis dieser Methodik werden folgende spezifische UEs ausgewählt:

- kardiovaskuläre Ereignisse
- Pneumonie

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.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Im Studienprotokoll zur Studie 200812 wurden keine Subgruppenmerkmale präspezifiziert. Der pU untersucht in Modul 4 A verschiedene Subgruppenmerkmale auf Basis der von der Zulassung umfassten Teilpopulation mit ICS + LABA-Vorbehandlung. Von diesen werden in der vorliegenden Nutzenbewertung folgende Effektmodifikatoren als relevant erachtet:

- Alter (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (weiblich / männlich)
- Region (Europa / Rest der Welt)
- Exazerbationshistorie in den letzten 12 Monaten vor Screening (< 2 moderate und keine schwere Exazerbation / ≥ 2 moderate oder ≥ 1 schwere Exazerbation)

Als weitere relevante Effektmodifikatoren wurden abweichend vom pU zudem die Merkmale FEV₁ zu Screening (< 50 % / ≥ 50 %) und Raucherstatus (Raucher / Exraucher) identifiziert. Allerdings lagen weder in Modul 4 A noch in den weiteren Studienunterlagen Auswertungen zu der für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Teilpopulation vor. Eigene Berechnungen waren auf Basis der vorliegenden Daten nicht möglich. Der Einfluss dieser Effektmodifikatoren auf die Ergebnisse der Studie 200812 ist somit unklar.

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

Der pU stellt in Modul 4 A seines Dossiers einen indirekten Vergleich auf Basis von RCTs von FF/UMEC/VI mit der derzeit einzigen weiteren in Deutschland verfügbaren fixen Dreifachkombination Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium dar. Der indirekte Vergleich wurde vom pU über den Brückenkomparator ICS + LABA durchgeführt. Der pU begründet die Wahl des Brückenkomparators mit der aus seiner Sicht vorliegenden breiten Studienevidenz im Vergleich zu den genannten Dreifach-Fixkombinationen. Darüber hinaus könnten die in den Studien eingesetzten unterschiedlichen ICS + LABA-Wirkstoffkombinationen, die sich in einer Festbetragsgruppe befinden, als ausreichend vergleichbar angesehen werden.

Der pU stellt den indirekten Vergleich auf Basis von RCTs vollumfassend dar, zieht ihn allerdings nicht zur Ableitung des Zusatznutzens von FF/UMEC/VI gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie heran (siehe auch Abschnitt 2.3.1).

Vorgelegte Evidenz

Aufseiten der Intervention FF/UMEC/VI zieht der pU die Studien IMPACT und FULFIL sowie aufseiten des Komparators die Publikation Singh 2016 [30] zur Studie TRILOGY heran. Der vom pU vorgenommene adjustierte indirekte Vergleich basiert jeweils auf den Ergebnissen der Gesamtpopulationen der 3 Studien.

Studien zu FF/UMEC/VI (IMPACT, FULFIL)

Die Studie IMPACT ist bereits in Abschnitt 2.3.1 beschrieben.

Bei der 24-wöchigen Studie FULFIL [31-35] handelt es sich um die pivotale Zulassungsstudie von FF/UMEC/VI zum Vergleich mit der ICS/LABA-Fixkombination Budesonid/Formoterol. In die doppelblinde multizentrische RCT wurden Erwachsene mit bestätigter COPD (post-Salbutamol FEV₁/FVC-Verhältnis < 0,70) ab einem Alter von 40 Jahren eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten mussten zum Zeitpunkt des Screenings weiterhin entweder ein FEV₁ < 50 % oder FEV₁ < 80 % und hier zusätzlich ≥ 2 moderate Exazerbationen oder 1 schwere Exazerbation innerhalb des letzten Jahres vor Studieneinschluss aufweisen. Weiterhin mussten sie mit einem CAT-Score ≥ 10 symptomatisch sein, eine Raucheranamnese ≥ 10 Packungsjahren aufweisen sowie mindestens die letzten 3 Monate vor Studieneinschluss eine tägliche COPD-Erhaltungstherapie erhalten haben. Die insgesamt 1811 Patientinnen und Patienten der Studie wurden randomisiert (im Verhältnis 1:1) einer inhalativen Behandlung mit FF/UMEC/VI (N = 911) 1-mal täglich oder Budesonid/Formoterol (N = 900) 2-mal täglich zugeteilt. FF/UMEC/VI wurde entsprechend der Zulassung mit dem Inhalator Ellipta verabreicht [12], Budesonid/Formoterol (400 µg/12 µg) über einen Reservoir-Inhalator (Turbohaler) [36]. Da sich die beiden Inhalatoren für FF/UMEC/VI bzw. Budesonid/Formoterol vom Aussehen und in der Anwendung unterscheiden, wurde die Studie im Double-Dummy-Design durchgeführt. Als Notfallmedikation war zusätzlich der Einsatz von Salbutamol erlaubt.

In einer Extensionsphase wurden 430 Patientinnen und Patienten bis zu 52 Wochen verblindet mit der Studienmedikation weiterbehandelt. Nach Beendigung der Behandlung wurden die Patientinnen und Patienten weitere 7 Tage hinsichtlich Sicherheitsparametern nachbeobachtet.

Studie zu Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium (TRILOGY [Singh 2016])

Die Datenbasis des pU zur Studie TRILOGY basiert auf der Publikation Singh 2016 [30]. Bei der Studie TRILOGY handelt es sich um eine 52-wöchige randomisierte, doppelblinde, multizentrische kontrollierte Studie zum Vergleich von Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium mit Beclometason/Formoterol. Es wurden Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 40 Jahren mit bestätigter COPD (FEV₁/FVC < 0,70) und einem FEV₁ < 50 % eingeschlossen. Weiterhin mussten die Patientinnen und Patienten ≥ 1 moderate oder schwere Exazerbation innerhalb der vergangenen 12 Monate erlitten haben. Die mindestens über 2 Monate bestehende tägliche Erhaltungstherapie umfasste verschiedene duale Kombinationstherapien (ICS + LABA, ICS + LAMA, LABA + LAMA) sowie eine

Monotherapie mit einem LAMA; Dreifachkombinationen mit ICS + LABA + LAMA in der Vortherapie waren nicht erlaubt. Mit einem CAT-Score ≥ 10 sowie einem BDI Focal Score ≤ 10 zu Studienbeginn waren die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten symptomatisch.

Die Studienmedikation wurde in beiden Studienarmen der jeweiligen Zulassung entsprechend 2-mal täglich über gleichartige Inhalatoren appliziert [3,37]. Als Notfallmedikation war zusätzlich der Einsatz von Salbutamol erlaubt.

Die insgesamt 1368 Patientinnen und Patienten der Studie wurden randomisiert (im Verhältnis 1:1) einer inhalativen Behandlung mit Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium (N = 687) oder Beclometason/Formoterol (N = 681) zugeteilt. Angaben zur Dauer der Nachbeobachtung liegen in der Publikation Singh 2016 nicht vor.

Bewertung des vorgelegten indirekten Vergleichs

Der vom pU vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet. Dies hat folgende Gründe:

- Der pU betrachtet jeweils die Gesamtpopulationen der von ihm für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien. Entsprechend der Zulassung von FF/UMEC/VI kommen allerdings nur diejenigen Patientinnen und Patienten für eine Therapie mit FF/UMEC/VI infrage, die mit einer bisherigen Therapie aus ICS + LABA unzureichend eingestellt sind. Als Begründung führt der pU in Modul 4 A Abschnitt 4.2.5.6 an, dass Auswertungen zur relevanten Teilpopulation lediglich für die Studien IMPACT und FULFIL möglich seien. Für die Studie TRILOGY zum Komparator Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium liege dem pU lediglich die Publikation Singh 2016 vor, auf deren Basis eine separate Auswertung derjenigen Patientinnen und Patienten mit ICS + LABA-Vorbehandlung nicht möglich sei. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. In den Studien IMPACT und FULFIL entsprechen jeweils weniger als 30 % der Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation, in der Studie TRILOGY entsprechen 73 % der Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation mit ICS + LABA-Vorbehandlung. Damit ist das Heranziehen der Gesamtpopulationen nicht sachgerecht. Der pU zeigt zudem auch nicht, dass die Ergebnisse der relevanten Teilpopulation der Studien IMPACT und FULFIL und der jeweiligen Gesamtpopulation vergleichbar sind.
- Die Einzelsubstanzen der eingesetzten Kombinationstherapien des gewählten Brückenkomparators (ICS + LABA) unterscheiden sich in den 3 vorgelegten Studien zum indirekten Vergleich: In der Studie IMPACT umfasst die duale Therapie aus ICS + LABA FF/VI, in der Studie FULFIL wurde die Kombination Budesonid/Formoterol und in der Studie TRILOGY Beclometason/Formoterol eingesetzt. Die jeweiligen Kombinationen sind nicht als hinreichend ähnlich anzusehen. Dies wird u. a. an numerischen Unterschieden in aufgetretenen SUEs unter den verschiedenen ICS/LABA-Kombinationen deutlich: So trat in der Gesamtpopulation der Studie FULFIL (Population

der Extensionsphase) unter ICS + LABA-Therapie zu Woche 52 bei 12,7 % der Patientinnen und Patienten ein SUE auf, in den Studien IMPACT und TRILOGY wurden mit 20,6 % bzw. 18,1 % im selben Zeitraum deutlich mehr SUEs beobachtet. Ähnlich verhielt es sich bei der Rate an tödlichen SUEs (aufgetretene Ereignisse in der Studie FULFIL: 0,5 %; IMPACT: 1,8 %; TRILOGY: 2,3 %). Dem Argument des pU, dass Wirkstoffkombinationen, die sich in einer Festbetragsgruppe befinden, als ausreichend vergleichbar angesehen werden können, wird daher nicht gefolgt. Der pU legt zudem keine Daten zu den verschiedenen dualen Kombinationstherapien vor, um die von ihm angenommene Äquivalenz nachzuweisen.

- Der pU stellt den indirekten Vergleich von FF/UMEC/VI mit der Dreifach-Fixkombination Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium selbst lediglich ergänzend dar und zieht ihn nicht zur Ableitung des Zusatznutzens von FF/UMEC/VI heran. Er basiert die Ableitung des Zusatznutzens von FF/UMEC/VI gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie allein auf den von ihm vorgelegten Ergebnissen der relevanten Teilpopulationen der RCTs IMPACT und 200812 (siehe Abschnitt 2.3.1).

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

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von FF/UMEC/VI herangezogen.

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von FF/UMEC/VI herangezogen.

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Der pU zieht die beiden RCTs IMPACT und 200812 zum Vergleich von FF/UMEC/VI mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie heran.

Beide Studien ordnet er der Evidenzstufe 1b zu und stuft das Verzerrungspotenzial sowohl endpunktübergreifend als auch endpunktspezifisch jeweils als niedrig ein. Die Aussagekraft der zur Nutzenbewertung herangezogenen RCTs sei sehr hoch und damit für eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens uneingeschränkt geeignet.

Der pU beschreibt, dass die Einschlusskriterien der von ihm eingeschlossenen Studien IMPACT und 200812 den Diagnosekriterien der Nationalen VersorgungsLeitlinie entsprechen [23], ebenso wie die eingesetzten Therapien der deutschen Zulassung.

Abweichend vom Vorgehen des pU wird nur die Studie 200812 in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen. Zur Begründung des Ausschlusses der Studie IMPACT siehe Abschnitt 2.3.1.

Die Einschätzung des pU zur Patientenrelevanz der Endpunkte der Studie 200812 wird teilweise geteilt (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene wird wie auch vom pU als niedrig eingestuft (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2).

Weiterhin geht der pU auf die zusätzlich vorgelegte Evidenz ein, einen adjustierten indirekten Vergleich auf Basis von RCTs, in der er FF/UMEC/VI mit der weiteren Dreifach-Fixkombination Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium vergleicht. Auch diese Daten entsprechen hinsichtlich Fallzahl, Studiendauer, Art der Intervention und Wahl der Endpunkte in der Indikation COPD dem deutschen Versorgungsalltag und erlaubten daher eine valide Bewertung des Nutzens von FF/UMEC/VI. Der pU beschreibt hier die Einschränkung, dass die in der Studie TRILOGY vorliegende Studienpopulation nur teilweise der Zulassung von FF/UMEC/VI entspreche, da nur die Teilpopulation mit ICS + LABA-Vortherapie für die Nutzenbewertung relevant ist, eine Auswertung dieser Teilpopulation auf Datenbasis der vorliegenden Publikation Singh 2016 jedoch nicht möglich gewesen sei. Zur Wahrung der Vergleichbarkeit der Studienpopulationen basiere die Auswertung daher jeweils auf den Gesamtpopulationen der herangezogenen Studien. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Eine ausführliche Kommentierung des indirekten Vergleichs findet sich in Abschnitt 2.7.2.5.

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

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

Anhand der Ergebnisse der direkt vergleichenden Studien IMPACT und 200812 leitet der pU für Erwachsene mit moderater bis schwerer COPD, die mit einer Kombination aus einem ICS und einem LABA nicht ausreichend eingestellt sind, anhand der Teilpopulationen mit ICS + LABA-Vortherapie einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ab. Maßgeblich bei der Erwägung sind nach seinen Angaben Vorteile in 13 von 39 vom ihm herangezogenen Endpunkten in der von ihm berücksichtigten Studie IMPACT, die die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität umfassen.

Der pU basiert den von ihm in der Gesamtschau abgeleiteten Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen auf dem in der relevanten Teilpopulation der Studie IMPACT beobachteten Überlebensvorteil von FF/UMEC/VI gegenüber UMEC/VI (siehe Tabelle 26). 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 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.

Die Studie 200812 zeige zudem die Nichtunterlegenheit der fixen mit der freien Dreifachkombination aus FF, UMEC und VI. Unterstützende Evidenz gegenüber der weiteren Dreifach-Fixkombination Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium zeige zudem einen Vorteil bei TDI-Respondern.

Bezüglich der Relevanz und Interpretation der vorgelegten Studien sowie der Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte der Teilpopulation mit ICS + LABA-Vorbehandlung ohne gleichzeitige Therapie mit einem LAMA ergeben sich in der vorliegenden Nutzenbewertung Abweichungen von der Einschätzung des pU (siehe Abschnitte 2.3.1, 2.4.3, 2.7.2.4.3 und 2.7.2.5).

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCT zur Beschreibung des Zusatznutzens von FF/UMEC/VI eingesetzt. Der pU stellt einen solchen Vergleich zwischen FF/UMEC/VI und Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium lediglich ergänzend dar. Der Umgang mit dem indirekten Vergleich auf Basis von RCTs wird in Abschnitt 2.7.2.5 beschrieben.

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

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von FF/UMEC/VI herangezogen.

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

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

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Die Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte werden in Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Bewertung kommentiert.

3 Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung COPD stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Laut Fachinformation wird Fluticason/Umeclidinium/Vilanterol (FF/UMEC/VI) angewendet zur bronchialerweiternden Erhaltungstherapie bei Erwachsenen mit moderater bis schwerer COPD, die mit einer Kombinationstherapie aus ICS und LABA nicht ausreichend eingestellt sind [12]. Aus diesem Grund berücksichtigt der pU nur Patientinnen und Patienten ab Schweregrad 2 der GOLD-Klassifizierung. Der G-BA legt eine patientenindividuelle Therapieoptimierung nach Maßgabe des Arztes – unter Berücksichtigung der Vortherapie – mit LABA und LAMA und ggf. ICS als zweckmäßige Vergleichstherapie fest. Weitere Informationen bezüglich der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und der sich daraus ergebenden Fragestellung finden sich in Abschnitt 2.2.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt an, dass das Kombinationspräparat FF/UMEC/VI nur 1-mal täglich inhaliert werden muss und sich der Ellipta Inhalator durch eine einfache und intuitive Bedienung auszeichnet. Nach seiner Aussage erleichtere dies den Patientinnen und Patienten die inhalative Dauertherapie.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Die Ermittlung der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation durch den pU erfolgt in mehreren Schritten, die im Folgenden beschrieben sind.

(1) COPD-Prävalenz in der Altersgruppe ≥ 40 Jahre ab COPD-Schweregrad 2

Der deutsche Teil der Studie Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) stellt die Grundlage für die Hochrechnung des pU dar [21]. Im Jahr 2005 wurde im Raum Hannover eine Stichprobe von 683 Probanden im Alter von ≥ 40 Jahren unter anderem mittels Spirometrie untersucht. Die Studie ergab eine Prävalenz für COPD der Schweregrade 1 bis 4 von 13,2 %. Davon entfallen 5,8 % auf Patientinnen und Patienten mit COPD-Schweregraden 2 bis 4. Als Basis für die Berechnung der Zielpopulation verwendet der pU Bevölkerungsdaten des Statistischen Bundesamts zum Stichtag 31.12.2015 [38]. Im 1. Schritt multipliziert der pU die stadienspezifische Prävalenz aus der BOLD-Studie mit der Anzahl der Bevölkerung in der Altersgruppe ≥ 40 Jahre (47 009 431). Der pU berechnet so 2 726 547 Patientinnen und Patienten mit COPD-Schweregraden 2 bis 4 in der Altersgruppe ≥ 40 Jahre.

(2) Patientinnen und Patienten mit symptomatischer COPD

Den Anteil der Patientinnen und Patienten, die nicht ausreichend eingestellt sind und somit trotz bestehender Behandlung weiterhin Symptome aufweisen, leitet der pU aus 2 deutschen Bevölkerungsstudien ab. Die Untergrenze von 53 % stammt aus einer Auswertung von 2 Follow-up-Studien der KORA-Kohorten KORA-F4 und KORA-Age, in denen bei 2256 Patientinnen und Patienten mit identifizierter COPD die Symptome für chronische Bronchitis (definiert als Husten und Sputum an den meisten Tagen während 3 oder mehr Monate pro Jahr) mittels standardisiertem Interview oder Fragebogen in den Jahren 2006 bis 2009 erhoben wurden [39].

Die Obergrenze von 79,3 % leitet der pU aus einer Publikation von Gläser et al. (2010) ab [40]. Bei der Studienpopulation handelt es sich um eine Teilpopulation der SHIP-Studie. Interviewbasiert wurde bei 29 Patientinnen und Patienten ≥ 40 Jahren mit identifizierter COPD die ärztliche Diagnose einer chronisch-obstruktiven Bronchitis innerhalb der letzten 5 Jahre (20,7 %), Symptome wie Kurzatmigkeit in Ruhe und Atemnot bei körperlicher Belastung (41,4 %), sowie die Kombination von Bronchitis und Atemnot (17,2 %) erhoben. Die Summe der Anteilswerte für diese 3 Ausprägungen wertet der pU als Obergrenze.

Mithilfe der Unter- und Obergrenze berechnet der pU eine Spanne von 1 445 070 bis 2 162 152 symptomatischen Patientinnen und Patienten.

(3) Patientinnen und Patienten, die mit einer Kombination aus ICS + LABA oder ICS + LABA + LAMA behandelt werden

Den Anteil der Patientinnen und Patienten, die mit ICS + LABA sowie mit ICS + LABA + LAMA behandelt werden entnimmt der pU dem deutschen COPD-Register DACCORD [41] und der nationalen COPD-Kohorte COSYCONET [42].

Die Daten des deutschen COPD-Register DACCORD beziehen sich auf die Ausgangswerte der Teilnehmer aus den Jahren 2012 bis 2013. Demnach erhielten 32,2 % aller 5827 COPD-Patientinnen und -Patienten eine COPD-Erhaltungstherapie der Wirkstoffgruppen ICS + LABA (3,96 %) sowie ICS + LABA + LAMA (28,24 %) [41].

Eine Sonderauswertung der COSYCONET-Kohorte bezieht sich hauptsächlich auf Teilnehmerinnen und Teilnehmer mit einem CAT (COPD Assessment Test) Wert ≥ 10 (2371 von 2563). Davon erhielten 65,3 % eine COPD Erhaltungstherapie der Wirkstoffgruppen ICS + LABA (14,9 %) sowie mit ICS + LABA + LAMA (50,4 %) [42].

Mit diesen Anteilswerten (32,2 % für die Untergrenze und 65,3 % für die Obergrenze) berechnet der pU eine Spanne von 465 313 bis 1 411 885 Patientinnen und Patienten, die mit einer Kombination aus ICS + LABA oder ICS + LABA + LAMA behandelt werden.

Unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils von 86,9 % [43] berechnet der pU eine Spanne von 404 357 bis 1 226 928 symptomatischen Patientinnen und Patienten in der GKV-

Zielpopulation mit einer COPD ab Schweregrad 2 in der Altersgruppe ≥ 40 Jahre, die eine COPD-Erhaltungstherapie der Wirkstoffgruppen ICS + LABA sowie ICS + LABA + LAMA erhalten.

Diese Zahlen stellen nach Ansicht des pU die Untergrenze der GKV-Zielpopulation dar, da die Berechnung auf der Prävalenz des Jahres 2005 basiert und keine Patientinnen und Patienten in der Altersgruppe < 40 Jahren berücksichtigt wurden.

Bewertung des Vorgehens des pU

Zu (1): Die verwendeten Prävalenzdaten sind mit Unsicherheit behaftet. Die Angaben zur Prävalenz bei Personen in der Altersgruppe ≥ 40 Jahren, die anhand des deutschen Teils der BOLD-Studie ermittelt wurden, stammen aus einer kleinen und regional begrenzten Stichprobe (683 Probanden aus dem Raum Hannover) aus dem Jahr 2005 [21].

Zu (2): Das Anwendungsgebiet von FF/UMEC/VI ist eingeschränkt auf COPD-Patientinnen und -Patienten, die mit einer Kombinationstherapie aus ICS und LABA nicht ausreichend eingestellt sind. Der pU operationalisiert dies, indem er 2 Auswertungen heranzieht, in denen identifizierte COPD-Patientinnen und -Patienten nach COPD-Symptomen befragt wurden [39,40]. Die Untergrenze von 53 % kann in der angegebenen Quelle nicht nachvollzogen werden [39]. Die Obergrenze von 79,3 % leitet der pU aus einer kleinen Stichprobe (29 Probanden) ab [40]. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass in dieser Stichprobe auch Patientinnen und Patienten mit Schweregrad 1 enthalten sind. COPD-Symptome werden zudem üblicherweise mithilfe eines validierten Fragebogens wie dem CAT gemessen. Dabei gilt laut Leitlinie ein CAT-Score ≥ 10 als symptomatisch [44]. Das Vorgehen des pU bei der Ermittlung des Anteils an symptomatischen COPD-Patientinnen und -Patienten berücksichtigt weder die Anzahl und Schwere der jährlichen Exazerbationen noch einen validierten Fragebogen. In der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie definiert der G-BA jedoch eine nicht ausreichende Therapie über COPD-Patientinnen und -Patienten, die weiterhin Symptome einschließlich Exazerbationen aufweisen. Aus den genannten Gründen sind die Quellen zur Ableitung des Anteils der symptomatischen Patientinnen und Patienten unsicher.

Zu (3): Der pU berechnet aus den Angaben der Publikation zum deutschen COPD-Register DACCORD [41] den Anteil aller COPD-Patientinnen und -Patienten, die zu Beginn der Studie mit einer COPD-Erhaltungstherapie der Wirkstoffgruppen ICS + LABA sowie ICS + LABA + LAMA behandelt wurden. Er nimmt dabei keine Einschränkung auf symptomatische COPD-Patientinnen und -Patienten vor. Dadurch bezieht sich die Untergrenze von 32,2 % auf eine falsche Grundgesamtheit.

Zudem enthalten die Auswertungen zur Berücksichtigung der COPD-Patientinnen und -Patienten, die mit ICS + LABA + LAMA oder ICS + LABA behandelt werden, auch Patientinnen und Patienten mit Schweregrad 1 der GOLD-Klassifizierung (7,5 % in der COPD-Kohorte COSYCONET und 17,6 % im COPD-Register DACCORD) beziehungsweise

16,4 % mit fehlenden Angaben zum GOLD-Schweregrad in der COPD-Kohorte COSYCONET [41,42].

Insgesamt berücksichtigt der pU bei der Abschätzung der Zielpopulation keine Patientinnen und Patienten in der Altersgruppe < 40 Jahren.

Aufgrund der weiteren oben aufgeführten Kritikpunkte sind die Angaben des pU zur GKV-Zielpopulation unsicher.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU geht von einem weltweiten Anstieg der Prävalenz, Morbidität und Mortalität der COPD in den nächsten Jahren aus. Er begründet dies unter anderem mit einer zunehmenden Häufigkeit der Erkrankung im höheren Lebensalter und der steigenden Lebenserwartung [21].

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

Da der pU nur für Patientinnen und Patienten einen Zusatznutzen beansprucht, die aktuell eine Erhaltungstherapie mit ICS + LABA erhalten, gibt er, abweichend von der in Abschnitt 3.1.3 dargelegten Berechnung der GKV-Zielpopulation, eine Spanne von 50 231 bis 279 958 für die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen an. Bei dieser Berechnung wurde nur der Anteil der Patientinnen und Patienten mit ICS + LABA berücksichtigt (ohne die Dreifachtherapie ICS + LABA + LAMA). Die Untergrenze von rund 4,0 % und die Obergrenze von 14,9 % leitet der pU aus den oben beschriebenen Quellen ab [41,42]. Die oben aufgeführten Kritikpunkte gelten auch für diese Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen.

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

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

Der G-BA bestimmt für die Behandlung von Erwachsenen mit moderater bis schwerer COPD, die mit einer Kombinationstherapie aus ICS und LABA nicht ausreichend eingestellt sind (für Patientinnen und Patienten, die trotz ihrer bestehenden Behandlung weiterhin Symptome, einschließlich Exazerbationen, aufweisen) als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapieoptimierung nach Maßgabe des Arztes – unter Berücksichtigung der Vortherapie – mit LABA und LAMA und ggf. ICS.

Der pU stellt im Dossier folgende Kosten dar:

- Wirkstoffklasse ICS: Beclometason
- Wirkstoffklasse LABA: Formoterol, Indacaterol, Salmeterol und Olodaterol
- Wirkstoffklasse LAMA: Acclidinium, Tiotropium, Umeclidinium und Glycopyrronium
- Fixkombinationen der Wirkstoffklassen LAMA und LABA: Indacaterol/Glycopyrronium, Umeclidinium/Vilanterol, Acclidinium/Formoterol, Tiotropium/Olodaterol
- Fixkombinationen der Wirkstoffklassen ICS und LABA: Budesonid/Formoterol, Salmeterol/Fluticason, Fluticason/Vilanterol, Beclometason/Formoterol
- Fixkombinationen der Wirkstoffklassen ICS und LABA und LAMA: Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar, plausibel und entsprechen den Fachinformationen [3,12-14,18,36,37,45-56]. Der pU geht für alle Wirkstoffe von einer kontinuierlichen Therapie aus.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch sind nachvollziehbar und plausibel. FF/UMEC/VI wird 1-mal täglich inhaliert.

Für Beclometason legt der pU einen Verbrauch von täglich 400 bis 600 µg zugrunde (4 bis 6 Sprühstöße à 0,1 mg).

3.2.3 Kosten

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 wirtschaftlichste Darreichungsform, diese wäre der Spiriva HandiHaler mit den entsprechenden Nachfüllpackungen.

Die Kosten für alle anderen Wirkstoffe werden vom pU korrekt dargestellt.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt korrekt an, dass gemäß der Fachinformationen keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig sind [3,12-14,18,36,37,45-56].

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Für FF/UMEC/VI berechnet der pU Jahrestherapiekosten in Höhe von 1009,47 € Diese Berechnung sowie die Angaben zu den Jahrestherapiekosten für Indacaterol, Salmeterol, Aclidinium, Umeclidinium, Glycopyrronium, Umeclidinium/Vilanterol, Aclidinium/Formoterol, Tiotropium/Olodaterol, Budesonid/Formoterol, Fluticason/Vilanterol, Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium sind plausibel.

Die Jahrestherapiekosten für Formoterol sind in der Größenordnung plausibel.

Unter Berücksichtigung des Festbetrags und dem damit verbundenen Herstellerrabatt ergeben sich für Beclometason (149,47 € bis 224,20 € laut pU: 128,15 € bis 192,23 €) und Beclometason/Formoterol (1052,66 € laut pU: 647,69 €) höhere Jahrestherapiekosten. Bei der Berücksichtigung einer höheren Wirkstärke für Beclometason verringern sich die Jahrestherapiekosten (für 2 bis 4 Sprühstöße à 0,2 mg täglich entstehen Jahrestherapiekosten in Höhe von 108,48 € bis 216,96 € dies entspricht einem Verbrauch von täglich 400 bis 800 µg).

Für Salmeterol/Fluticason ergeben sich unter Berücksichtigung des Herstellerrabatts niedrigere Jahrestherapiekosten in Höhe von 505,57 €(laut pU: 545,76 €).

Für Olodaterol berechnet der pU Jahrestherapiekosten in Höhe von 670,71 € Eine Nachberechnung ergibt Jahrestherapiekosten in Höhe von 322,15 €

Unter Berücksichtigung der Preisänderung für Indacaterol/Glycopyrronium zum 01.02.2018 ergeben sich niedrigere Jahrestherapiekosten in Höhe von 849,56 €(laut pU: 900,25 € zum 01.01.2018).

Für Tiotropium steht mit dem Spiriva HandiHaler und den entsprechenden Nachfüllpackungen eine wirtschaftlichere Darreichungsform zur Verfügung mit Jahrestherapiekosten in Höhe von 626,80 €statt 670,71 €für den Spiriva Respimat.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten enthalten jeweils ausschließlich die Arzneimittelkosten.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU macht keine Zahlenangaben zu einem Versorgungsanteil. Er führt jedoch aus, dass die ermittelte Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unter anderem aufgrund von vorhandenen Therapiealternativen als Obergrenze anzusehen ist.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Aufgrund mehrerer methodischer Unklarheiten (Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten mit Schweregrad 1, Operationalisierung von symptomatisch, usw.) sind die Angaben des pU zur GKV-Zielpopulation unsicher.

Die vom pU angegebenen Jahreswerte für die Arzneimittelkosten für FF/UMEC/VI, Indacaterol, Salmeterol, Aclidinium, Umeclidinium, Glycopyrronium, Umeclidinium/Vilanterol, Aclidinium/Formoterol, Tiotropium/Olodaterol, Budesonid/Formoterol, Fluticason/Vilanterol und Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium sind plausibel.

Die vom pU angegebenen Jahreswerte für die Arzneimittelkosten für Formoterol sind in der Größenordnung plausibel.

Für Beclometason, Beclometason/Formoterol, Fluticason/Salmeterol, Olodaterol, Indacaterol/Glycopyrronium und Tiotropium ergeben sich abweichende Jahrestherapiekosten.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

FF/UMEC/VI ist angezeigt für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit moderater bis schwerer chronisch obstruktiver COPD, die mit einer Kombination aus einem ICS und einem LABA nicht ausreichend eingestellt sind.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 18 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 18: FF/UMEC/VI – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erhaltungstherapie bei Erwachsenen mit moderater bis schwerer COPD, die mit einer Kombination aus einem ICS und einem LABA nicht ausreichend eingestellt sind ^b	eine patientenindividuelle Therapieoptimierung nach Maßgabe des Arztes – unter Berücksichtigung der Vortherapie – mit LABA und LAMA und ggf. ICS	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten, für die die Wirkstoffkombination FF/UMEC/VI infrage kommt, mit der vorangegangenen Therapie ihrer COPD nicht ausreichend therapiert werden konnten und weiterhin Symptome (einschließlich Exazerbationen) aufweisen. COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; FF: Fluticasonfuroat; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum; LAMA: langwirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist; UMEC: Umeclidinium; VI: Vilanterol		

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

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 19: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
FF/UMEC/VI	Erwachsene mit moderater bis schwerer COPD, die mit einer Kombinations-therapie aus einem ICS und einem LABA nicht ausreichend eingestellt sind.	404 357 bis 1 226 928	Aufgrund mehrerer methodischer Unklarheiten (Berücksichtigung von Patienten mit Schweregrad 1, Operationalisierung von Symptomatisch, usw.) sind die Angaben des pU zur GKV-Zielpopulation unsicher.
a: Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; FF: Fluticasonfuroat; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum; LAMA: langwirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UMEC: Umeclidinium; VI: Vilanterol			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin beziehungsweise Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in € ^{a, b}	Kommentar
FF/UMEC/VI	Erwachsene mit moderater bis schwerer COPD, die mit einer Kombinationstherapie aus einem ICS und einem LABA nicht ausreichend eingestellt sind	1009,47	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten sind plausibel.
patientenindividuelle Therapieoptimierung nach Maßgabe des Arztes – unter Berücksichtigung der Vortherapie – mit LABA und LAMA und ggf. ICS	Erwachsene mit moderater bis schwerer COPD, die mit einer Kombinationstherapie aus einem ICS und einem LABA nicht ausreichend eingestellt sind		
ICS: Beclometason		128,15–192,23	Der pU legt einen Verbrauch von täglich 400 bis 600 µg zugrunde (4 bis 6 Sprühstöße à 0,1 mg). Unter Berücksichtigung des Festbetrags und dem damit verbundenen Herstellerrabatt ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von 149,47 € bis 224,20 €. Mittels einer höheren Wirkstärke für Beclometason verringern sich die Jahrestherapiekosten (für 2 bis 4 Sprühstöße à 0,2 mg entstehen Jahrestherapiekosten in Höhe von 108,48 € bis 216,96 € dies entspricht einem Verbrauch von täglich 400 bis 800 µg).

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin beziehungsweise Patient (Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in € ^{a, b}	Kommentar
LABA:	Erwachsene mit moderater bis schwerer COPD, die mit einer Kombinationstherapie aus einem ICS und einem LABA nicht ausreichend eingestellt sind		
Formoterol		295,08	Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.
Indacaterol		223,42	Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten sind plausibel.
Salmeterol		431,61	
Olodaterol		670,71	Eine Nachberechnung ergibt Jahrestherapiekosten in Höhe von 322,15 €
LAMA:			
Aclidinium		498,63	Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten sind plausibel.
Tiotropium		670,71	Mit dem Spiriva HandiHaler und den entsprechenden Nachfüllpackungen steht eine wirtschaftlichere Darreichungsform zur Verfügung mit Jahrestherapiekosten in Höhe von 626,80 €
Umeclidinium		447,00	Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten sind plausibel.
Glycopyrronium		634,57	

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin beziehungsweise Patient (Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in € ^{a, b}	Kommentar
Fixkombinationen aus LAMA und LABA:	Erwachsene mit moderater bis schwerer COPD, die mit einer Kombinationstherapie aus einem ICS und einem LABA nicht ausreichend eingestellt sind		
Indacaterol/Glycopyrronium		900,25	Unter Berücksichtigung der Preisänderung für zum 01.02.2018 ergeben sich niedrigere Jahrestherapiekosten in Höhe von 849,56 €
Umeclidinium/Vilanterol		589,35	Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten sind plausibel.
Acclidinium/Formoterol		778,46	
Tiotropium/Olodaterol		778,46	
Fixkombinationen aus ICS und LABA:			
Budesonid/Formoterol	813,46	Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten sind plausibel.	
Salmeterol /Fluticason	545,76	Unter Berücksichtigung des Herstellerrabatts ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von 505,57 €	
Fluticason/Vilanterol	434,63	Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten sind plausibel.	
Beclometason/Formoterol	647,69	Unter Berücksichtigung des Festbetrags und dem damit verbundenen Herstellerrabatt ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von 1052,66 €	
Fixkombinationen aus ICS und LABA und LAMA:			
Beclometason/Formoterol/ Glycopyrronium	1022,73	Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten sind plausibel.	
<p>a: Angaben des pU b: Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; FF: Fluticasonfuroat; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum; LAMA: langwirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UMEC: Umeclidinium; VI: Vilanterol</p>			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die folgenden Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung sind der Fachinformation und Gebrauchsinformation von Trelegy Ellipta (Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol) entnommen.

Voraussetzung für eine fachgerechte Anwendung des Arzneimittels ist die Beachtung der zugelassenen Indikation, Gegenanzeigen, Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen, Informationen zu Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen, Informationen zur Überdosierung sowie die besonderen Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung, Beseitigung und sonstigen Hinweise zur Handhabung.

Es ergeben sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation keine besonderen Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen sowie des weiteren medizinischen Personals oder der Infrastruktur.

Aus der Fachinformation ergeben sich keine besonderen Anforderungen für die qualitätsgesicherte Anwendung in Bezug auf kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen. Außerdem ergeben sich keine besonderen Anforderungen bezüglich der behandelnden Personen oder Einrichtungen hinsichtlich der Ausrüstung für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen.

Es sind allerdings die Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen zu akuten Atemwegsbeschwerden zu beachten: Entsprechend den Angaben in Fach- und Gebrauchsinformation darf Trelegy Ellipta nicht zur Akutbehandlung angewendet werden.

Trelegy Ellipta stellt eine Dauertherapie dar. Dosierung und Art der Anwendung sind in der Fachinformation beschrieben: Die empfohlene Dosis und Höchstdosis ist eine Inhalation von Trelegy Ellipta (Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol 92/55/22 Mikrogramm) einmal täglich, jeweils zur gleichen Tageszeit. Falls eine Dosis ausgelassen wurde, ist die nächste Dosis am nächsten Tag zur üblichen Zeit anzuwenden.

Es gibt im Anwendungsgebiet COPD keinen relevanten Nutzen von Trelegy Ellipta bei Kindern und Jugendlichen (im Alter von unter 18 Jahren).

Bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Einschränkung der Leberfunktion sollte die Anwendung von Trelegy Ellipta mit Vorsicht erfolgen.

Trelegy Ellipta ist ausschließlich zur Inhalation bestimmt. Hinweise hierzu finden sich in der Fachinformation.

Hinweise zu Gegenanzeigen, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, Nebenwirkungen, Verhalten bei Überdosierung, Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung und Beseitigung sowie sonstige Hinweise zur Handhabung sind in der Fachinformation beschrieben.

Gegenwärtig sind keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die über die in der Fach- und Gebrauchsinformation von Trelegy Ellipta benannten hinausgehen, bekannt.

Für Trelegy Ellipta existiert kein Anhang IV des EPAR. Im Anhang II „D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS“ der Produktinformation des zu bewertenden Arzneimittels werden Standard-Angaben zur Einreichung des Risikomanagement-Plans (RMP) und PSURs gemacht. Weiterhin ist dort beschrieben, dass Trelegy Ellipta der Verschreibungspflicht unterliegt.

Die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung (siehe Abschnitt VI.1.4 Summary Table of risk minimisation measures des EU-Risk-Management-Plans) umfassen die Aufnahme von Informationen in verschiedene Abschnitte in den Produktinformationstexten, um Ärzte, medizinisches Fachpersonal und Patienten adäquat zu informieren.

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Chiesi. Trimbrow 87 Mikrogramm/5 Mikrogramm/9 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung: Fachinformation [online]. 07.2017 [Zugriff: 19.04.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. GlaxoSmithKline. A study comparing the efficacy, safety and tolerability of fixed dose combination (FDC) of FF/UMEC/VI with the FDC of FF/VI and UMEC/VI; administered once-daily via a Dry Powder Inhaler (DPI) in subjects with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 23.03.2018 [Zugriff: 13.04.2018]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02164513>.
5. GlaxoSmithKline Research & Development. A phase III, 52 week, randomized, double-blind, 3-arm parallel group study, comparing the efficacy, safety and tolerability of the fixed dose triple combination fluticasone furoate/ umeclidinium/vilanterol, with the fixed dose dual combinations of fluticasone furoate/vilanterol and umeclidinium/vilanterol, all administered once-daily in the morning via a dry powder inhaler in subjects with chronic obstructive pulmonary disease [online]. In: EU Clinical Trials Register. 04.12.2017 [Zugriff: 13.04.2018]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-003075-35>.
6. GlaxoSmithKline. A phase III, 52 week, randomized, 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: study CTT116855; reporting and analysis plan [unveröffentlicht]. 2017.
7. GlaxoSmithKline. 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: study CTT116855; clinical study report [unveröffentlicht]. 2018.

8. GlaxoSmithKline. 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: study CTT116855; protocol amendment 5 [unveröffentlicht]. 2016.
9. GlaxoSmithKline. 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: study CTT116855; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.
10. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, Brooks J, Criner GJ, Day NC et al. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N Engl J Med* 18.04.2018 [Epub ahead of print].
11. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: report 2018 [online]. 2018 [Zugriff: 03.05.2018]. URL: http://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf.
12. GSK. Trelegy Ellipta: Fachinformation [online]. 11.2017 [Zugriff: 13.04.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
13. GSK. Relvar Ellipta 92 Mikrogramm/22 Mikrogramm Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation: Fachinformation [online]. 09.2017 [Zugriff: 17.04.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
14. GSK. Anoro: Fachinformation [online]. 07.2017 [Zugriff: 24.04.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
15. Suissa S, Ernst P, Vandemheen KL, Aaron SD. Methodological issues in therapeutic trials of COPD. *Eur Respir J* 2008; 31(5): 927-933.
16. Vestbo J, Anderson JA, Calverley PM, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C et al. Bias due to withdrawal in long-term randomised trials in COPD: evidence from the TORCH study. *Clin Respir J* 2011; 5(1): 44-49.
17. Suissa S, Drazen JM. Making sense of triple inhaled therapy for COPD. *N Engl J Med* 18.04.2018 [Epub ahead of print].
18. GSK. Incruse: Fachinformation [online]. 07.2017 [Zugriff: 17.04.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
19. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.

20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.
21. Geldmacher H, Biller H, Herbst A, Urbanski K, Allison M, Buist AS et al. Die Prävalenz der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) in Deutschland. Dtsch Med Wochenschr 2008; 133(50): 2609-2614.
22. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD study): a population-based prevalence study. Lancet 2007; 370(9589): 741-750.
23. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Fachgesellschaften. Nationale Versorgungsleitlinie COPD: Langfassung; Version 1.9; Januar 2012, basierend auf der Fassung vom Februar 2006 (AWMF-Reg-Nr. nvl/003) [online]. 24.03.2006 [Zugriff: 20.09.2017]. URL: <http://www.copd.versorgungsleitlinien.de>.
24. Mahler DA, Ward J, Fierro-Carrion G, Waterman LA, Lentine TF, Mejia-Alfaro R et al. Development of self-administered versions of modified baseline and transition dyspnea indexes in COPD. COPD 2004; 1(2): 165-172.
25. Mahler DA, Waterman LA, Ward J, McCusker C, ZuWallack R, Baird JC. Validity and responsiveness of the self-administered computerized versions of the baseline and transition dyspnea indexes. Chest 2007; 132(4): 1283-1290.
26. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. Am Rev Respir Dis 1992; 145(6): 1321-1327.
27. Weldam SW, Schuurmans MJ, Liu R, Lammers JW. Evaluation of Quality of Life instruments for use in COPD care and research: a systematic review. Int J Nurs Stud 2013; 50(5): 688-707.
28. Meguro M, Barley EA, Spencer S, Jones PW. Development and validation of an improved, COPD-specific version of the St. George respiratory questionnaire. Chest 2007; 132(2): 456-463.
29. Jones P. St George's respiratory questionnaire for COPD patients (SGRQ-C): manual; version 1.3 [online]. 03.2016 [Zugriff: 03.05.2018]. URL: http://www.healthstatus.sgul.ac.uk/SGRQ_download/SGRQ-C%20Manual%20March%202016.pdf.
30. Singh D, Papi A, Corradi M, Pavlišová I, Montagna I, Francisco C et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β 2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. Lancet 2016; 388(10048): 963-973.

31. GlaxoSmithKline. A phase III, 24 week, randomised, double blind, double dummy, parallel group study (with an extension to 52 weeks in a subset of subjects) comparing the efficacy, safety and tolerability of the fixed dose triple combination FF/UMEC/VI administered once daily in the morning via a dry powder inhaler with budesonide/formoterol 400mcg/12mcg administered twice-daily via a reservoir inhaler in subjects with chronic obstructive pulmonary disease: study CTT116853; clinical study report [unveröffentlicht]. 2016.
32. GlaxoSmithKline. A phase III, 24 week, randomised, double blind, double dummy, parallel group study (with an extension to 52 weeks in a subset of subjects) comparing the efficacy, safety and tolerability of the fixed dose triple combination FF/UMEC/VI administered once daily in the morning via a dry powder inhaler with budesonide/formoterol 400mcg/12mcg administered twice-daily via a reservoir inhaler in subjects with chronic obstructive pulmonary disease: study CTT116853; protocol amendment 4 [unveröffentlicht]. 2016.
33. GlaxoSmithKline. A comparison study between the fixed dose triple combination of fluticasone furoate/ umeclidinium/ vilanterol trifenate (FF/UMEC/VI) with budesonide/formoterol in subjects with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 15.11.2016 [Zugriff: 26.04.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02345161>.
34. Lipson DA, Barnacle H, Birk R, Brealey N, Locantore N, Lomas DA et al. FULFIL Trial: once-daily triple therapy for patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2017; 196(4): 438-446.
35. GlaxoSmithKline Research & Development. A phase III, 24 week, randomized, double blind, double dummy, parallel group study (with an extension to 52 weeks in a subset of subjects) comparing the efficacy, safety and tolerability of the fixed dose triple combination FF/UMEC/VI administered once-daily in the morning via a dry powder inhaler with budesonide/formoterol 400mcg/12mcg administered twice-daily via a reservoir inhaler in subjects with chronic obstructive pulmonary disease [online]. [Zugriff: 03.05.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003073-10.
36. AstraZeneca. Symbicort Turbohaler 320/9 Mikrogramm/Dosis Pulver zur Inhalation: Fachinformation [online]. 06.2017 [Zugriff: 23.04.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
37. Chiesi. FOSTER NEXThaler 100 Mikrogramm/6 Mikrogramm pro Dosis: Fachinformation [online]. 10.2017 [Zugriff: 23.04.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
38. Statistisches Bundesamt. Statistik Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre [online]. 01.01.2016 [Zugriff: 02.01.2018]. URL: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data;jsessionid=BEF258FAC8559267EF28D47CAAC343E4.tomcat_GO_2_1?operation=abruftabelleAbrufen&selectionname=12411-0005&levelindex=0&levelid=1514895442443&index=4.

39. Karrasch S, Brüske I, Smith MP, Thorand B, Huth C, Ladwig KH et al. What is the impact of different spirometric criteria on the prevalence of spirometrically defined COPD and its comorbidities? Results from the population-based KORA study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016; 11: 1881.
40. Gläser S, Schäper C, Obst A, Ittermann T, Völzke H, Felix SB et al. Impact of different definitions of airflow limitation on the prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in the general population. *Respiration* 2010; 80(4): 292-300.
41. Worth H, Buhl R, Criée CP, Kardos P, Mailänder C, Vogelmeier C. The ‘real-life’ COPD patient in Germany: the DACCORD study. *Respir Med* 2016; 111: 64-71.
42. Lucke T, Herrera RF, Wacker M, Holle R, Jörres RA. Identification and description of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients eligible for treatment with fluticasonefuroate/umeclidinium/vilanterol/trifenatate/mepolizumab and umeclidinium/vilanterol trifenate in a German national COPD cohort called COSYCONET. 2017.
43. Bundesministerium für Gesundheit. Statistik Mitglieder und Familienangehörige GKV (Bund und nach Versicherungen) [online]. 16.08.2016 [Zugriff: 02.01.2018]. URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte.html>.
44. Vogelmeier C, Buhl R, Burghuber O, Criée CP, 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 [online]. 24.01.2018 [Zugriff: 22.02.2018]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-006l_S2k_COPD_chronisch-obstruktive-Lungenerkrankung_2018-01.pdf.
45. Astra Zeneca. Eklira Genuair 322 Mikrogramm Pulver zur Inhalation: Fachinformation [online]. 04.2017 [Zugriff: 24.01.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
46. Berlin-Chemie Menarini. Brimica Genuair 340 Mikrogramm/12 Mikrogramm Pulver zur Inhalation: Fachinformation [online]. 11.2017 [Zugriff: 24.01.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
47. Boehringer Ingelheim. Striverdi Respimat: Fachinformation [online]. 02.2016 [Zugriff: 30.11.2017]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
48. Boehringer Ingelheim. Spiriva Respimat: Fachinformation [online]. 05.2017 [Zugriff: 24.01.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
49. Boehringer Ingelheim. Spiolto Respimat: Fachinformation [online]. 02.2017 [Zugriff: 24.01.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
50. Elpen. Rolenium: Fachinformation [online]. 12.2016 [Zugriff: 24.01.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

51. GlaxoSmithKline. Serevent Dosier-Aerosol Serevent Diskus: Fachinformation [online]. 02.2015 [Zugriff: 30.11.2017]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
52. Novartis. Ultibro Breezhaler: Fachinformation [online]. 10.2017 [Zugriff: 30.11.2017]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
53. Novartis. Seebri Breezhaler 44 Mikrogramm: Fachinformation [online]. 07.2017 [Zugriff: 30.11.2017]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
54. Novartis. Onbrez Breezhaler: Fachinformation [online]. 09.2017 [Zugriff: 30.11.2017]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
55. Ratiopharm. Formoterol-ratiopharm 12 Mikrogramm Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation: Fachinformation [online]. 01.2014 [Zugriff: 24.01.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
56. Ratiopharm. Beclometason-ratiopharm Dosieraerosol: Fachinformation [online]. 05.2017 [Zugriff: 23.01.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

Anhang A – Charakterisierung der Studie IMPACT

Tabelle 21: Charakterisierung der Studie IMPACT – RCT, direkter Vergleich: FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
IMPACT	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (≥ 40 Jahre) mit bestätigter COPD: <ul style="list-style-type: none"> ▪ FEV₁/FVC < 0,70 (post-Salbutamol) zu Screening ▪ post-Bronchodilatator FEV₁ Soll < 50 % und ≥ 1 dokumentierte moderate^b oder schwere^c Exazerbation innerhalb 12 Monate vor Screening <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ post-Bronchodilatator FEV₁ ≥ 50 % bis < 80 % Soll zu Screening und ≥ 2 dokumentierte moderate^b Exazerbationen oder ≥ 1 dokumentierte schwere^c Exazerbation innerhalb 12 Monate vor Screening ▪ tägliche COPD-Erhaltungstherapie ≥ 3 Monate ▪ CAT-Score ≥ 10 ▪ aktive oder ehemalige^d Raucher mit ≥ 10 Packungsjahren 	Gesamtpopulation: FF/UMEC/VI (N = 4155) FF/VI (N = 4139) UMEC/VI (N = 2073) davon vom pU ausgewertete Teilpopulation ^e : FF/UMEC/VI (n = 1220) UMEC/VI (n = 576)	Run-in ^f : 2 Wochen Behandlung: 52 Wochen Beobachtung: 1 Woche	971 Zentren in Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Chile, China, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Hong Kong, Israel, Japan, Kanada, Kolumbien, Korea, Neuseeland, Niederlande, Norwegen, Österreich, Peru, Philippinen, Polen, Puerto Rico, Rumänien, Russland, Schweden, Singapur, Spanien, Südafrika, Thailand, Tschechien, Türkei, Ukraine, USA, Vereinigtes Königreich, Vietnam 06/2014–07/2017	primär: Jahresrate moderate / schwere Exazerbationen sekundär: Morbidität gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Charakterisierung der Studie IMPACT – RCT, direkter Vergleich: FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI (Fortsetzung)

a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.

b: Gemäß Studienprotokoll liegt eine moderate Exazerbation vor, wenn die Verschlechterung der COPD-Symptomatik eine Behandlung mit oralen / systemischen Kortikosteroiden und / oder Antibiotika erfordert.

c: Gemäß Studienprotokoll liegt eine schwere Exazerbation vor, wenn die Verschlechterung der COPD-Symptomatik eine Hospitalisierung erfordert.

d: rauchfrei für ≥ 6 Monate vor Screening

e: Vorbehandlung mit ICS + LABA

f: Die Patientinnen und Patienten erhielten ihre bestehende COPD Medikation bis zur Randomisierung. Mit Beginn der Studienmedikation wurde diese abgesetzt. Mukolytika durften weiter eingenommen werden. Zusätzlich war für die gesamte Studiendauer der Einsatz von Salbutamol als Notfallmedikation möglich.

CAT: COPD Assessment Test; COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; FEV₁: forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; FF: Fluticasonfuroat; FVC: forcierte Vitalkapazität; ICS: inhalative Kortikosteroide; LABA: langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; UMEC: Umeclidinium; vs.: versus; VI: Vilanterol

Tabelle 22: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: FF/UMEC/VI vs. FF/VI + UMEC

Studie	Intervention	Vergleich
IMPACT	FF/UMEC/VI 100 µg/62,5 µg/25 µg 1-mal täglich morgens	UMEC/VI 62,5 µg/25 µg 1-mal täglich morgens
<p><u>Notfallmedikation:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Salbutamol^a <p><u>Vorbehandlung und 2-wöchige Run-in-Phase:</u></p> <p>erlaubt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ICS, LABA, LAMA, SABA, SAMA ▪ PDE-4-Inhibitoren (Roflumilast) ▪ Theophyllin ▪ Nedocromil oder Cromoglicinsäure ▪ Sauerstoff ▪ Mukolytika ▪ Zafirlukast, Montelukast, Zileuton ▪ systemische Kortikosteroide ▪ Antibiotika (≤ 14 Tage zur Kurzzeitbehandlung von COPD-Exazerbationen oder Pneumonie) ▪ andere COPD-Medikation <p>nicht erlaubt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ kontinuierliche Langzeitbehandlung mit Antibiotika ≥ 30 Tage vor Screening ▪ systemische, orale und parenterale Kortikosteroide ≥ 30 Tage vor Screening ▪ jede andere Studienmedikation ≥ 30 Tage oder 5 Halbwertszeiten vor Screening <p><u>Erlaubte Begleitbehandlung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ orale oder injizierbare Kortikosteroide ≤ 14 Tage zur Kurzzeitbehandlung von COPD-Exazerbationen oder Pneumonie ▪ Antibiotika ≤ 14 Tage zur Kurzzeitbehandlung von COPD-Exazerbationen oder Pneumonie sowie bei akuten Infektionen^b ▪ jegliche COPD-Medikation ≤ 14 Tage zur Kurzzeitbehandlung von moderaten / schweren Exazerbationen oder Pneumonie, wenn medizinisch notwendig ▪ Mukolytika (z. B. Acetylcystein) ▪ Langzeittherapie mit Sauerstoff ≤ 3 l/min Flussrate ▪ Erhaltungsphase der pulmonalen Rehabilitation ▪ Impfungen (z. B. Influenza, Pneumonie, Herpes Zoster) ▪ Behandlung zur Raucherentwöhnung ▪ hustenstillende Medikamente ▪ positiver Atemwegsdruck bei Schlafapnoe 		
<p>a: keine Anwendung ≥ 4 Stunden vor der Spirometrie-Messung b: Bei Nichtansprechen konnte die Antibiotikagabe zur Behandlung einer Exazerbation auf bis zu 30 Tage verlängert werden.</p> <p>COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; FF: Fluticasonfuroat; ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum; LAMA: langwirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist; PDE-4: Phosphodiesterase-4; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SABA: kurz wirksames Beta-2-Sympathomimetikum; SAMA: kurz wirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist; UMEC: Umeclidinium; vs.: versus; VI: Vilanterol</p>		

Anhang B – Charakterisierung der Studienpopulation der Studie IMPACT

Tabelle 23: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie IMPACT – RCT, direkter Vergleich: FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI

Studie	FF/UMEC/VI	UMEC/VI
Charakteristika		
Kategorie		
IMPACT	N ^a = 1220	N ^a = 576
Alter [Jahre], MW (SD)	65 (8)	64 (8)
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 (27,2)	45,2 (27,5)
COPD-Schweregrad [nach GOLD], n (%)		
Grad 1 (mild; FEV ₁ ≥ 80 % Soll)	2 (< 1)	2 (< 1)
Grad 2 (moderat; FEV ₁ ≥ 50 % bis < 80 % Soll)	505 (41)	237 (41)
Grad 3 (schwer; FEV ₁ ≥ 30 % bis < 50 % Soll)	545 (45)	257 (45)
Grad 4 (sehr schwer; FEV ₁ < 30 % Soll)	165 (14)	80 (14)
unbekannt	3 (< 1 ^b)	0 (0)
COPD-Exazerbationen ^c , n (%)		
< 2 moderate und keine schwere Exazerbation	335 (27)	151 (26)
≥ 2 moderate oder ≥ 1 schwere Exazerbation	885 (73)	425 (74)
CAT-Score, MW (SD)	20,0 (6,0)	20,1 (5,9)
BMI [kg/m ²], MW (SD)	26,4 (6,0)	27,1 (6,1)
Therapieabbruch, n (%)	193 (16)	130 (23)
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten innerhalb der relevanten Teilpopulation (Vorbehandlung mit ICS + LABA)		
b: eigene Berechnung		
c: innerhalb der letzten 12 Monate vor Screening		
BMI: Body-Mass-Index; CAT: COPD Assessment Test; COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; 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		

Anhang C – Ergebnisse der Studie IMPACT (Teilpopulation mit ICS + LABA-Vorbehandlung) – ergänzende Darstellung

Tabelle 24: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	FF/UMEC/VI		UMEC/VI		FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
IMPACT					
Morbidity					
COPD-Symptomatik					
CAT-Responder ^a	1220	544 (45)	576	230 (40)	1,12 [0,99; 1,26] ^b ; 0,064 ^c
TDI-Responder ^d					
TDI Focal Score ≥ 1	467	176 (38)	220	72 (33)	1,15 [0,92; 1,44] ^b ; 0,242 ^c
TDI Focal Score ≥ 2	467	144 (31)	220	52 (24)	1,30 [0,99; 1,72] ^b ; 0,052 ^c
TDI Focal Score $\geq 1,5$	467	164 (35)	220	60 (27)	1,29 [1,01; 1,65] ^b ; 0,041 ^c
TDI Focal Score $\geq 2,5$	467	128 (27)	220	50 (23)	1,21 [0,91; 1,60] ^b ; 0,215 ^c
PGR					
Schwere der COPD	1003		434		OR^e: 0,85 [0,70; 1,04]; 0,124
viel besser		175 (17)		68 (16)	
besser		347 (35)		142 (33)	
etwas besser		276 (28)		123 (28)	
keine Änderung		139 (14)		76 (18)	
etwas schlechter		49 (5)		18 (4)	
schlechter		14 (1)		6 (1)	
viel schlechter		3 (< 1)		1 (< 1)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
SGRQ-Responder ^f	1220	585 (48)	576	227 (39)	1,22 [1,08; 1,37]; < 0,001 ^c
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	1220	799 (65,5)	576	378 (65,6)	–
SUEs ^{g,h} (nicht tödlich)	1220	145 (11,9)	576	51 (8,9)	1,34 [0,99; 1,82]; 0,055 ^c

(Fortsetzung)

Tabelle 24: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	FF/UMEC/VI		UMEC/VI		FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
IMPACT					
Abbruch wegen UEs (ohne Exazerbationen)	1220	40 (3,3)	576	34 (5,9)	0,56 [0,36; 0,87]; 0,009 ^d
kardiovaskuläre Ereignisse			keine verwertbaren Daten		
Pneumonie	1220	83 (6,8)	576	22 (3,8)	1,78 [1,13; 2,82]; 0,012 ^d
<p>a: Patientinnen und Patienten mit einer Reduktion des CAT-Scores um ≥ 2 Punkte (eine Reduktion des Scores bedeutet eine Verbesserung). Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten zu Studienbeginn oder zum Auswertungszeitpunkt wurden als Non-Responder eingestuft.</p> <p>b: eigene Berechnung von Effekt und KI (asymptotisch)</p> <p>c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [19])</p> <p>d: Verwendung der TDI-SAC-Version. Für die Auswertung des TDI wurde eine Subpopulation aus Patientinnen und Patienten herangezogen, für die eine Übersetzung des BDI/TDI-Fragebogens vorlag.</p> <p>e: ordinale logistische Regression, adjustiert nach Raucherstatus und geografischer Region</p> <p>f: Patientinnen und Patienten mit einer Reduktion des SGRQ-Gesamtscores um ≥ 4 Punkte (eine Reduktion des Scores bedeutet eine Verbesserung). Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten zu Studienbeginn oder zum Auswertungszeitpunkt wurden als Non-Responder eingestuft.</p> <p>g: SUEs, die während der Behandlung mit Studienmedikation auftraten (zwischen Beginn der Studienbehandlung und Beendigung der Studienbehandlung + 1 Tag). Patientinnen und Patienten, die die Studienmedikation frühzeitig abbrechen, sind nur bis zu diesem Zeitpunkt erfasst. Nach Therapieabbruch wurden SUEs weiter erfasst, Daten zur relevanten Teilpopulation liegen allerdings nicht vor.</p> <p>h: ohne Exazerbationsereignisse</p> <p>BDI: Baseline Dyspnea Index; CAT: COPD Assessment Test; COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; FF: Fluticasonfuroat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OR: Odds Ratio; PGR: Patient Global Rating; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TDI-SAC: Transition Dyspnea Index – Self-administered computerized; UE: unerwünschtes Ereignis; UMEC: Umeclidinium; vs.: versus; VI: Vilanterol</p>					

Tabelle 25: Ergebnisse (Morbidity: Exazerbationen) – RCT, direkter Vergleich: FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	FF/UMEC/VI		UMEC/VI		FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI
	N	Jährliche Exazerbationsrate [95 %-KI]	N	Jährliche Exazerbationsrate [95 %-KI]	Rate Ratio [95 %-KI]; p-Wert ^a
IMPACT					
Morbidity					
jährliche Exazerbationsrate					
moderate oder schwere Exazerbationen	1217	0,71 [0,65; 0,78]	576	0,93 [0,82; 1,06]	0,76 [0,65; 0,89]; < 0,001
schwere Exazerbationen	1217	0,11 [0,09; 0,13]	576	0,16 [0,12; 0,21]	0,67 [0,48; 0,94]; 0,019
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Exazerbationen (ergänzend dargestellt)					
moderate oder schwere Exazerbationen	1220	486 (40)	576	261 (45)	0,88 [0,79; 0,98]; 0,028 ^b
schwere Exazerbationen	1220	108 (9)	576	71 (12)	0,72 [0,54; 0,95]; 0,022 ^b
a: Negativ-Binomial-Model adjustiert nach Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme, Raucherstatus, geografische Region und FEV ₁ % Soll an Tag 1.					
b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [19])					
FEV ₁ : forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; FF: Fluticasonfuroat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; UMEC: Umeclidinium; vs.: versus; VI: Vilanterol					

Tabelle 26: Ergebnisse (Morbidity: TDI, Gesundheitszustand) – RCT, direkter Vergleich: FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	FF/UMEC/VI			UMEC/VI			FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI MD [95 %-KI]; p-Wert
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	
IMPACT							
Morbidity							
TDI Focal Score ^b	335	6,2 (2,0) ^c	1,6 (3,2)	149	6,2 (1,9)	1,7 (2,9)	-0,03 [-0,63; 0,57]; 0,922 ^d
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	1067	66,9 (17,0)	6,5 (0,4) ^e	460	67,5 (15,7)	6,6 (0,7) ^e	0,0 [-1,6; 1,5] 0,960 ^f
<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effekts berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: Für die Auswertung des TDI wurde eine Subpopulation aus Patientinnen und Patienten herangezogen, für die eine Übersetzung des Fragebogens vorlag.</p> <p>c: entspricht BDI</p> <p>d: eigene Berechnung: t-Test</p> <p>e: Standardfehler</p> <p>f: MMRM mit den Kovariablen Behandlungsgruppe, Raucherstatus, geografische Region, Visite, Baseline und den Interaktionstermen für Baseline und Visite sowie Behandlungsgruppe und Visite.</p> <p>BDI: Baseline Dyspnea Index; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FF: Fluticasonfuroat; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TDI: Transition Dyspnea Index; UMEC: Umeclidinium; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus; VI: Vilanterol</p>							

Tabelle 27: Ergebnisse (Gesamtmortalität, tödliche SUEs) – RCT, direkter Vergleich:
 FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI

Studie	FF/UMEC/VI		UMEC/VI		FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
IMPACT					
Mortalität					
Gesamtmortalität ^a	1220	k. A. 16 (1,3)	576	k. A. 16 (2,8)	0,43 [0,21; 0,85]; 0,016 ^b
tödliche SUEs ^c	1220	k. A. 21 (1,7)	576	k. A. 16 (2,8)	RR: 0,62 [0,33; 1,18]; 0,146 ^d
a: Todesfälle, die während der Behandlung mit Studienmedikation auftraten (zwischen Beginn der Studienbehandlung und Beendigung der Studienbehandlung + 1 Tag). Nach Therapieabbruch wurden Todesfälle weiter erfasst, Daten zur relevanten Teilpopulation liegen allerdings nicht vor. b: Cox-Modell, adjustiert nach Alter und Geschlecht c: jegliches tödliches SUE unter Therapie d: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [19]) FF: Fluticasonfuroat; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; UMEC: Umeclidinium; vs.: versus; VI: Vilanterol					

Anhang D – Ergänzend dargestellte Ergebnisse (Studie 200812)

Tabelle 28: Ergebnisse (Morbidity: TDI-Responder) – RCT, direkter Vergleich:
FF/UMEC/VI vs. FF/VI + UMEC

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	FF/UMEC/VI		FF/VI + UMEC		FF/UMEC/VI vs. FF/VI + UMEC
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
200812					
Morbidity					
TDI-Responder ^a					
TDI Focal Score ≥ 1	147	97 (66)	142	101 (71)	0,93 [0,79; 1,08] ^b ; 0,529 ^c
TDI Focal Score ≥ 2	147	87 (59)	142	85 (60)	0,99 [0,82; 1,20] ^b ; 0,938 ^c
TDI Focal Score $\geq 1,5$	147	92 (63)	142	93 (65)	0,96 [0,80; 1,14] ^b ; 0,683 ^c
TDI Focal Score $\geq 2,5$	147	81 (55)	142	76 (54)	1,03 [0,83; 1,27] ^b ; 0,831 ^c
<p>a: In der Studie wurde die TDI-SAC-Version eingesetzt. b: Eigene Berechnung von Effekt (im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm mit Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen) und KI (asymptotisch). c: unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [19]) FF: Fluticasonfuroat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; TDI-SAC: Transition Dyspnea Index – Self-administered computerized; UMEC: Umeclidinium; vs.: versus; VI: Vilanterol</p>					

Anhang E – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

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

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Wagner, Thomas	ja	ja / nein	nein / nein	ja / nein	ja	nein	nein

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

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

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

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

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

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

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

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?