

IQWiG-Berichte – Nr. 757

**Fluticasonfuroat/Umeclidinium/
Vilanterol
(mit LABA + LAMA
vorbehandelte COPD) –
Addendum zum Auftrag A18-79**

Addendum

Auftrag: A19-27
Version: 1.0
Stand: 12.04.2019

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol (mit LABA + LAMA vorbehandelte COPD) –
Addendum zum Auftrag A18-79

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

26.03.2019

Interne Auftragsnummer:

A19-27

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

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Helmut Hörn
- Charlotte Guddat
- Michaela Florina Kerekes
- Cornelia Rüdiger
- Beate Wieseler

Schlagwörter: Fluticasonfuroat, Umeclidinium, Vilanterol, Lungenkrankheiten – Chronisch Obstruktive, Nutzenbewertung, NCT02164513, NCT02345161

Keywords: Fluticasonfuroat, Umeclidinium, Vilanterol, Pulmonary Disease – Chronic Obstructive, Benefit Assessment, NCT02164513, NCT02345161

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Studiencharakteristika	2
2.2 Ergebnisse	3
2.2.1 Betrachtete patientenrelevante Endpunkte	3
2.2.2 Verzerrungspotenzial – endpunktübergreifend und endpunktspezifisch	4
2.2.3 Ergebnisse.....	5
2.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	12
2.3 Zusammenfassung.....	14
3 Literatur	16
Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven.....	17

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: FF/UMEC/VI vs. FF/VI bzw. FF/UMEC/VI vs. BUD/FOR.....	4
Tabelle 2: Ergebnisse (Gesamtmortalität, tödliche SUEs) – RCT, direkter Vergleich: FF/UMEC/VI vs. FF/VI bzw. FF/UMEC/VI vs. BUD/FOR	6
Tabelle 3: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: FF/UMEC/VI vs. FF/VI bzw. FF/UMEC/VI vs. BUD/FOR.....	7
Tabelle 4: Ergebnisse (Morbidität: Exazerbationen) – RCT, direkter Vergleich: FF/UMEC/VI vs. FF/VI bzw. FF/UMEC/VI vs. BUD/FOR	10
Tabelle 5: Ergebnisse (Morbidität: TDI, Gesundheitszustand) – RCT, direkter Vergleich: FF/UMEC/VI vs. FF/VI bzw. FF/UMEC/VI vs. BUD/FOR	11
Tabelle 6: Subgruppen (gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: FF/UMEC/VI vs. FF/VI bzw. FF/UMEC/VI vs. BUD/FOR.....	13

Abbildungsverzeichnis**Seite**

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven (Gesamtmortalität) – RCT, direkter Vergleich: Studie IMPACT (FF/UMEC/VI vs. FF/VI)	17
--	----

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BUD	Budesonid
CAT	COPD Assessment Test
COPD	Chronic obstructive pulmonary Disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions
E-RS: COPD	Evaluating Respiratory Symptoms in COPD
FEV ₁	Forced Expiratory Volume in 1 Second (expiratorische Einsekundenkapazität)
FF	Fluticasonfuroat
FF/UMEC/VI	fixe Wirkstoffkombination Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol
FOR	Formoterol
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
ICS	Inhaled Corticosteroid (inhalatives Kortikosteroid)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LABA	Long-acting β 2 adrenergic Receptor Agonist (lang wirksames Beta-2-Sympathomimetikum)
LAMA	Long-acting muscarinic Receptor Antagonist (lang wirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist)
PGR	Patient Global Rating
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SAC	Self-Administered Computerized Version
SGB	Sozialgesetzbuch
SGRQ	St. George's Respiratory Questionnaire
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TDI	Transition Dyspnea Index
UE	unerwünschtes Ereignis
UMEC	Umeclidinium
VAS	visuelle Analogskala
VI	Vilanterol

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 26.03.2019 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A18-79 (Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

In seinem Dossier [2] hat der pU den Vergleich von Fluticasonfuroat/ Umeclidinium/Vilanterol (FF/UMEC/VI) mit einer Kombination aus einem lang wirksamen Beta-2-Sympathomimetikum (LABA) und einem inhalativen Kortikosteroid (ICS) dargestellt. Diese Kombination entspricht jedoch nicht der aktuell gültigen zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Auswertung des Vergleichs von FF/UMEC/VI vs. FF/VI bzw. FF/UMEC/VI vs. Budesonid/Formoterol (BUD/FOR) in der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die mit LABA und lang wirksamen Muskarinrezeptor-Antagonisten (LAMA) vorbehandelt sind, beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Die folgende Bewertung umfasst die Darstellung des Vergleichs FF/UMEC/VI vs. FF/VI der Studie IMPACT und des Vergleichs FF/UMEC/VI vs. BUD/FOR der Studie FULFIL für die jeweiligen Teilpopulationen der Patientinnen und Patienten mit moderater bis schwerer COPD, die beim Studieneinschluss mit einer Kombination aus einem LABA und einem LAMA nicht ausreichend eingestellt waren (d. h. die weiterhin Symptome aufwiesen).

2.1 Studiencharakteristika

Die Studiencharakteristika der Studien IMPACT und FULFIL sind in der Dossierbewertung A18-79 [1] beschrieben und in deren Anhang tabellarisch dargestellt. Die Patientencharakteristika der Studien IMPACT und FULFIL sind ebenfalls im Anhang der Dossierbewertung A18-79 [1] dargestellt.

In den Studien IMPACT und FULFIL zeigten sich zwischen den jeweiligen Behandlungsarmen keine wesentlichen Unterschiede in den Patientencharakteristika.

Im Vergleich der beiden Studien fällt zum einen die unterschiedlich lange Behandlungsdauer (IMPACT 52 Wochen; FULFIL 24 Wochen) und zum anderen der unterschiedlich hohe Anteil der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 moderaten oder ≥ 1 schweren COPD-Exazerbationen (IMPACT 66 %; FULFIL 50 %) auf.

Im Rahmen der Stellungnahme und der mündlichen Anhörung [3,4] definiert der pharmazeutische Unternehmer (pU) das Vorliegen einer Exazerbationsvorgeschichte als das Vorliegen von ≥ 1 moderater Exazerbation in den vergangenen 12 Monaten. Gemäß dieser Definition haben in der Studie IMPACT alle Patientinnen und Patienten eine Exazerbationsvorgeschichte, in der Studie FULFIL hingegen nur 63 % der Patientinnen und Patienten. Für diese Patientinnen und Patienten der Studie FULFIL legt der pU in seiner Stellungnahme für 3 Endpunkte (jährliche Exazerbationsrate, Transition Dyspnea Index [TDI] Focal Score und Patient Global Rating [PGR] der Schwere der COPD) Ergebnisse vor. Diese Daten werden im Folgenden nicht dargestellt, da sie selektiv nur einzelne Endpunkte betreffen.

2.2 Ergebnisse

2.2.1 Betrachtete patientenrelevante Endpunkte

In die Bewertung gehen folgende patientenrelevante Endpunkte ein:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - Exazerbationen
 - Symptomatik, erfasst über
 - COPD Assessment Test (CAT)
 - TDI – Self-administered computerized Version (TDI-SAC)
 - Evaluating Respiratory Symptoms in COPD (E-RS: COPD)
 - PGR der Schwere der COPD
 - Gesundheitszustand, erhoben über European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions (EQ-5D) visuelle Analogskala (VAS)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gemessen über den St. George`s Respiratory Questionnaire (SGRQ)
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (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. Zu spezifischen UEs liegen im Dossier des pU nur unvollständige Informationen vor. Zwar legt der pU für die relevanten Teilpopulationen Anteile von Patientinnen und Patienten mit Ereignis pro Behandlungsarm für alle UEs jeweils nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) vor, aber nicht für SUEs und Abbruch wegen UEs. Eine Auswahl spezifischer UEs nur auf Basis aller UEs (schwerer und nicht schwerer UE) ist nicht sachgerecht.

Tabelle 1 zeigt, für welche Endpunkte Ergebnisse dargestellt werden.

Tabelle 1: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: FF/UMEC/VI vs. FF/VI bzw. FF/UMEC/VI vs. BUD/FOR

Studie	Endpunkte											
	Gesamtmortalität	Exazerbationen	CAT	TDI-SAC	E-RS: COPD	PGR der Schwere der COPD	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ)	SUEs ^a	Abbruch wegen UE	Kardiovaskuläre Ereignisse ^b	Pneumonie ^c
IMPACT	ja	ja	ja	ja	nein ^d	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^e	ja
FULFIL	ja ^f	ja	ja	ja	nein ^g	ja	nein ^h	ja	ja	ja	nein ^e	ja

a: Es liegen nur getrennte Auswertungen zu tödlichen und nicht tödlichen SUEs vor. Im Folgenden werden die nicht tödlichen SUEs herangezogen.
 b: Gruppe aus folgenden SMQs (kodiert nach MedDRA-Version 19.0 in der Studie FULFIL und MedDRA-Version 20 in der Studie IMPACT): 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: Zusammenstellung mehrerer, nicht a priori bestimmter PTs zu Pneumonien
 d: Endpunkt nicht erhoben
 e: Operationalisierung umfasst verschiedene SMQs; es ist unklar, ob alle aufgetretenen Ereignisse patientenrelevant sind.
 f: ausschließlich erfasst über die Erhebung von UEs
 g: keine verwertbaren Daten
 h: keine Erhebung zu Woche 24
 BUD: Budesonid; CAT: COPD Assessment Test; COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; E-RS: COPD: Evaluating Respiratory Symptoms in COPD; FF: Fluticasonfuroat; FOR: Formoterol; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PGR: Patient Global Rating; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SAC: Self-Administered Computerized Version; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TDI: Transition Dyspnea Index; UE: unerwünschtes Ereignis; UMEC: Umeclidinium; VI: Vilanterol; vs.: versus

2.2.2 Verzerrungspotenzial – endpunktübergreifend und endpunktspezifisch

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial ist bei beiden Studien IMPACT und FULFIL niedrig.

Die Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtmortalität, Exazerbationen, SUEs, Abbruch wegen UEs und Pneumonie werden in beiden Studien jeweils als potenziell niedrig verzerrt bewertet. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Ebenfalls in Übereinstimmung mit dem pU wird das Verzerrungspotenzial bei den Endpunkten PGR der Schwere der COPD und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) aufgrund des hohen Anteils an Patientinnen und Patienten (> 10 %), die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden, als hoch eingestuft.

Abweichend vom pU wird beim TDI Focal Score das ITT-Prinzip nicht als verletzt angesehen und das Ergebnis daher als niedrig verzerrt bewertet.

Bei den Endpunkten Symptomatik (CAT) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ) wurden in den Responderanalysen Patientinnen und Patienten ohne vorliegenden Wert zum Auswertungszeitpunkt als Nichtansprecher gewertet. Es ist unklar, wie groß der Anteil ersetzter Werte in den Auswertungen jeweils ist. Neben den ohnehin vorgenommenen Ersetzungen für Studienabbruchern, könnten weitere Patientinnen und Patienten als Nichtansprecher ersetzt worden sein, weil aus anderem Grund kein Wert für sie vorlag. Daher wird das Verzerrungspotenzial bei diesen beiden Endpunkten abweichend vom pU als hoch eingestuft.

2.2.3 Ergebnisse

Tabelle 2, Tabelle 3, Tabelle 4 und Tabelle 5 zeigen die Ergebnisse der Vergleiche von FF/UMEC/VI vs. FF/VI bzw. FF/UMEC/VI vs. BUD/FOR. Die Kaplan-Meier-Kurven zur Gesamtmortalität in der Studie IMPACT sind in Abbildung 1 (Anhang A) dargestellt.

Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Dabei wurden im Falle des relativen Risikos die Effektschätzung und die Berechnung des zugehörigen Konfidenzintervalls mit einem Korrekturfaktor von 0,5 in beiden Studienarmen durchgeführt, falls in einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten.

Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauer in den Studien, der unterschiedlichen Wirkstoffe in den beiden Kontrollarmen und der Unterschiede zwischen den beiden Populationen hinsichtlich der Exazerbationsvorgeschichte wurden die Ergebnisse der Studien nicht metaanalytisch zusammengefasst.

Die Vergleiche von FF/UMEC/VI vs. FF/VI bzw. FF/UMEC/VI vs. BUD/FOR werden für alle Patientinnen und Patienten der Studien IMPACT und FULFIL mit einer Vorbehandlung mit LABA + LAMA dargestellt. Dabei wird nicht zwischen Patientinnen und Patienten mit und ohne Exazerbationsvorgeschichte unterschieden. Die vom pU nachgereichten Ergebnisse für die Teilpopulation mit ≥ 1 moderater Exazerbation in den 12 Monaten vor Studieneinschluss in die Studie FULFIL (siehe Abschnitt 2.1) unterscheiden sich nicht wesentlich von diesen Ergebnissen.

Tabelle 2: Ergebnisse (Gesamtmortalität, tödliche SUEs) – RCT, direkter Vergleich:
FF/UMEC/VI vs. FF/VI bzw. FF/UMEC/VI vs. BUD/FOR

Endpunktkategorie	FF/UMEC/VI		Kontrolle		FF/UMEC/VI vs. Kontrolle
Endpunkt	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI]	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI]	Effekt [95 %-KI]; p-Wert
Studie		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamtmortalität ^a					
IMPACT (52 Wochen, Kontrolle = FF/VI)	389	k. A. 6 (1,5)	349	k. A. 2 (0,6)	HR: 2,40 [0,48; 11,93]; 0,283 ^b
FULFIL (24 Wochen, Kontrolle = BUD/FOR)				k. A.	
tödliche SUEs ^c					
IMPACT (52 Wochen, Kontrolle = FF/VI)	389	k. A. 7 (1,8)	349	k. A. 5 (1,4)	RR: 1,26 [0,40; 3,92]; 0,734 ^d
FULFIL (24 Wochen, Kontrolle = BUD/FOR)	114	k. A. 0 (0)	98	k. A. 1 (1)	RR: 0,29 [0,01; 6,96] ^e ; 0,358 ^d
a: Todesfälle, die zwischen Start der Studienmedikation und dem Ende der Nachbeobachtungsphase (7 Tage nach letzter Gabe der Studienmedikation) auftraten. Eine Auswertung, in der Todesfälle, die zwischen Therapieabbruch und dem vorgesehenen Ende der Studienteilnahme (52 Wochen + 7 Tage) auftraten, berücksichtigt sind, liegt für die relevante Teilpopulation nicht vor. b: Cox-Modell, adjustiert nach Alter und Geschlecht c: Jegliches tödliches SUE, das zwischen 1. Einnahme der Studienmedikation und 1 Tag nach letzter Einnahme der Studienmedikation begonnen hat. Ein Teil dieser SUEs hat erst nach dem Ende der Studienteilnahme zum Tod geführt. d: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [5]) e: eigene Berechnung von Effekt und KI (asymptotisch); im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm wurde bei der Berechnung der Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen verwendet BUD: Budesonid; FF: Fluticasonfuroat; FOR: Formoterol; 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; VI: Vilanterol; vs.: versus					

Tabelle 3: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: FF/UMEC/VI vs. FF/VI bzw. FF/UMEC/VI vs. BUD/FOR

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	FF/UMEC/VI		Kontrolle		FF/UMEC/VI vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Morbidität					
COPD-Symptomatik					
CAT-Responder ^a					
IMPACT (52 Wochen, Kontrolle = FF/VI)	389	158 (41)	349	127 (36)	1,12 [0,93; 1,34] ^b ; 0,259 ^c
FULFIL (24 Wochen, Kontrolle = BUD/FOR)	114	50 (44)	98	41 (42)	1,05 [0,77; 1,43] ^b 0,780 ^c
E-RS: COPD					
IMPACT (52 Wochen, Kontrolle = FF/VI)				Nicht erhoben	
FULFIL (24 Wochen, Kontrolle = BUD/FOR)				Keine verwertbaren Daten	
PGR					
IMPACT (52 Wochen, Kontrolle = FF/VI)					
Schwere der COPD	325		251		OR^d : 0,95 [0,71; 1,27]; 0,720
viel besser		24 (7)		20 (8)	
besser		67 (21)		44 (18)	
etwas besser		84 (26)		77 (31)	
keine Änderung		102 (31)		69 (27)	
etwas schlechter		36 (11)		27 (11)	
schlechter		10 (3)		13 (5)	
viel schlechter		2 (< 1)		1 (< 1)	
FULFIL (24 Wochen, Kontrolle = BUD/FOR)					
Schwere der COPD	101		84		OR^d : 0,42 [0,24; 0,72]; 0,002
viel besser		10 (10)		3 (4)	
besser		25 (25)		14 (17)	
etwas besser		38 (38)		28 (33)	
keine Änderung		22 (22)		29 (35)	
etwas schlechter		5 (5)		6 (7)	
schlechter		1 (< 1)		4 (5)	
viel schlechter		0 (0)		0 (0)	

(Fortsetzung)

Tabelle 3: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: FF/UMEC/VI vs. FF/VI bzw. FF/UMEC/VI vs. BUD/FOR (Fortsetzung)

Endpunktkategorie	FF/UMEC/VI		Kontrolle		FF/UMEC/VI vs. Kontrolle
Endpunkt					
Studie	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
SGRQ-Responder ^e					
IMPACT (52 Wochen, Kontrolle = FF/VI)	389	142 (37)	349	100 (29)	1,27 [1,03; 1,57] ^b ; 0,024 ^c
FULFIL (24 Wochen, Kontrolle = BUD/FOR)	114	46 (40)	98	37 (38)	1,07 [0,76; 1,50]; 0,720 ^c
Nebenwirkungen					
UEs ^f (ergänzend dargestellt)					
IMPACT (52 Wochen, Kontrolle = FF/VI)	389	293 (75,3)	349	231 (66,2)	–
FULFIL (24 Wochen, Kontrolle = BUD/FOR)	114	54 (47,4)	98	39 (39,8)	–
SUEs ^f (nicht tödlich, ohne Exazerbationen)					
IMPACT (52 Wochen, Kontrolle = FF/VI)	389	59 (15,2)	349	51 (14,6)	1,04 [0,73; 1,47]; 0,848 ^c
FULFIL (24 Wochen, Kontrolle = BUD/FOR)	114	8 (7,0)	98	7 (7,1)	1,03 [0,32; 3,28] 0,997 ^c
Abbruch wegen UEs (ohne Exazerbationen)					
IMPACT (52 Wochen, Kontrolle = FF/VI)	389	28 (7,2)	349	19 (5,4)	1,32 [0,75; 2,32]; 0,363 ^c
FULFIL (24 Wochen, Kontrolle = BUD/FOR)	114	5 (4,4)	98	4 (4,1)	1,07 [0,30; 3,89] 0,974 ^c
kardiovaskuläre Ereignisse					
IMPACT (52 Wochen, Kontrolle = FF/VI)			keine verwertbaren Daten		
FULFIL (24 Wochen, Kontrolle = BUD/FOR)			keine verwertbaren Daten		
Pneumonie ^f					
IMPACT (52 Wochen, Kontrolle = FF/VI)	389	33 (8,5)	349	23 (6,6)	1,29 [0,77; 2,15]; 0,404 ^c
FULFIL (24 Wochen, Kontrolle = BUD/FOR)	114	0 (0)	98	1 (1,0)	0,29 [0,01; 6,96] ^b ; 0,358 ^c

(Fortsetzung)

Tabelle 3: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: FF/UMEC/VI vs. FF/VI bzw. FF/UMEC/VI vs. BUD/FOR (Fortsetzung)

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. b: eigene Berechnung von Effekt und KI (asymptotisch); im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm wurde bei der Berechnung der Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen verwendet c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [5]) d: ordinale logistische Regression, adjustiert nach Raucherstatus und geografischer Region; OR < 1 bedeuten einen Vorteil für die Intervention. e: 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. f: UEs, die während der Behandlung mit Studienmedikation auftraten (zwischen Beginn der Studienbehandlung und Ende der Studienbehandlung + 1 Tag). BDI: Baseline Dyspnea Index; BUD: Budesonid; CAT: COPD Assessment Test; COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; E-RS: COPD: Evaluating Respiratory Symptoms in COPD; FF: Fluticasonfuroat; FOR: Formoterol; 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

Tabelle 4: Ergebnisse (Morbidität: Exazerbationen) – RCT, direkter Vergleich: FF/UMEC/VI vs. FF/VI bzw. FF/UMEC/VI vs. BUD/FOR

Endpunktkategorie	FF/UMEC/VI		Kontrolle		FF/UMEC/VI vs. Kontrolle
Endpunkt	N	Jährliche Exazerbationsrate [95 %-KI]	N	Jährliche Exazerbationsrate [95 %-KI]	Rate Ratio [95 %-KI]; p-Wert ^a
Studie					
Morbidität					
jährliche Exazerbationsrate					
IMPACT (52 Wochen, Kontrolle = FF/VI)					
moderate oder schwere Exazerbationen	389	0,84 [0,73; 0,98]	349	1,11 [0,95; 1,29]	0,76 [0,62; 0,94]; 0,012
schwere Exazerbationen	389	0,14 [0,10; 0,20]	349	0,13 [0,09; 0,20]	1,04 [0,62; 1,76]; 0,875
FULFIL (24 Wochen, Kontrolle = BUD/FOR)					
moderate oder schwere Exazerbationen	114	0,38 [k. A.]	98	0,27 [k. A.]	1,42 [0,72; 2,78]; 0,309
schwere Exazerbationen	114	0,02 [k. A.]	98	0,02 [k. A.]	0,97 [0,14; 6,95]; 0,975
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Exazerbationen (ergänzend dargestellt)					
IMPACT (52 Wochen, Kontrolle = FF/VI)					
moderate oder schwere Exazerbationen	389	182 (47)	349	167 (48)	0,98 [0,84; 1,14] 0,788 ^b
schwere Exazerbationen	389	43 (11)	349	31 (9)	1,24 [0,80; 1,93] 0,363 ^b
FULFIL (24 Wochen, Kontrolle = BUD/FOR)					
moderate oder schwere Exazerbationen	114	21 (18)	98	14 (14)	1,29 [0,69; 2,40] 0,532 ^b
schwere Exazerbationen	114	2 (2)	98	2 (2)	0,86 [0,12; 5,99] 0,952 ^b
a: Negativ-Binomial-Model adjustiert nach Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme, Raucherstatus, geografische Region und FEV1 % Soll an Tag 1.					
b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [5])					
BUD: Budesonid; FEV ₁ : forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; FF: Fluticasonfuroat; FOR: Formoterol; 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; VI: Vilanterol; vs.: versus					

Tabelle 5: Ergebnisse (Morbidität: TDI, Gesundheitszustand) – RCT, direkter Vergleich: FF/UMEC/VI vs. FF/VI bzw. FF/UMEC/VI vs. BUD/FOR

Endpunktkategorie	FF/UMEC/VI			Kontrolle			FF/UMEC/VI vs. Kontrolle
Endpunkt	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Woche 52 bzw. 24 MW (SD)	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Woche 52 bzw. 24 MW (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
Morbidität							
TDI Focal Score ^c							
IMPACT (52 Wochen, Kontrolle = FF/VI)	250	5,8 (2,1) ^d	0,7 (3,1) ^e	222	6,0 (1,9) ^d	0,5 (3,2) ^e	0,22 [−0,40; 0,84]; 0,492
FULFIL (24 Wochen, Kontrolle = BUD/FOR)	104	5,8 (2,0) ^c	2,0 (2,7) ^d	92	5,5 (2,0) ^c	0,5 (2,9) ^d	1,52 [0,73; 2,32] < 0,001
							Hedges' g [95 %-KI]: 0,55 [0,27; 0,83]
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)							
IMPACT (52 Wochen, Kontrolle = FF/VI)	347	65,2 (16,7)	2,6 (0,8 ^f) ^b	267	63,2 (16,9)	2,4 (0,9 ^f) ^b	0,2 [−2,1; 2,5] 0,875
FULFIL (24 Wochen, Kontrolle = BUD/FOR)			keine verwertbaren Daten				
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: MMRM mit den Kovariablen Behandlungsgruppe, Raucherstatus, geografische Region, Visite, Baseline und den Interaktionstermen für Baseline und Visite sowie Behandlungsgruppe und Visite. c: Für die Auswertung des TDI wurde eine Subpopulation aus Patientinnen und Patienten herangezogen, für die eine Übersetzung des Fragebogens vorlag. d: entspricht BDI e: entspricht TDI f: Standardfehler BDI: Baseline Dyspnea Index; BUD: Budesonid; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FF: Fluticasonfuroat; FOR: Formoterol; 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							

Patientenrelevante Endpunkte mit statistisch signifikantem Unterschied

Studie IMPACT

Morbidität – Exazerbationen

In der Studie IMPACT liegt für die jährliche Rate moderater oder schwerer Exazerbationen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von FF/UMEC/VI gegenüber FF/VI vor. Bei der jährlichen Rate schwerer Exazerbationen hingegen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – SGRQ-Responder

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben über SGRQ-Responder, liegt in der Studie IMPACT ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von FF/UMEC/VI gegenüber FF/VI vor. Für den Anteil an SGRQ-Respondern liegt eine statistisch signifikante Effektmodifikation durch die Exazerbationsvorgeschichte vor (siehe Abschnitt 2.2.4).

Studie FULFIL*Morbidität (Symptomatik) – TDI*

In der Studie FULFIL liegt für den TDI Focal Score ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von FF/UMEC/VI gegenüber BUD/FOR vor. Um die Relevanz des statistisch signifikanten Ergebnisses zu prüfen, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-Konfidenzintervall (KI) der SMD liegt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2. Damit lässt sich ableiten, dass der Effekt relevant ist.

Morbidität – PGR der Schwere der COPD

Für den PGR der Schwere der COPD liegt in der Studie FULFIL ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von FF/UMEC/VI gegenüber BUD/FOR vor.

Weitere Endpunkte

Für alle weiteren Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen liegen jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede oder keine verwertbaren Daten vor.

2.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Im Addendum wurden die folgenden potenziellen Effektmodifikatoren berücksichtigt:

- Alter (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (weiblich / männlich)
- Region (Europa & ggf. Nordamerika / Rest der Welt)
- Exazerbationshistorie in den letzten 12 Monaten vor Screening (< 2 moderate und keine schwere Exazerbation / ≥ 2 moderate oder ≥ 1 schwere Exazerbation)
- expiratorische Einsekundenkapazität (FEV₁) zu Screening (< 50 % / ≥ 50 %)
- Eosinophilen Spiegel im Blut zu Baseline (< 150/μl / ≥ 150/μl)
- Raucherstatus (Raucher / Exraucher)

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05) in mindestens einer der beiden Studien vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppen-ergebnisse dargestellt, wenn Ergebnisse statistischer Tests für alle Subgruppen vorliegen bzw.

anhand der aggregierten Daten bestimmt werden können und mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt. Tabelle 6 zeigt die Ergebnisse der Subgruppenanalysen, für die diese Bedingungen zutreffen.

Tabelle 6: Subgruppen (gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: FF/UMEC/VI vs. FF/VI bzw. FF/UMEC/VI vs. BUD/FOR

Endpunkt Merkmal Studie Subgruppe	FF/UMEC/VI		Kontrolle		FF/UMEC/VI vs. Kontrolle	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
SGRQ-Responder						
Exazerbationshistorie 12 Monate vor Screening						
IMPACT (52 Wochen, Kontrolle = FF/VI)						
< 2 moderate und keine schwere Exazerbation	131	42 (32)	119	23 (19)	1,66 [1,06; 2,59] ^a	0,023 ^b
≥ 2 moderate oder ≥ 1 schwere Exazerbation	258	100 (39)	230	77 (33)	1,16 [0,91; 1,47] ^a	0,258 ^b
					Interaktion:	0,033 ^c
FULFIL (24 Wochen, Kontrolle = BUD/FOR)						
< 2 moderate und keine schwere Exazerbation	60	26 (43)	47	13 (28)	1,57 [0,91; 2,70] ^a	0,098 ^b
≥ 2 moderate oder ≥ 1 schwere Exazerbation	54	20 (37)	51	24 (47)	0,79 [0,50; 1,24] ^a	0,326 ^b
					Interaktion:	0,060 ^c
Nebenwirkungen						
Abbruch wegen UEs (ohne Exazerbationen)						
Region						
IMPACT (52 Wochen, Kontrolle = FF/VI)						
EU + Nordamerika	287	17 (5,9)	258	17 (6,6)	0,90 [0,47; 1,72]	0,776 ^b
Rest der Welt	102	11 (10,8)	91	2 (2,2)	4,91 [1,12; 21,55]	0,019 ^b
					Interaktion:	0,037 ^d
FULFIL (24 Wochen, Kontrolle = BUD/FOR)						
EU	107	5 (4,7)	88	4 (4,5)	1,03 [0,28; 3,71] ^a	0,993 ^b
Rest der Welt	7	0 (0)	10	0 (0)	–	> 0,999 ^b
					Interaktion:	n. b. ^e

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Subgruppen (gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: FF/UMEC/VI vs. FF/VI bzw. FF/UMEC/VI vs. BUD/FOR (Fortsetzung)

a: eigene Berechnung von Effekt und KI (asymptotisch)
b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [5])
c: GLM mit logistischer Link Funktion mit den Kovariablen Behandlungsgruppe, Raucherstatus, geografische Region, Visite, Baselinewert, Subgruppe und den Interaktionstermen für Baselinewert und Visite, Behandlungsgruppe und Visite sowie Subgruppe und Behandlungsgruppe
d: logistisches Regressionsmodell mit den Kovariablen Behandlungsgruppe, Subgruppe und dem Interaktionsterm für Subgruppe und Behandlungsgruppe
e: weniger als 10 Ereignisse in jeder Subgruppe
BUD: Budesonid; EU: Europäische Union; FF: Fluticasonfuroat; FOR: Formoterol; GLM: generalisiertes lineares Modell; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechnet; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; UMEC: Umeclidinium; vs.: versus; VI: Vilanterol

Für den Anteil an SGRQ-Respondern liegt in der Studie IMPACT eine statistisch signifikante Effektmodifikation durch die Exazerbationsvorgeschichte vor. Dabei liegt für die Patientinnen und Patienten mit < 2 moderaten und keinen schweren Exazerbationen in den 12 Monaten vor Studieneinschluss ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil des FF/UMEC/VI-Arms vor. Für die Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 moderaten oder ≥ 1 schweren Exazerbationen in den 12 Monaten vor Studieneinschluss ist der Unterschied des FF/UMEC/VI-Arms mit dem FF/VI-Arm hingegen nicht statistisch signifikant. In der Studie FULFIL deuten die Ergebnisse insbesondere durch die unterschiedlichen Effektrichtungen in den beiden Subgruppen darauf hin, dass diese Effektmodifikation ebenfalls vorliegt; dieses Ergebnis ist vermutlich wegen der deutlich geringeren Fallzahl nicht statistisch signifikant.

Für den Anteil an Patientinnen und Patienten mit Abbruch wegen UEs (ohne Exazerbationen) liegt eine statistisch signifikante Effektmodifikation durch die Region vor. Für die Patientinnen und Patienten aus der EU und Nordamerika ist der Unterschied des FF/UMEC/VI-Arms mit dem FF/VI-Arm nicht statistisch signifikant, während der Unterschied für den Rest der Welt zum Nachteil von FF/UMEC/VI statistisch signifikant ist. Für die Studie FULFIL wurde kein Interaktionstest durchgeführt, da insgesamt nur 9 Ereignisse auftraten.

2.3 Zusammenfassung

Die Endpunkte mit statistisch signifikanten Ergebnissen unterscheiden sich zwischen den Studien IMPACT und FULFIL; sie sind jedoch alle der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zuzuordnen.

Aus den Ergebnissen der Studie IMPACT ergeben sich in der Zusammenfassung bei 2 Endpunkten Vorteile für FF/UMEC/VI im Vergleich zu FF/VI: gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ-Responder) und jährliche Exazerbationsrate (moderater oder schwerer Exazerbationen). Der Vorteil von FF/UMEC/VI beim Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ-Responder) im Vergleich zu FF/VI zeigt sich allerdings nur bei Patientinnen und Patienten mit < 2 moderaten und keinen schweren Exazerbationen in den

12 Monaten vor Studieneinschluss. Bei den nur schweren Exazerbationen zeigt sich in der jährlichen Rate kein statistisch signifikanter Effekt, d. h. der beobachtete Vorteil für die jährliche Exazerbationsrate (moderater oder schwerer Exazerbationen) ergibt sich allein durch die moderaten Exazerbationen.

Aus den Ergebnissen der Studie FULFIL ergeben sich in der Zusammenfassung Vorteile für FF/UMEC/VI im Vergleich zu BUD/FOR bei den Endpunkten PGR der Schwere der COPD und TDI Focal Score (Mittelwertdifferenz).

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol (mit LABA + LAMA vorbehandelte COPD):

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-79 [online].

13.02.2019 [Zugriff: 01.04.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 725). URL:

https://www.iqwig.de/download/A18-79_Fluticasonfuroat-Umeclidinium-Vilanterol_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.

2. GlaxoSmithKline. Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol (Trelegy Ellipta / Elebrato

Ellipta): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 14.11.2018 [Zugriff:

20.03.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/413/#dossier>.

3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Wirkstoffkombination

Fluticason/Umeclidinium/Vilanterol: mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2

Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses; stenografisches Wortprotokoll

[online]. 26.03.2019 [Zugriff: 03.04.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-413/2019-03-26_Wortprotokoll_FUV-nAWG_D-413.pdf)

[413/2019-03-26_Wortprotokoll_FUV-nAWG_D-413.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-413/2019-03-26_Wortprotokoll_FUV-nAWG_D-413.pdf).

4. GlaxoSmithKline. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 725:

Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol (mit LABA + LAMA vorbehandelte COPD);

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-79. [Demnächst

verfügbar unter: [https://www.g-](https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/413/#beschluesse)

[ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/413/#beschluesse](https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/413/#beschluesse) im Dokument

"Zusammenfassende Dokumentation"].

5. 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.

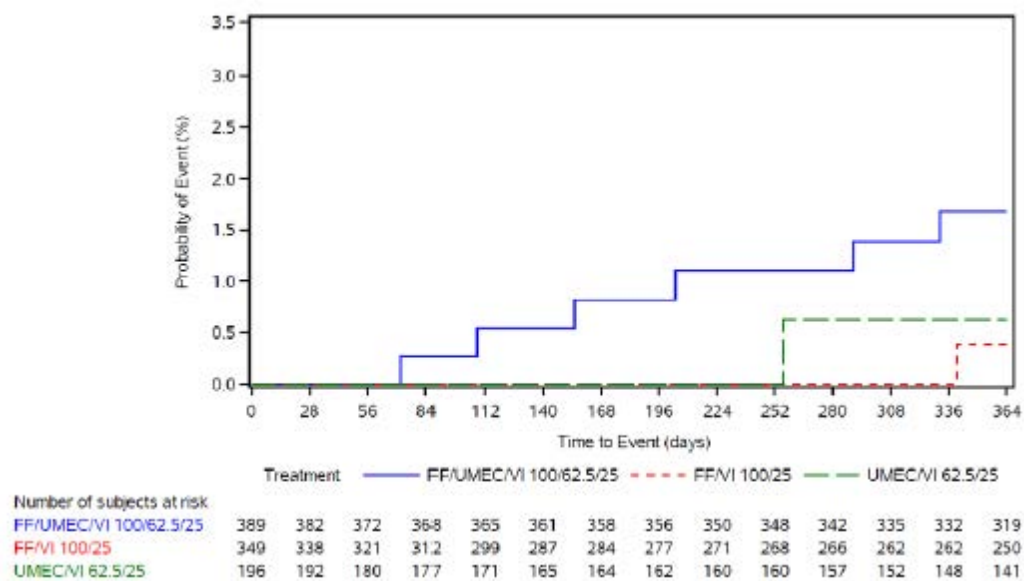
Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven (Gesamtmortalität) – RCT, direkter Vergleich: Studie IMPACT (FF/UMEC/VI vs. FF/VI)