

IQWiG-Berichte – Nr. 248

Umeclidinium/Vilanterol – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A14-22
Version: 1.0
Stand: 13.10.2014

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Umeclidinium/Vilanterol – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

14.07.2014

Interne Auftragsnummer:

A14-22

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Im Mediapark 8 (KölnTurm)

50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Helmut Hörn
- Gertrud Egger
- Dorothea Gechter
- Andreas Gerber-Grote
- Charlotte Guddat
- Michaela Florina Kerekes
- Sarah Mostardt
- Katrin Nink
- Volker Vervölgyi
- Min Zhou

Schlagwörter: Umeclidiniumbromid, Vilanterol, Lungenkrankheiten – Chronisch Obstruktive, Nutzenbewertung

Keywords: Umeclidinium Bromide, Vilanterol, Pulmonary Disease – Chronic Obstructive, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

2.5.2	Fragestellung 2: Patienten mit COPD-Stufen \geq III und mit \geq 2 Exazerbationen pro Jahr	30
2.5.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung	31
2.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	32
2.7	Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	34
2.7.1	Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)....	34
2.7.2	Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4).....	35
2.7.2.1	Fragestellung / Einschlusskriterien.....	35
2.7.2.2	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	37
2.7.2.3	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	40
2.7.2.3.1	Informationsbeschaffung.....	40
2.7.2.3.2	Studienpool	41
2.7.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	41
2.7.2.4.1	Studiendesign und Population.....	41
2.7.2.4.2	Verzerrungspotenzial	44
2.7.2.4.3	Ergebnisse	45
2.7.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	50
2.7.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	50
2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	51
2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	51
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	51
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	52
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	53
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	53
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	53
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	53
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	53
3	Kosten der Therapie	55

3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....	55
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	55
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	55
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	55
	Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten	57
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	57
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	57
3.2.1	Behandlungsdauer	57
3.2.2	Verbrauch	58
3.2.3	Kosten.....	58
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	58
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	58
3.2.6	Versorgungsanteile	58
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	58
4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	59
4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	59
4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	59
4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)	59
5	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	60
5.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet.....	60
5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	60
5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	61
5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	62
5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	63
6	Literatur	64
	Anhang A – Abbildungen der Meta-Analysen	67

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Umeclidinium/Vilanterol	4
Tabelle 3: Umeclidinium/Vilanterol – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens....	8
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Umeclidinium/Vilanterol	9
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Umeclidinium/Vilanterol vs. Tiotropium.....	11
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Umeclidinium/Vilanterol vs. Tiotropium.....	12
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Umeclidinium/Vilanterol vs. Tiotropium.....	14
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Umeclidinium/Vilanterol vs. Tiotropium (gesamte Studienpopulationen).....	16
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen: Dauer der COPD – RCT, direkter Vergleich: Umeclidinium/Vilanterol vs. Tiotropium (gesamte Studienpopulationen).....	16
Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulationen: Krankheitsschweregrad – RCT, direkter Vergleich: Umeclidinium/Vilanterol vs. Tiotropium (gesamte Studienpopulationen)	17
Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulationen: Exazerbationen – RCT, direkter Vergleich: Umeclidinium/Vilanterol vs. Tiotropium (gesamte Studienpopulationen).....	18
Tabelle 12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Umeclidinium/Vilanterol vs. Tiotropium.....	21
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Umeclidinium/Vilanterol vs. Tiotropium (Fragestellung 1).....	22
Tabelle 14: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Umeclidinium/Vilanterol vs. Tiotropium (Fragestellung 1)	23
Tabelle 15: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Umeclidinium/Vilanterol vs. Tiotropium (Fragestellung 1)	25
Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Umeclidinium/Vilanterol vs. Tiotropium (Fragestellung 1)	29
Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Umeclidinium/Vilanterol im Vergleich zu Tiotropium (Fragestellung 1)	30
Tabelle 18: Umeclidinium/Vilanterol: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens..	31
Tabelle 19: Umeclidinium/Vilanterol – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	60
Tabelle 20: Anzahl der GKV Patienten in der Zielpopulation.....	61
Tabelle 21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	62

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Meta-Analyse, COPD-Symptome (TDI-Responder), Umeclidinium/Vilanterol vs. Tiotropium, Effektschätzer: relatives Risiko, eigene Berechnung (Fragestellung 1)	67
Abbildung 2: Meta-Analyse, gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ-Responder), Umeclidinium/Vilanterol vs. Tiotropium, Effektschätzer: relatives Risiko, eigene Berechnung (Fragestellung 1)	67

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BDI	Baseline-Dyspnea-Index
BMI	Body-Mass-Index
CAT	COPD Assessment Test
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COPD	chronic obstructive pulmonary disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
CRF	case report form (Fallberichtsbogen)
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab
EPAR	European Public Assessment Report
FEV ₁	Forced Expiratory Volume in one second (forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde; Einsekundenkapazität)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GOLD	Global Initiative for Obstructive Lung Disease
ICS	inhaled corticosteroid (inhalatives Kortikosteroid)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	intention to treat
KI	Konfidenzintervall
LABA	long-acting beta-2-agonist (langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum)
LAMA	long-acting muscarinic antagonist (langwirksames Anticholinergikum)
MCID	minimal clinically important difference (minimal klinisch wichtige Differenz)
MID	minimally important difference (minimal wichtige Differenz)
mMRC	modified Medical Research Council
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SGRQ	St. George's Respiratory Questionnaire
SOBDA	Shortness of Breath with Daily Activities
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TDI	Transition-Dyspnea-Index
UE	unerwünschtes Ereignis

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 Umeclidinium/Vilanterol gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 14.07.2014 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 die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden. Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. 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 ggf. zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen ein.

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

dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. 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 6 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 5 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 – Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	
Abschnitte 4.1 bis 4.3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier) ▪ Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung)
Kapitel 5 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 5.1 bis 5.5	<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	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, 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 Umeclidinium/Vilanterol gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 14.07.2014 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Umeclidinium/Vilanterol als bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Gemäß der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich die folgenden beiden Fragestellungen für die Nutzenbewertung.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Umeclidinium/Vilanterol

Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	erwachsene Patienten mit COPD-Stufe II und erwachsene Patienten mit COPD-Stufen \geq III mit < 2 Exazerbationen pro Jahr	LABA (Formoterol, Salmeterol) und / oder LAMA (Tiotropium)
2	erwachsene Patienten mit COPD-Stufen \geq III mit \geq 2 Exazerbationen pro Jahr	LABA (Formoterol, Salmeterol) und / oder LAMA (Tiotropium) und zusätzlich ICS ^b

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.
b: Der pU wählt für diese Teilpopulation keine Vergleichstherapie aus und beansprucht keinen Zusatznutzen, da aus seiner Sicht nicht genügend Daten erhoben wurden.
COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum; LAMA: langwirksames Anticholinergikum; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Die Bewertung erfolgt gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie bezüglich patientenrelevanter Endpunkte und auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (RCT) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen.

Dies weicht zum Teil vom Vorgehen des pU ab. So wählt der pU nur für Fragestellung 1 eine zweckmäßige Vergleichstherapie aus. Er folgt hier der Festlegung des G-BA, indem er aus

den genannten Optionen Tiotropium als Vergleichstherapie auswählt. Für Fragestellung 2 wählt der pU keine Vergleichstherapie aus und beansprucht keinen Zusatznutzen.

Bei den Kriterien für den Einschluss von Studien berücksichtigt der pU zwar die Vorgabe, dass Intervention und Vergleichstherapie auch in Kombination mit inhalativen Kortikosteroiden (ICS) eingesetzt werden können. Er lässt aber die Bedingungen für den Einsatz der ICS gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie unberücksichtigt. So ist für Patienten der Fragestellung 1 der Einsatz einer ICS-Begleittherapie nicht vorgesehen, während die Patienten der Fragestellung 2 eine ICS-Begleittherapie erhalten sollen. Abweichend vom pU werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die vom G-BA festgelegten Kriterien zur Behandlung mit ICS herangezogen, und es wird für die jeweilige Studie überprüft, ob der ICS-Einsatz den Vorgaben des G-BA entspricht.

Zusätzliche Fragestellung

Zusätzlich legt der pU einen indirekten Vergleich zwischen Umeclidinium/Vilanterol und Indacaterol/Glycopyrronium vor. Dieser Vergleich wird abweichend vom pU nicht berücksichtigt, da Indacaterol/Glycopyrronium keine zweckmäßige Vergleichstherapie ist.

Ergebnisse

Studienpool und Patientenpopulationen

Zum direkten Vergleich von Umeclidinium/Vilanterol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden 3 randomisierte kontrollierte Studien (DB2113360, DB2113374 und ZEP117115) eingeschlossen. Alle 3 Studien untersuchten den Vergleich jeweils einer täglichen Inhalation der Fixkombination aus 62,5 µg Umeclidinium und 25 µg Vilanterol vs. 18 µg Tiotropium, wobei das Randomisierungsverhältnis jeweils 1:1 betrug. Die Studiendauer betrug jeweils 24 Wochen. Eingeschlossen wurden Patienten im Alter von mindestens 40 Jahren mit bestätigter COPD der Stufen II bis IV. Eine Behandlung mit ICS konnte unabhängig vom Schweregrad und der Exazerbationshäufigkeit der Patienten als Begleittherapie fortgeführt werden. Bei den meisten Studienteilnehmern mit ICS-Begleittherapie entsprach diese nicht den durch die zweckmäßige Vergleichstherapie vorgegebenen Bedingungen, sodass Auswertungen auf Basis der Gesamtpopulationen der 3 Studien nicht dafür geeignet sind, den Zusatznutzen für eine der beiden Fragestellungen abzuleiten.

Da im Dossier keine separaten Auswertungen für die relevante Teilpopulation vorlagen, wurden zur Beantwortung der Fragestellung 1 die Subgruppenanalysen der Patienten ohne ICS-Begleittherapie als Näherung für die Patienten der COPD-Stufe II und die Patienten der COPD-Stufen \geq III mit < 2 Exazerbationen pro Jahr herangezogen. Zur Beantwortung der Fragestellung 2 konnte keine der Auswertungen des pU als Näherung für die Patienten mit COPD-Stufen \geq III und ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr operationalisiert werden.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die 3 eingeschlossenen Studien als niedrig beurteilt.

Ergebnisse für Fragestellung 1: Patienten mit COPD-Stufe II und Patienten mit COPD-Stufen \geq III mit < 2 Exazerbationen pro Jahr

Zur Beantwortung der Fragestellung 1 lagen verwertbare Auswertungen nur für die Endpunkte COPD-Symptome (Transition-Dyspnea-Index [TDI]) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (St. George's Respiratory Questionnaire [SGRQ]) vor.

COPD-Symptome (TDI)

Beim TDI handelt es sich um einen Fragebogen zur direkten Messung der Änderung der Dyspnoe gegenüber dem Zustand bei Studienbeginn.

Für den Endpunkt COPD-Symptome (TDI-Responder) zeigt sich auf Basis der Meta-Analyse der Ergebnisse aus den Studien DB2113360 und DB2113374 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daher ist ein Zusatznutzen von Umeclidinium/Vilanterol im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Tiotropium für diesen Endpunkt nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ)

Beim SGRQ handelt es sich um ein Selbsterhebungsinstrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit chronischen Atemwegserkrankungen.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ-Responder) ist weder der potenziell niedrig verzerrte Effekt aus der Studie ZEP117115 noch der aus der Meta-Analyse aller 3 Studien resultierende Gesamteffekt statistisch signifikant. Daher ist ein Zusatznutzen von Umeclidinium/Vilanterol im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Tiotropium für diesen Endpunkt nicht belegt.

Endpunkte ohne verwertbare Ergebnisse

Für die Endpunkte Gesamtmortalität, COPD-Symptome (COPD Assessment Test [CAT]), COPD-Symptome (Shortness of Breath with Daily Activities Questionnaire [SOBDA]), moderate und schwere Exazerbationen, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und Abbruch wegen unerwünschtem Ereignis (UE) lagen keine relevanten Auswertungen vor, da im Dossier für diese Endpunkte keine Auswertungen für die Patienten ohne ICS-Begleittherapie vorliegen. Für diese Endpunkte ist ein Zusatznutzen bzw. ein größerer oder geringerer Schaden von Umeclidinium/Vilanterol im Vergleich zu Tiotropium nicht belegt.

Ergebnisse für Fragestellung 2: Patienten mit COPD-Stufen \geq III mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr

Zur Beantwortung der Fragestellung 2 konnte keine der im Dossier vorliegenden Auswertungen herangezogen werden. Daher ist für Patienten mit COPD-Stufen \geq III und ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr ein Zusatznutzen von Umeclidinium/Vilanterol im Vergleich zu Tiotropium + ICS nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Umeclidinium/Vilanterol im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet.

Fragestellung 1: Patienten mit COPD-Stufe II und Patienten mit COPD-Stufen \geq III mit < 2 Exazerbationen pro Jahr

Auf Basis der vorgelegten Ergebnisse liegen für erwachsene Patienten mit COPD-Stufe II oder der COPD-Stufen \geq III mit < 2 Exazerbationen pro Jahr weder positive noch negative Effekte vor.

Insgesamt waren nur für 2 Endpunkte für die Nutzenbewertung verwertbare Ergebnisse verfügbar. Das Fehlen der verwertbaren Ergebnisse zu den übrigen Endpunkten der Mortalität und Morbidität sowie insbesondere aller Endpunkte zu Nebenwirkungen führt dazu, dass insgesamt auch ein größerer Schaden von Umeclidinium/Vilanterol nicht ausgeschlossen werden kann. Eine abschließende Abwägung zum Zusatznutzen ist daher unabhängig von den Ergebnissen der beiden dargestellten Endpunkte nicht möglich.

Zusammenfassend ist ein Zusatznutzen von Umeclidinium/Vilanterol für erwachsene Patienten mit COPD-Stufe II oder mit COPD-Stufen \geq III mit < 2 Exazerbationen pro Jahr nicht belegt.

Fragestellung 2: Patienten mit COPD-Stufen \geq III mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr

Zur Beantwortung der Fragestellung 2 konnte keine der im Dossier vorliegenden Auswertungen herangezogen werden. Daher ist für Patienten mit COPD-Stufen \geq III und ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr ein Zusatznutzen von Umeclidinium/Vilanterol im Vergleich zu Tiotropium + ICS nicht belegt.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 3 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Umeclidinium/Vilanterol im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 3: Umeclidinium/Vilanterol – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
1	erwachsene Patienten mit COPD-Stufe II und erwachsene Patienten mit COPD-Stufen \geq III mit < 2 Exazerbationen pro Jahr	LABA (Formoterol, Salmeterol) und / oder LAMA (Tiotropium)	Zusatznutzen nicht belegt
2	erwachsene Patienten mit COPD-Stufen \geq III mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr	LABA (Formoterol, Salmeterol) und / oder LAMA (Tiotropium) und zusätzlich ICS ^b	Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.
b: Der pU wählt für diese Teilpopulation keine Vergleichstherapie aus und beansprucht keinen Zusatznutzen, da aus seiner Sicht nicht genügend Daten erhoben wurden.
COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum; LAMA: langwirksames Anticholinergikum; pU: pharmazeutischer Unternehmer

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 von Umeclidinium/Vilanterol als bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Gemäß der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich die folgenden beiden Fragestellungen für die Nutzenbewertung.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Umeclidinium/Vilanterol

Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	erwachsene Patienten mit COPD-Stufe II und erwachsene Patienten mit COPD-Stufen \geq III mit < 2 Exazerbationen pro Jahr	LABA (Formoterol, Salmeterol) und / oder LAMA (Tiotropium)
2	erwachsene Patienten mit COPD-Stufen \geq III mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr	LABA (Formoterol, Salmeterol) und / oder LAMA (Tiotropium) und zusätzlich ICS ^b

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.

b: Der pU wählt für diese Teilpopulation keine Vergleichstherapie aus und beansprucht keinen Zusatznutzen, da aus seiner Sicht nicht genügend Daten erhoben wurden.

COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum; LAMA: langwirksames Anticholinergikum; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Die Bewertung erfolgt gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie bezüglich patientenrelevanter Endpunkte und auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (RCT) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen. Dies weicht zum Teil vom Vorgehen des pU ab.

So wählt der pU nur für Fragestellung 1 eine zweckmäßige Vergleichstherapie aus. Er folgt hier der Festlegung des G-BA, indem er aus den genannten Optionen Tiotropium als Vergleichstherapie auswählt. Für Fragestellung 2 wählt der pU keine Vergleichstherapie aus und beansprucht keinen Zusatznutzen.

Einsatz von inhalativen Kortikosteroiden

Bei den Kriterien für den Einschluss von Studien berücksichtigt der pU zwar die Vorgabe, dass Intervention und Vergleichstherapie auch in Kombination mit inhalativen Kortikosteroiden (ICS) eingesetzt werden können. Er lässt aber die Bedingungen für den Einsatz der ICS gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie unberücksichtigt

(COPD-Stufen² \geq III mit \geq 2 Exazerbationen pro Jahr). So ist für Patienten der Fragestellung 1 der Einsatz einer ICS-Begleittherapie nicht vorgesehen, während die Patienten der Fragestellung 2 eine ICS-Begleittherapie erhalten sollen. Abweichend vom pU werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die vom G-BA festgelegten Kriterien zur Behandlung mit ICS herangezogen, und es wird für die jeweilige Studie überprüft, ob der ICS-Einsatz den Vorgaben des G-BA entspricht (siehe auch Abschnitt 2.7.2.1).

Zusätzliche Fragestellung

Zusätzlich legt der pU einen indirekten Vergleich zwischen Umeclidinium/Vilanterol und Indacaterol/Glycopyrronium vor. Dieser Vergleich wird abweichend vom pU nicht berücksichtigt, da Indacaterol/Glycopyrronium keine zweckmäßige Vergleichstherapie ist.

Weitere Informationen zur Fragestellung befinden sich in Modul 3, Abschnitt 3.1 sowie Modul 4, Abschnitt 4.2.1 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.1 sowie 2.7.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Umeclidinium/Vilanterol (bis zum 18.04.2014 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Literaturrecherche zu Umeclidinium/Vilanterol (letzte Suche am 19.04.2014)
- Suche in Studienregistern zu Umeclidinium/Vilanterol (letzte Suche am 19.04.2014)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Umeclidinium/Vilanterol (letzte Suche am 01.08.2014)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung und zur Methodik der Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.2.2 sowie 4.2.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.1 sowie 2.7.2.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

² Die Einteilung der spirometrischen COPD-Schweregrade erfolgt nach dem forcierten expiratorischen Volumen in einer Sekunde (FEV₁): FEV₁ \geq 80 % entspricht Stufe I, 50% \leq FEV₁ < 80 % entspricht Stufe II, 30% \leq FEV₁ < 50% entspricht Stufe III, FEV₁ < 30% entspricht Stufe IV [3].

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wurden die in der folgenden Tabelle aufgelisteten Studien eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Umeclidinium/Vilanterol vs. Tiotropium

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
DB2113360	ja	ja	nein
DB2113374	ja	ja	nein
ZEP117115	ja	ja	nein

a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.
RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Der Studienpool stimmt mit dem Studienpool des pU überein. Der pU zieht die 3 Studien jedoch nur zur Beantwortung der Fragestellung 1 für die Bewertung heran, wobei er jeweils die Gesamtpopulation der 3 Studien berücksichtigt. Zur Beantwortung der Fragestellung 1 ist jedoch nur die Teilpopulation der Patienten mit COPD-Stufe II und der Patienten der COPD-Stufen \geq III mit < 2 Exazerbationen pro Jahr relevant. Da für diese Teilpopulation im Dossier keine Ergebnisse vorliegen, wird die Teilpopulation der Patienten ohne ICS-Begleittherapie näherungsweise zur Beantwortung der Fragestellung 1 herangezogen (siehe Abschnitt 2.3.2.2.1).

Für Fragestellung 2 lagen keine relevanten Auswertungen vor, auch nicht aus Subgruppenanalysen (siehe die Abschnitte 2.3.2, 2.7.2.4.1 und 2.7.2.4.3).

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossenen Studien.

Weitere Informationen zum Ergebnis der Informationsbeschaffung und zum daraus hervorgehenden Studienpool befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.1 sowie 4.3.2.1.1 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.3.1 sowie 2.7.2.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.2 Studiencharakteristika

2.3.2.1 Charakterisierung der Studien und der Interventionen

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Umeclidinium/Vilanterol vs. Tiotropium

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
DB2113360	randomisierte doppelblinde, parallele, multizentrische klinische Phase III Studie	Erwachsene (≥ 40 Jahre) mit bestätigter COPD <ul style="list-style-type: none"> ▪ aktiver oder früherer Zigarettenraucher mit ≥ 10 Packungsjahren ▪ $FEV_1/FVC < 0,70$ ▪ $FEV_1 \leq 70$ % des Normwertes (post Salbutamol) ▪ Dyspnea Score ≥ 2 auf der mMRC Dyspnea Scale 	UMEC/VI 125/25 μg (N = 216) ^b UMEC/VI 62,5/25 μg (N = 212) VI 25 μg (N = 209) ^b TIO 18 μg (N = 209) davon relevante Teilpopulation für Fragestellung 1 ^c : <ul style="list-style-type: none"> ▪ UMEC/VI 62,5/25 μg (n = 119) ▪ TIO (n = 115) 	Run-in: 7–10 Tage Behandlungsphase: 24 Wochen Nachbeobachtung: 7 \pm 2 Tage	91 Zentren in: Deutschland, Italien, Mexiko, Peru, Polen, Rumänien, Russische Föderation, Ukraine und USA 03/2011–04/2012	primärer Endpunkt FEV ₁ sekundäre Endpunkte: gesundheitsbezogene Lebensqualität, COPD-Symptome, Exazerbationen, UE
DB2113374	randomisierte doppelblinde, parallele, multizentrische klinische Phase III Studie	Erwachsene (≥ 40 Jahre) mit bestätigter COPD <ul style="list-style-type: none"> ▪ aktiver oder früherer Zigarettenraucher mit ≥ 10 Packungsjahren ▪ $FEV_1/FVC < 0,70$ ▪ $FEV_1 \leq 70$ % des Normwertes (post Salbutamol) ▪ Dyspnea Score ≥ 2 auf der mMRC Dyspnea Scale 	UMEC/VI 125/25 μg (N = 217) ^b UMEC/VI 62,5/25 μg (N = 218) UMEC (125 μg): N=222 ^b TIO 18 μg (N = 215) davon relevante Teilpopulation für Fragestellung 1 ^c : <ul style="list-style-type: none"> ▪ UMEC/VI 62,5/25 μg (n = 114) ▪ TIO (n = 100) 	Run-in: 7–10 Tage Behandlungsphase: 24 Wochen Nachbeobachtung: 7 \pm 2 Tage	95 Zentren in: Argentinien, Australien, Chile, Deutschland, Kanada, Mexiko, Rumänien, Südafrika, Südkorea und USA 03/2011–04/2012	primärer Endpunkt FEV ₁ sekundäre Endpunkte: gesundheitsbezogene Lebensqualität, COPD-Symptome, Exazerbationen, UE

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Umeclidinium/Vilanterol vs. Tiotropium
(Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
ZEP117115	randomisierte doppelblinde, parallele, multizentrische klinische Phase III Studie	Erwachsene (≥ 40 Jahre) mit bestätigter COPD <ul style="list-style-type: none"> ▪ aktiver oder früherer Zigarettenraucher mit ≥ 10 Packungsjahren ▪ $FEV_1/FVC < 0,70$ ▪ $FEV_1 \leq 70$ % des Normwertes (post Salbutamol) ▪ Dyspnea Score ≥ 2 auf der mMRC Dyspnea Scale 	UMEC/VI 62,5/25 μ g (N = 454) TIO 18 μ g (N = 451) davon relevante Teilpopulation für Fragestellung 1 ^c : <ul style="list-style-type: none"> ▪ UMEC/VI 62,5/25 μg (n = 207) ▪ TIO (n = 214) 	Auswaschphase von ≤ 12 Wochen vor Visite 1 ^d Run-in: 7–10 Tage Behandlungsphase: 24 Wochen Nachbeobachtung: 7 \pm 2 Tage	71 Zentren in: Bulgarien, Deutschland, Kanada, Rumänien, Russische Föderation, Spanien, Ungarn und USA 01/2013–10/2013	primärer Endpunkt FEV_1 sekundäre Endpunkte: gesundheitsbezogene Lebensqualität, Exazerbationen, UE
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den folgenden Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>c: Fragestellung 1 umfasst Patienten mit COPD-Stufe II und Patienten mit COPD-Stufen \geq III mit < 2 Exazerbationen pro Jahr (ohne ICS-Gebrauch). Näherungsweise wurden als relevante Teilpopulation Patienten ohne ICS-Gebrauch herangezogen.</p> <p>d: Die Patienten wurden zu Visite 0 in die Studie eingeschlossen. Zwischen Visite 0 und Visite 1 wurden auswaschpflichtige Arzneimittel abgesetzt.</p> <p>COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; FEV_1: forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde; FVC: forcierte Vitalkapazität; mMRC: modified Medical Research Council; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: Anzahl Patienten in der relevanten Teilpopulation; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TIO: Tiotropium; UE: unerwünschtes Ereignis; UMEC: Umeclidinium; VI: Vilanterol</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich:
Umeclidinium/Vilanterol vs. Tiotropium

Studie	Intervention	Vergleich	Begleitmedikation
DB2113360	UMEC/VI 62,5/25 µg einmal täglich + Placebo für Tiotropium jeweils inhalativ	Tiotropium 18 µg einmal täglich + Placebo für UMEC/VI jeweils inhalativ	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Salbutamol (inhalativ als Notfallmedikation) ▪ Die Behandlung mit ICS bis zu einer Dosis Fluticason von 1000 µg/Tag oder äquivalent war bei stabiler Dosis erlaubt (sofern seit ≥ 30 Tagen vor Visite 1 bestehend). Eine Kombinationstherapie mit ICS/LABA musste ≥ 30 Tage vor Visite 1 abgesetzt, oder ≥ 48 Stunden vor Visite 1 auf eine Monotherapie mit ICS umgestellt werden. <p>Nicht erlaubte Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Andere COPD-Medikamente (z. B. LABA und LAMA) sowie Antibiotika zur Behandlung von Infektionen der unteren Atemwege und Kortikosteroide (depot, systemisch, oral oder parenteral) mussten innerhalb bestimmter Fristen von ≤ 12 Wochen vor Visite 1 abgesetzt werden.
DB2113374	UMEC/VI 62,5/25 µg einmal täglich + Placebo für Tiotropium jeweils inhalativ	Tiotropium 18 µg einmal täglich + Placebo für UMEC/VI jeweils inhalativ	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Salbutamol (inhalativ als Notfallmedikation) ▪ Die Behandlung mit ICS bis zu einer Dosis Fluticason von 1000 µg/Tag oder äquivalent war bei stabiler Dosis erlaubt (sofern seit ≥ 30 Tagen vor Visite 1 bestehend). Eine Kombinationstherapie mit ICS/LABA musste ≥ 30 Tage vor Visite 1 abgesetzt, oder ≥ 48 Stunden vor Visite 1 auf eine Monotherapie mit ICS umgestellt werden. <p>Nicht erlaubte Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Andere COPD-Medikamente (z. B. LABA und LAMA) sowie Antibiotika zur Behandlung von Infektionen der unteren Atemwege und Kortikosteroide (depot, systemisch, oral oder parenteral) mussten innerhalb bestimmter Fristen von ≤ 12 Wochen vor Visite 1 abgesetzt werden.
ZEP117115	UMEC/VI 62,5/25 µg einmal täglich + Placebo für Tiotropium jeweils inhalativ	Tiotropium 18 µg einmal täglich + Placebo für UMEC/VI jeweils inhalativ	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Salbutamol (inhalativ als Notfallmedikation) ▪ Die Behandlung mit ICS bis zu einer Dosis Fluticason von 1000 µg/Tag oder äquivalent war bei stabiler Dosis erlaubt (sofern seit ≥ 30 Tagen vor Visite 1 bestehend). Eine Kombinationstherapie mit ICS/LABA musste ≥ 30 Tage vor Visite 1 abgesetzt, oder ≥ 48 Stunden vor Visite 1 auf eine Monotherapie mit ICS umgestellt werden. <p>Nicht erlaubte Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Andere COPD-Medikamente (z. B. LABA und LAMA) sowie Antibiotika zur Behandlung von Infektionen der unteren Atemwege und Kortikosteroide (depot, systemisch, oral oder parenteral) mussten innerhalb bestimmter Fristen von ≤ 12 Wochen vor Visite 1 abgesetzt werden.
ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum; LAMA: langwirksames Anticholinergikum; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UMEC/VI: Umeclidinium/Vilanterol			

Die 3 eingeschlossenen Studien (DB2113360, DB2113374 und ZEP117115) sind doppelblinde, multizentrische, randomisierte kontrollierte Zulassungsstudien. Die Studiendauer betrug jeweils 24 Wochen. Eingeschlossen wurden Patienten im Alter von mindestens 40 Jahren mit bestätigter COPD. Die Patienten mussten beim Studieneinschluss eine Raucheranamnese von mindestens 10 Packungsjahren und einen FEV₁ von $\leq 70\%$, einen Post-Bronchodilatator-Quotienten von FEV₁ und forcierter Vitalkapazität von $< 0,7$ sowie eine Symptomlast von ≥ 2 Skalenwerten auf der modified Medical Research Council (mMRC) Dyspnea Scale aufweisen.

Alle 3 Studien untersuchten den Vergleich jeweils einer täglichen Inhalation der Fixkombination aus 62,5 µg Umeclidinium und 25 µg Vilanterol vs. 18 µg Tiotropium, wobei das Randomisierungsverhältnis jeweils 1:1 betrug. Die Studien DB2113360 und DB2113374 waren 4-armig und enthielten zusätzlich einen Behandlungsarm mit einer täglichen Inhalation der Fixkombination in einer nicht zugelassenen Dosierung aus 125 µg Umeclidinium und 25 µg Vilanterol sowie einen Behandlungsarm mit einer täglichen Inhalation von 25 µg Vilanterol (Studie DB2113360) bzw. 125 µg Umeclidinium (Studie DB2113374). Die zusätzlichen Behandlungsarme sind für die Nutzenbewertung nicht relevant und werden nicht weiter betrachtet.

Zusätzlich zur randomisierten Studienmedikation konnten die Patienten ihre COPD mit dem kurzwirksamen LABA Salbutamol als Notfallmedikation behandeln. Eine Behandlung mit ICS konnte unabhängig vom Schweregrad und der Exazerbationshäufigkeit der Patienten als Begleittherapie fortgeführt werden, sofern sie seit mindestens 30 Tagen vor Visite 1 mit einer stabilen Dosis von maximal 1000 µg/Tag Fluticason oder äquivalent bestand.

Da in den 3 eingeschlossenen Studien die Population der Patienten der COPD-Stufe II nur Patienten mit einem FEV₁ von 50% bis $< 70\%$ umfasst, können auf ihrer Basis auch nur für diese Patienten Aussagen zum Zusatznutzen getroffen werden. Gemäß der GOLD-Klassifikation liegt eine COPD der Stufe II bereits bei einem FEV₁ $< 80\%$ vor.

2.3.2.2 Charakterisierung der Studienpopulationen

Tabelle 8, Tabelle 9, Tabelle 10 und Tabelle 11 zeigen die Charakteristika der Patienten in den eingeschlossenen Studien für die Gesamtpopulationen. Die Charakteristika der Patienten in den eingeschlossenen Studien sind im Dossier für die beiden relevanten Teilpopulationen nicht dargestellt.

Alle Aussagen zu den Patientencharakteristika gelten nur für die Gesamtpopulationen in den 3 eingeschlossenen Studien; aufgrund der verfügbaren Informationen bleibt unklar, ob sie auf die relevanten Teilpopulationen übertragen werden können.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Umeclidinium/Vilanterol vs. Tiotropium (gesamte Studienpopulationen)

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Raucherstatus Raucher / Ex-Raucher n (%)	Packungs-jahre MW (SD)	ICS-Gebrauch ja / nein n (%)	Therapie-abbrecher n (%)
DB2113360							
UMEC/VI	212	63 (9)	30 / 70	98 (46) / 114 (54)	44,8 (27,7)	93 (44) / 119 (56)	31 (15)
TIO	208	63 (9)	33 / 67	99 (48) / 109 (52)	41,9 (24,4)	93 (45) / 115 (55)	31 (15)
DB2113374							
UMEC/VI	217	65 (9)	35 / 65	92 (42) / 125 (58)	47,8 (26,1)	103 (47) / 114 (53)	54 (25)
TIO	215	65 (8)	29 / 71	102 (47) / 113 (53)	54,0 (31,6)	115 (53) / 100 (47)	39 (18)
ZEP117115							
UMEC/VI	454	62 (8)	32 / 68	270 (59) / 184 (41)	44,1 (24,4)	247 (54) / 207 (46)	53 (12)
TIO	451	63 (9)	33 / 67	243 (54) / 208 (46)	44,4 (25,0)	237 (53) / 214 (47)	63 (14)
ICS: inhalatives Kortikosteroid; m: männlich; MW: Mittelwert; N: Anzahl der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der zugewiesenen Studienmedikation erhalten haben; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TIO: Tiotropium; UMEC: Umeclidinium; VI: Vilanterol; w: weiblich							

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen: Dauer der COPD – RCT, direkter Vergleich: Umeclidinium/Vilanterol vs. Tiotropium (gesamte Studienpopulationen)

Studie Gruppe	N	Dauer der COPD in Jahren n (%)						
		< 1	≥ 1 bis < 5	≥ 5 bis < 10	≥ 10 bis < 15	≥ 15 bis < 20	≥ 20 bis < 25	≥ 25
DB2113360								
UMEC/VI	212	20 (9)	75 (35)	63 (30)	30 (14)	11 (5)	8 (4)	5 (2)
TIO	208	20 (10)	79 (38)	54 (26)	34 (16)	14 (7)	6 (3)	1 (< 1)
DB2113374								
UMEC/VI	217	28 (13)	80 (37)	53 (24)	37 (17)	10 (5)	3 (1)	6 (3)
TIO	215	16 (7)	83 (39)	65 (30)	34 (16)	12 (6)	3 (1)	2 (< 1)
ZEP117115								
UMEC/VI	454	21 (5)	160 (35)	153 (34)	90 (20)	11 (2)	9 (2)	10 (2)
TIO	451	17 (4)	149 (33)	152 (34)	81 (18)	27 (6)	15 (3)	10 (2)
COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; N: Anzahl der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der zugewiesenen Studienmedikation erhalten haben; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TIO: Tiotropium; UMEC: Umeclidinium; VI: Vilanterol								

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulationen: Krankheitsschweregrad – RCT, direkter Vergleich: Umeclidinium/Vilanterol vs. Tiotropium (gesamte Studienpopulationen)

Studie Gruppe	N	Krankheitsschweregrad (COPD-Stufen) ^a			
		I	II	III	IV
DB2113360					
UMEC/VI	212	0 (0)	104 (49)	85 (40)	22 (10)
TIO	208	0 (0)	96 (47)	87 (42)	23 (11)
DB2113374					
UMEC/VI	217	0 (0)	106 (49)	83 (38)	27 (13)
TIO	215	0 (0)	103 (48)	83 (39)	28 (13)
ZEP117115					
UMEC/VI	454	0 (0)	185 (41)	207 (46)	62 (14)
TIO	451	0 (0)	190 (42)	206 (46)	55 (12)

a: Die Einteilung der spirometrischen COPD-Schweregrade erfolgt nach dem forcierten expiratorischen Volumen in einer Sekunde (FEV₁): FEV₁ ≥ 80 % entspricht Stufe I, 50 % ≤ FEV₁ < 80 % entspricht Stufe II, 30 % ≤ FEV₁ < 50 % entspricht Stufe III, FEV₁ < 30 % entspricht Stufe IV [3].
FEV₁: forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde; N: Anzahl der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der zugewiesenen Studienmedikation erhalten haben; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TIO: Tiotropium; UMEC: Umeclidinium; VI: Vilanterol

Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulationen: Exazerbationen – RCT, direkter Vergleich: Umeclidinium/Vilanterol vs. Tiotropium (gesamte Studienpopulationen)

Studie Gruppe	N	COPD-Exazerbationen in den letzten 12 Monaten vor Screening (Visite 1) n (%)			
		0	1	2	> 2
Therapie mit oralen / systemischen Kortikosteroiden und / oder Antibiotika aber keine Hospitalisierung erforderlich					
DB2113360					
UMEC/VI	212	148 (70)	50 (24)	13 (6)	1 (< 1)
TIO	208	138 (66)	52 (25)	14 (7)	4 (2)
DB2113374					
UMEC/VI	217	157 (72)	41 (19)	11 (5)	8 (4)
TIO	215	149 (69)	43 (20)	10 (5)	13 (6)
ZEP117115					
UMEC/VI	454	384 (85)	58 (13)	11 (2)	1 (< 1)
TIO	451	371 (82)	66 (15)	9 (2)	5 (1)
Krankenhausaufenthalt erforderlich					
DB2113360					
UMEC/VI	212	181 (85)	29 (14)	2 (< 1)	0 (0)
TIO	208	169 (81)	32 (15)	7 (3)	0 (0)
DB2113374					
UMEC/VI	217	208 (96)	8 (4)	1 (< 1)	0 (0)
TIO	215	201 (93)	14 (7)	0 (0)	0 (0)
ZEP117115					
UMEC/VI	454	420 (93)	33 (7)	1 (< 1)	0 (0)
TIO	451	423 (94)	27 (6)	1 (< 1)	0 (0)
COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; N: Anzahl der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der zugewiesenen Studienmedikation erhalten haben; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TIO: Tiotropium; UMEC: Umeclidinium; VI: Vilanterol					

In den 3 eingeschlossenen Studien waren die Patienten im Mittel etwa 63 Jahre alt, und gut 2/3 der Patienten waren Männer. Etwa die Hälfte der Studienteilnehmer waren beim Studieneinschluss aktive Zigarettenraucher, wobei deren Anteil in der Studie ZEP117115 am höchsten war. Etwa die Hälfte der Patienten erhielt beim Studieneinschluss eine ICS-Begleittherapie, wobei auch hier der Anteil in der Studie ZEP117115 am höchsten war.

Die Mehrheit der Patienten war beim Studieneinschluss zwischen ≥ 1 und < 10 Jahre an der COPD erkrankt; der Anteil der Patienten mit einer Krankheitsdauer von < 1 Jahr war in der Studie ZEP117115 am niedrigsten und in der Studie DB2113374 am höchsten. In den 3 Studien war der Anteil der Patienten der COPD-Stufe IV mit 10 % bis 14 % gering. In der Studie ZEP117115 war der Anteil der Patienten der COPD-Stufe II etwa 7 Prozentpunkte

niedriger und der Anteil der Patienten der COPD-Stufe III etwa 5 bzw. 7 Prozentpunkte höher als in den beiden anderen Studien.

In Tabelle 11 sind die verfügbaren Daten zur Exazerbationshistorie im Jahr vor dem Studienbeginn dargestellt. Dabei sind die Ergebnisse der Patienten mit Exazerbationen, für die eine Therapie mit oralen/systemischen Kortikosteroiden und/oder Antibiotika aber keine Hospitalisierung erforderlich war, und der Patienten mit Exazerbationen, für die eine Hospitalisierung erforderlich war ausschließlich getrennt dargestellt. Daher bleibt unklar, wie hoch der Anteil der Patienten mit < 2 bzw. ≥ 2 Exazerbationen im Jahr vor Studienbeginn war. Damit liegen relevante Informationen zur Abgrenzung der Populationen für die beiden Fragestellungen nicht vor (siehe die Abschnitte 2.3.2.2.1 und 2.3.2.2.2)

Insgesamt zeigen sich für die Gesamtpopulation an keiner der Patienteneigenschaften für die Bewertung relevante Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Die Zahl der Therapieabbrecher betrug in der Studie DB2113360 15 % im Umeclidinium/Vilanterol-Arm und im Tiotropium-Arm und in der Studie ZEP117115 12 % im Umeclidinium/Vilanterol-Arm und 14 % im Tiotropium-Arm. In der Studie DB2113374 brachen 25 % der Patienten im Umeclidinium/Vilanterol-Arm und 18 % im Tiotropium-Arm die Therapie ab.

2.3.2.2.1 Fragestellung 1: Patienten mit COPD-Stufe II und Patienten mit COPD-Stufen \geq III mit < 2 Exazerbationen pro Jahr

Für die Patienten der COPD-Stufe II und die Patienten der COPD-Stufen \geq III mit < 2 Exazerbationen pro Jahr ist gemäß der Vorgaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA eine ICS-Begleittherapie nicht angezeigt. Da in die 3 eingeschlossenen Studien auch Patienten mit einer ICS-Begleittherapie und ≥ 2 Exazerbationen im Jahr vor Studienbeginn eingeschlossen wurden, sind die Studien nicht als Ganzes relevant für die Fragestellung 1. Separate Auswertungen, die Patienten der COPD-Stufe II sowie Patienten der COPD-Stufen \geq III mit höchstens einer Exazerbation im Vorjahr – jeweils ohne ICS-Begleittherapie – umfassen, liegen im Dossier nicht vor, obwohl dem pU eine entsprechende Aufbereitung der Daten anhand der patientenindividuellen Daten möglich gewesen wäre. Aus diesem Grund wurde geprüft, ob im Dossier des pU Subgruppenanalysen vorliegen, die eine adäquate Annäherung an die relevante Teilpopulation darstellen. Die Subgruppe der Patienten ohne ICS-Begleittherapie kann als eine solche hinreichende Näherung für Fragestellung 1 angesehen werden und wird daher in der vorliegenden Nutzenbewertung zur Beantwortung von Fragestellung 1 herangezogen. Auch wenn keine vollständigen Informationen über die Exazerbationshistorie dieser Patienten vorliegen, ist jedoch unter plausiblen Annahmen davon auszugehen, dass ein relevanter Anteil der Patienten ohne ICS-Begleittherapie (≥ 80 %) weniger als 2 Exazerbationen im Jahr vor Studienbeginn hatte. Trotzdem ist diese Näherung mit einer erhöhten Unsicherheit behaftet, die bei der Beurteilung der Ergebnissicherheit zu berücksichtigen ist. Zudem liegen zu der Subgruppe nur zu einzelnen Endpunkten Ergebnisse vor.

Weitere Informationen zur Operationalisierung der relevanten Teilpopulation finden sich in Abschnitt 2.7.2.4.1.

Dieses Vorgehen weicht von dem des pU ab, der den Zusatznutzen für Patienten der COPD-Stufe II und Patienten der COPD-Stufen \geq III mit < 2 Exazerbationen pro Jahr (Fragestellung 1) auf Basis der Gesamtpopulationen in den 3 eingeschlossenen Studien ableitet.

2.3.2.2.2 Fragestellung 2: Patienten mit COPD-Stufen \geq III mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr

Entsprechend der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sollen Patienten der COPD-Stufen \geq III mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr mit einer ICS-Begleittherapie behandelt werden (Fragestellung 2).

Da im Dossier keine separaten Analysen für die relevante Teilpopulation der Patienten der COPD-Stufen \geq III mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr und mit einer ICS-Begleittherapie vorliegen und sich diese Daten auch nicht aus den Angaben im Dossier ableiten lassen, wurde geprüft, ob die Teilpopulation der Patienten mit ICS-Begleittherapie und den COPD-Stufen \geq III als Näherung für die relevante Teilpopulation herangezogen werden können. Diese ist jedoch nicht geeignet, da es auf Basis der vorliegenden Informationen zur Exazerbationshäufigkeit sehr unwahrscheinlich ist, dass ein relevanter Anteil ($\geq 80\%$) dieser Patienten mindestens 2 Exazerbationen im Vorjahr hatte. Daher liegen für diese Fragestellung keine verwertbaren Ergebnisse im Dossier vor. Dies deckt sich mit der Einschätzung des pU, der für diese Teilpopulation ebenfalls keinen Zusatznutzen ableitet, da aus seiner Sicht für diese Fragestellung keine ausreichende Anzahl an Daten erhoben wurde.

Letztlich wäre es dem pU jedoch anhand der individuellen Patientendaten einschließlich der Daten zu Exazerbationen möglich gewesen, darzulegen, wie viele Patienten in die 3 Studien eingeschlossen waren, die die Kriterien der Fragestellung 2 erfüllen.

2.3.2.3 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 12 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich:
Umeclidinium/Vilanterol vs. Tiotropium

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
DB2113360	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
DB2113374	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
ZEP117115	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die 3 eingeschlossenen Studien als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Weitere Informationen zum Studiendesign und zu den Studienpopulationen sowie zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.1, 4.3.1.2.2, 4.3.2.1.2 sowie Anhang 4-F des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.4.1 und 2.7.2.4.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Fragestellung 1: Patienten mit COPD-Stufe II und Patienten mit COPD-Stufen \geq III mit < 2 Exazerbationen pro Jahr

2.4.1.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die vorliegende Bewertung gingen folgende patientenrelevante Endpunkte ein (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3):

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - COPD-Symptome
 - Transition-Dyspnea-Index (TDI)
 - COPD Assessment Test (CAT)
 - Shortness of Breath with Daily Activities Questionnaire (SOBDA)
 - moderate und schwere Exazerbationen
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)

- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4) weitere Endpunkte herangezogen bzw. manche der eingeschlossenen Endpunkte ausgeschlossen hat (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Weitere Informationen zur Endpunktauswahl, befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.2.5.2, 4.3.1.3 sowie 4.3.2.1.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.2 sowie 2.7.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

Tabelle 13 zeigt, für welche Endpunkte im Dossier verwertbare Daten verfügbar sind.

Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Umeclidinium/Vilanterol vs. Tiotropium (Fragestellung 1)

Studie	Endpunkte							
	Gesamtmortalität	COPD-Symptome (TDI)	COPD-Symptome (CAT)	COPD-Symptome (SOBDA)	moderate und schwere Exazerbationen	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ)	SUE	Abbruch wegen UE
DB2113360	nein ^a	ja	nein ^a	nein ^a	nein ^a	ja	nein ^a	nein ^a
DB2113374	nein ^a	ja	nein ^a	nein ^a	nein ^a	ja	nein ^a	nein ^a
ZEP117115	nein ^a	nein ^b	nein ^b	nein ^b	nein ^a	ja	nein ^a	nein ^a

a: Im Dossier liegen keine verwertbaren Daten vor. Zur Begründung siehe die Abschnitte 2.3.2, 2.7.2.4.1 und 2.7.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung.
b: Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben.
CAT: COPD Assessment Test; COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; SOBDA: Shortness of Breath with Daily Activities; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TDI: Transition-Dyspnea-Index; UE: unerwünschtes Ereignis

2.4.1.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 14 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die in Tabelle 13 dargestellten Endpunkte.

Tabelle 14: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Umeclidinium/Vilanterol vs. Tiotropium (Fragestellung 1)

Studie	Studieebene	Endpunkte							
		Gesamtmortalität	COPD-Symptome (TDI)	COPD-Symptome (CAT)	COPD-Symptome (SOBDA)	moderate und schwere Exazerbationen	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ)	SUE	Abbruch wegen UE
DB2113360	N	– ^a	H ^b	– ^a	– ^a	– ^a	H ^b	– ^a	– ^a
DB2113374	N	– ^a	H ^b	– ^a	– ^a	– ^a	H ^b	– ^a	– ^a
ZEP117115	N	– ^a	– ^c	– ^c	– ^c	– ^a	N	– ^a	– ^a

a: Im Dossier liegen keine verwertbaren Daten vor. Zur Begründung siehe die Abschnitte 2.3.2, 2.7.2.4.1 und 2.7.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung.
b: Wegen inadäquater Umsetzung des ITT-Prinzips.
c: Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben.
CAT: COPD Assessment Test; COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; H: hoch; N: niedrig;
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; SOBDA: Shortness of Breath with Daily Activities; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TDI: Transition-Dyspnea-Index; UE: unerwünschtes Ereignis

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wurde nur für die beiden Endpunkte bestimmt, für die verwertbare Daten verfügbar sind.

Die aus den Studien DB2113360 und DB2113374 vorliegenden Ergebnisse für den Endpunkt COPD-Symptome (TDI) werden wegen einer inadäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips als potenziell hoch verzerrt bewertet. Diese Einschätzung stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ) wird für die Studien DB2113360 und DB2113374 als hoch eingestuft. Wie schon beim Endpunkt COPD-Symptome (TDI) ist eine inadäquate Umsetzung des ITT-Prinzips der Grund. Die Ergebnisse aus Studie ZEP117115 werden als potenziell niedrig verzerrt angesehen. Diese Einschätzungen stimmen mit den Einschätzungen des pU im Fließtext überein.

Weitere Informationen zum Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.2, 4.3.1.3, 4.3.2.1.3 sowie Anhang 4-F des Dossiers und im Abschnitt 2.7.2.4.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4.1.3 Ergebnisse

Tabelle 15 fasst die Ergebnisse zum Vergleich Umeclidinium/Vilanterol und Tiotropium für Patienten mit COPD-Stufe II bzw. Patienten mit COPD-Stufen \geq III und < 2 Exazerbationen pro Jahr (Fragestellung 1) zusammen. Die Ergebnisse wurden aus den Subgruppenanalysen der Patienten ohne ICS-Begleittherapie entnommen und, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Der pU hat die Subgruppenanalysen nach ICS-Begleittherapie nicht für alle patientenrelevanten Endpunkte vorgelegt. Daher sind verwertbare Daten nur für die patientenrelevanten Endpunkte COPD-Symptome (TDI-Responder) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ-Responder) verfügbar.

Tabelle 15: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich:
Umeclidinium/Vilanterol vs. Tiotropium (Fragestellung 1)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	UMEC/VI		TIO		UMEC/VI vs. TIO RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	
Mortalität					
Gesamtmortalität					
keine verwertbaren Daten verfügbar					
Morbidität					
COPD-Symptome (TDI-Responder ^a)					
DB2113360	108	60 (56)	102	58 (57)	0,98 [0,77; 1,24] ^b
DB2113374	99	63 (64)	93	52 (56)	1,14 [0,90; 1,44] ^b
ZEP117115	Endpunkt nicht erhoben				
Gesamt	1,06 [0,89; 1,25]; 0,522 ^c				
COPD-Symptome (CAT)					
keine verwertbaren Daten verfügbar					
COPD-Symptome (SOBDA)					
keine verwertbaren Daten verfügbar					
moderate und schwere Exazerbationen					
keine verwertbaren Daten verfügbar					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
SGRQ-Responder ^d					
DB2113360	106	48 (45)	95	48 (51)	0,90 [0,67; 1,20] ^b
DB2113374	97	57 (59)	89	50 (56)	1,05 [0,82; 1,34] ^b
ZEP117115	203	106 (52)	204	91 (45)	1,17 [0,96; 1,43] ^b
Gesamt	1,06 [0,92; 1,23]; 0,430 ^c				
Nebenwirkungen					
SUE					
keine verwertbaren Daten verfügbar					
Abbruch wegen UE					
keine verwertbaren Daten verfügbar					
a: Patienten mit einem Focal Score ≥ 1					
b: eigene Berechnung von Effektschätzer und Konfidenzintervall (asymptotisch)					
c: eigene Berechnung aus Meta-Analyse					
d: Patienten mit einer Reduktion des Total Score ≥ 4					
CAT: COPD Assessment Test; COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung ; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOBDA: Shortness of Breath with Daily Activities; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TDI: Transition Dyspnoea Index; TIO: Tiotropium; UE: unerwünschtes Ereignis; UMEC: Umeclidinium; VI: Vilanterol					

Mortalität

Für den Endpunkt Mortalität sind im Dossier keine verwertbaren Daten verfügbar. Daher ist ein Zusatznutzen von Umeclidinium/Vilanterol im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Tiotropium für diesen Endpunkt nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der anhand der Mortalität auf Basis der Meta-Analysen der gesamten Studienpopulationen keinen Zusatznutzen ableitet.

Morbidität***COPD-Symptome (TDI-Responder)***

Für den Endpunkt COPD-Symptome (TDI-Responder) zeigt sich auf Basis der Meta-Analyse der Ergebnisse aus den Studien DB2113360 und DB2113374 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daher ist ein Zusatznutzen von Umeclidinium/Vilanterol im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Tiotropium für diesen Endpunkt nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der für den Endpunkt COPD-Symptome (TDI-Responder) auf Basis der Meta-Analyse der gesamten Studienpopulationen in den Studien DB2113360 und DB2113374 ebenfalls keinen Zusatznutzen ableitet.

COPD-Symptome (CAT)

Für den Endpunkt COPD-Symptome (CAT) sind im Dossier keine verwertbaren Daten verfügbar. Daher ist ein Zusatznutzen von Umeclidinium/Vilanterol im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Tiotropium für diesen Endpunkt nicht belegt.

Der pU stellt für diesen Endpunkt in Modul 4 des Dossiers keine Ergebnisse dar, weil aus seiner Sicht das ITT-Prinzip nicht adäquat umgesetzt wurde.

COPD-Symptome (SOBDA)

Für den Endpunkt COPD-Symptome (SOBDA) sind im Dossier keine verwertbaren Daten verfügbar. Daher ist ein Zusatznutzen von Umeclidinium/Vilanterol im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Tiotropium für diesen Endpunkt nicht belegt.

Der pU schließt diesen Endpunkt in Modul 4 des Dossiers nicht ein.

Moderate und schwere Exazerbationen

Für keinen der beiden Endpunkte moderate und schwere Exazerbationen sind im Dossier verwertbare Daten verfügbar. Daher ist ein Zusatznutzen von Umeclidinium/Vilanterol im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Tiotropium für diese Endpunkte nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für den kombinierten Endpunkt moderate und schwere Exazerbationen auf Basis der Gesamtpopulationen der Studien DB2113360 und DB2113374 keinen Zusatznutzen ableitet und auf Basis der Gesamtpopulation der Studie ZEP117115 einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen beansprucht.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität***Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ-Responder)***

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ-Responder) ist weder der potenziell niedrig verzerrte Effekt aus der Studie ZEP117115 noch der aus der Meta-Analyse aller 3 Studien resultierende Gesamteffekt statistisch signifikant. Daher ist ein Zusatznutzen

von Umeclidinium/Vilanterol im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Tiotropium für diesen Endpunkt nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ-Responder) auf Basis der Meta-Analyse der gesamten Studienpopulationen ebenfalls keinen Zusatznutzen ableitet.

Nebenwirkungen

SUE

Für den Endpunkt SUE sind im Dossier keine verwertbaren Daten verfügbar. Daher ist ein größerer oder geringerer Schaden von Umeclidinium/Vilanterol im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Tiotropium für diesen Endpunkt nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der für den Endpunkt SUE auf Basis der gesamten Studienpopulationen ebenfalls keinen größeren oder geringeren Schaden ableitet.

Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE sind im Dossier keine verwertbaren Daten verfügbar. Daher ist ein größerer oder geringerer Schaden von Umeclidinium/Vilanterol im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Tiotropium für diesen Endpunkt nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der für den Endpunkt Abbruch wegen UE auf Basis der Meta-Analysen der gesamten Studienpopulationen ebenfalls keinen größeren oder geringeren Schaden ableitet.

Weitere Informationen zu Endpunktergebnissen befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.3, sowie 4.3.2.1.3 des Dossiers und im 2.7.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4.1.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Im Dossier liegen Subgruppenanalysen zur Untersuchung einer Effektmodifikation in den Gesamtpopulationen der Studien für folgende Merkmale vor: Raucherstatus, Rückbildung der Obstruktion durch Salbutamol, Alter, Geschlecht, Region, Schweregrad, ICS-Gebrauch sowie die kombinierten Merkmale Schweregrad und ICS-Gebrauch, wobei unter anderem die letzteren 2 Subgruppenanalysen nur für die patientenrelevanten Endpunkte COPD-Symptome (TDI-Responder) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ-Responder) vorgelegt wurden.

Da die Nutzenbewertung auf der Subgruppe der Patienten ohne ICS-Begleittherapie beruht, sind die Subgruppenanalysen des pU zur Untersuchung einer Effektmodifikation in den Gesamtpopulationen der Studien für die Nutzenbewertung nicht relevant. Dies führt dazu, dass verwertbare Subgruppenanalysen ausschließlich für das Merkmal Schweregrad und nur für die patientenrelevanten Endpunkte COPD-Symptome (TDI-Responder) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ-Responder) verfügbar sind.

Ob unterschiedliche Effekte in den beiden Subgruppenanalysen nach Schweregrad (COPD-Stufe II vs. COPD-Stufen \geq III) in der Teilpopulation ohne ICS-Begleittherapie vorliegen, wurden mit dem Cochran's Q-Test auf Interaktionen untersucht. Für keinen der oben genannten Endpunkte zeigte sich ein Beleg für oder ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad (COPD-Stufe II vs. COPD-Stufen \geq III). Auf eine Darstellung der Ergebnisse wurde daher verzichtet.

Weitere Informationen zu Subgruppenergebnissen befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.3.2 sowie 4.3.2.1.3.2 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4.2 Fragestellung 2: Patienten mit COPD-Stufen \geq III und mit \geq 2 Exazerbationen pro Jahr

Für die Patienten der COPD-Stufen \geq III mit \geq 2 Exazerbationen legt der pU keine relevanten Daten vor und auf Basis der im Dossier vorgelegten Daten lassen sich auch keine geeigneten Teilpopulationen für Fragestellung 2 operationalisieren (siehe Abschnitt 2.3.2.2.2).

Ein Zusatznutzen von Umeclidinium/Vilanterol im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für die Teilpopulation der Patienten mit COPD-Stufen \geq III mit \geq 2 Exazerbationen pro Jahr nicht belegt.

Dieses Ergebnis stimmt mit demjenigen des pU überein, der für diese Fragestellung keine Vergleichstherapie auswählt und keinen Zusatznutzen beansprucht, da aus seiner Sicht zu wenige dieser Patienten in die 3 Studien eingeschlossen wurden.

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens pro Teilfragestellung auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [4].

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 Fragestellung 1: Patienten mit COPD-Stufe II und Patienten mit COPD-Stufen \geq III mit $<$ 2 Exazerbationen pro Jahr

2.5.1.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.4 präsentierte Datenlage ergibt auf Endpunktebene keinen Zusatznutzen für Umeclidinium/Vilanterol vs. Tiotropium. Entsprechend lässt sich auch kein Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene ableiten (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Umeclidinium/Vilanterol vs. Tiotropium (Fragestellung 1)

Endpunktkategorie Endpunkt	Umeclidinium/Vilanterol vs. Tiotropium Ereignisanteile Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamt mortalität	keine verwertbaren Daten verfügbar	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
COPD-Symptome (TDI-Responder)	UMEC/VI: 56 % bis 64 % ^c TIO: 56 % bis 57 % ^c RR: 1,06 [0,89; 1,25] ^d p = 0,522 ^d	Zusatznutzen nicht belegt
COPD-Symptome (CAT)	keine verwertbaren Daten verfügbar	Zusatznutzen nicht belegt
COPD-Symptome (SOBDA)	keine verwertbaren Daten verfügbar	Zusatznutzen nicht belegt
moderate und schwere Exazerbationen	keine verwertbaren Daten verfügbar	Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ- Responder)	UMEC/VI: 45 % bis 59 % ^c TIO: 45 % bis 56 % ^c RR: 1,06 [0,92; 1,23] ^d p = 0,430 ^d	Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUE	keine verwertbaren Daten verfügbar	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UE	keine verwertbaren Daten verfügbar	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c: minimale und maximale Ereignisanteile pro Behandlungsarm in den eingeschlossenen Studien d: eigene Berechnung aus Meta-Analyse CAT: COPD Assessment Test; COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; RR: relatives Risiko; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; SOBDA: Shortness of Breath with Daily Activities; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TDI: Transition-Dyspnea-Index; TIO: Tiotropium; UE: unerwünschtes Ereignis; UMEC: Umeclidinium; VI: Vilanterol; vs.: versus</p>		

2.5.1.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 17 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Umeclidinium/Vilanterol im Vergleich zu Tiotropium (Fragestellung1)

Positive Effekte	Negative Effekte
—	—
Wegen der fehlenden Auswertungen für die Mehrzahl der patientenrelevanten Endpunkte, insbesondere aller Endpunkte zu Nebenwirkungen, ist keine abschließende Abwägung zum Zusatznutzen möglich.	

Auf Basis der vorgelegten Ergebnisse liegen für erwachsene Patienten mit COPD-Stufe II oder der COPD-Stufen \geq III mit < 2 Exazerbationen pro Jahr weder positive noch negative Effekte vor.

Insgesamt waren nur für 2 Endpunkte für die Nutzenbewertung verwertbare Ergebnisse verfügbar. Das Fehlen von verwertbaren Ergebnissen zu den übrigen Endpunkten der Mortalität und Morbidität sowie insbesondere aller Endpunkte zu Nebenwirkungen führt dazu, dass insgesamt auch ein größerer Schaden von Umeclidinium/Vilanterol nicht ausgeschlossen werden kann. Eine abschließende Abwägung zum Zusatznutzen ist daher unabhängig von den Ergebnissen der beiden dargestellten Endpunkte nicht möglich.

Zusammenfassend ist ein Zusatznutzen von Umeclidinium/Vilanterol für erwachsene Patienten mit COPD-Stufe II oder mit COPD-Stufen \geq III mit < 2 Exazerbationen pro Jahr nicht belegt.

Zusätzliche Unsicherheit

Die Ableitung des Zusatznutzens ist von der zusätzlichen Unsicherheit begleitet, die sich aus der Unklarheit hinsichtlich der Zuordnung von Patienten zu den Fragestellungen ergibt. Im Dossier finden sich keine Ergebnisse für die relevante Teilpopulation der Fragestellung 1, bestehend aus Patienten der COPD-Stufe II und aus Patienten der COPD-Stufen \geq III mit < 2 Exazerbationen pro Jahr, weshalb die Auswertung der Patienten ohne ICS-Begleittherapie näherungsweise herangezogen werden musste.

In dieser Näherung bleibt jedoch unklar, wie hoch der Anteil der für die Fragestellung nicht relevanten Patienten mit ≥ 2 Exazerbationen im Jahr vor Studienbeginn in der Teilpopulation der Patienten ohne ICS-Begleittherapie war. Auch wenn die Näherung auf einer plausiblen Annahme beruht, kann dennoch insgesamt nicht ausgeschlossen werden, dass ein relevanter Anteil von Patienten nicht der Fragestellung entsprechen. Diese zusätzliche Unsicherheit wäre bei der Beurteilung der Ergebnissicherheit zu berücksichtigen, wenn eine Abwägung des Zusatznutzens möglich wäre.

2.5.2 Fragestellung 2: Patienten mit COPD-Stufen \geq III und mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr

Da für die Teilpopulation der Patienten mit COPD-Stufen \geq III mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr keine verwertbaren Daten im Dossier verfügbar sind, ist ein Zusatznutzen von

Umeclidinium/Vilanterol im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Teilpopulation nicht belegt.

2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 18 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Umeclidinium/Vilanterol im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 18: Umeclidinium/Vilanterol: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
1	erwachsene Patienten mit COPD-Stufe II und erwachsene Patienten mit COPD-Stufen \geq III mit < 2 Exazerbationen pro Jahr	LABA (Formoterol, Salmeterol) und / oder LAMA (Tiotropium)	Zusatznutzen nicht belegt
2	erwachsene Patienten mit COPD-Stufen \geq III mit \geq 2 Exazerbationen pro Jahr	LABA (Formoterol, Salmeterol) und / oder LAMA (Tiotropium) und zusätzlich ICS ^b	Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.
b: Der pU wählt für diese Teilpopulation keine Vergleichstherapie aus und beansprucht keinen Zusatznutzen, da aus seiner Sicht nicht genügend Daten erhoben wurden.
COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum; LAMA: langwirksames Anticholinergikum; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Für erwachsene Patienten mit COPD der Stufe II oder der COPD-Stufen \geq III mit < 2 Exazerbationen pro Jahr ist ein Zusatznutzen nicht belegt. Dieses Ergebnis weicht von dem des pU ab, der auf Basis der Gesamtpopulationen in den 3 eingeschlossenen Studien einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen ableitet.

Für erwachsene Patienten mit COPD der Stufen \geq III mit \geq 2 Exazerbationen pro Jahr ist ein Zusatznutzen nicht belegt, da im Dossier keine verwertbaren Ergebnisse vorliegen. Dieses Ergebnis stimmt mit dem des pU überein, der für diese Fragestellung keine Vergleichstherapie auswählt und keinen Zusatznutzen beansprucht.

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

Weitere Informationen zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.4 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.2.8 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Studie DB2113360

GlaxoSmithKline. A multicenter trial comparing the efficacy and safety of GSK573719/GW642444 with GW642444 and with tiotropium over 24 weeks in subjects with COPD: study DB2113360; clinical study report [unveröffentlicht]. 2012.

GlaxoSmithKline. 24-week trial comparing GSK573719/GW642444 with GW642444 and with tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease: study results [online]. In: Clinicaltrials.gov. 19.12.2013 [Zugriff: 12.05.2014]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01316900>.

GlaxoSmithKline Research & Development. DB2113360: a multicenter trial comparing the efficacy and safety of GSK573719/GW642444 with GW642444 and with tiotropium over 24 weeks in subjects with COPD [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 12.05.2014]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-021800-72>.

Studie DB2113374

GlaxoSmithKline. A multicenter trial comparing the efficacy and safety of GSK573719/GW642444 with GSK573719 and with tiotropium over 24 weeks in subjects with COPD: study DB2113374; clinical study report [unveröffentlicht]. 2012.

GlaxoSmithKline. 24-week trial comparing GSK573719/GW642444 with GSK573719 and with tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease: study results [online]. In: Clinicaltrials.gov. 09.01.2014 [Zugriff: 12.05.2014]. URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01316913>.

GlaxoSmithKline Research & Development. A multicenter trial comparing the efficacy and safety of GSK573719/GW642444 with GSK573719 with tiotropium over 24 weeks in subjects with COPD [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 12.05.2014]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-021802-39>.

Studie ZEP117115

GlaxoSmithKline. A multicenter trial comparing the efficacy and safety of umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg once daily with tiotropium 18 mcg once daily over 24 weeks in subjects with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): study ZEP117115; clinical study report [unveröffentlicht]. 2013.

GlaxoSmithKline. The purpose of this study is to evaluate the spirometric effect (Trough FEV1) of umeclidinium/vilanterol 62.5/25 Mcg once daily compared with tiotropium 18 Mcg once daily over a 24-week treatment period in subjects with COPD: full text view [online]. In: Clinicaltrials.gov. 07.11.2013 [Zugriff: 12.05.2014]. URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01777334>.

GlaxoSmithKline Research & Development Limited. A multicenter trial comparing the efficacy and safety of umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg once daily with tiotropium 18 mcg once daily over 24 weeks in subjects with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 12.05.2014]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-003973-24>.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

Der pU benennt Tiotropium als zweckmäßige Vergleichstherapie für das gesamte Anwendungsgebiet und weicht damit teilweise von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA ab.

Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt festgelegt:

- ab einem mittleren Schweregrad ($50 \% \leq FEV_1 < 80 \%$ Soll):
langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol) oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropium) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen (Fragestellung 1)
- bei darüberhinausgehenden Schweregraden ($30 \% \leq FEV_1 < 50 \%$ Soll bzw. $FEV_1 < 30 \%$ oder respiratorische Insuffizienz) mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr:
zusätzlich inhalative Kortikosteroide (Fragestellung 2)

Dem Vorgehen des pU wird insofern nicht gefolgt, als er bei der Wahl der Vergleichstherapie nicht berücksichtigt, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten der COPD-Stufen $\geq III$ ($30 \% \leq FEV_1 < 50 \%$ Soll bzw. $FEV_1 < 30 \%$ oder respiratorische Insuffizienz) mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr (Fragestellung 2) die zusätzliche Anwendung von ICS beinhaltet.

Der Festlegung des pU wird für Fragestellung 1 (Patienten mit COPD-Stufe II und Patienten mit COPD-Stufen $\geq III$ mit < 2 Exazerbationen pro Jahr) gefolgt. In Abweichung vom pU wird für die Fragestellung 2 (Patienten mit COPD-Stufen $\geq III$ mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr) Tiotropium mit einer ICS-Begleittherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen.

Die Umsetzung der Vergleichstherapie in der Nutzenbewertung durch den pU und deren Konsequenzen werden in den Abschnitten 2.7.2.1, 2.7.2.3.2 und 2.7.2.4.1 kommentiert.

Zusätzlich benennt der pU Indacaterol/Glycopyrronium als Vergleichstherapie und legt einen indirekten Vergleich von Umeclidinium/Vilanterol gegenüber Indacaterol/Glycopyrronium vor. Der indirekte Vergleich des pU ist nicht relevant, da Indacaterol/Glycopyrronium nicht die zweckmäßige Vergleichstherapie ist.

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

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

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

Die Fragestellung des pU ist es, den Zusatznutzen von Umeclidinium/Vilanterol als bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit COPD gegenüber Tiotropium zu bestimmen. Der Fragestellung und den Einschlusskriterien des pU wird in Hinblick auf die Patientenpopulation und die zweckmäßige Vergleichstherapie nur eingeschränkt gefolgt:

Patientenpopulation

In seiner Fragestellung berücksichtigt der pU Patienten mit COPD der Stufen II bis IV. Diesem Vorgehen wird gefolgt. Der pU gibt jedoch an, dass für Patienten mit COPD der Stufen \geq III mit \geq 2 Exazerbationen im Jahr vor Studieneinschluss keine ausreichenden Daten für eine Nutzenbewertung vorlägen. Dementsprechend wählt er für die Patienten der Stufen \geq III mit \geq 2 Exazerbationen pro Jahr keine Vergleichstherapie und leitet für diese Teilpopulation keinen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ab.

In Abweichung vom pU wurde die Nutzenbewertung auch für Patienten der COPD-Stufen \geq III mit \geq 2 Exazerbationen pro Jahr durchgeführt, wobei geprüft wurde, ob in den 3 Studien genügend Patienten der COPD-Stufen \geq III mit \geq 2 Exazerbationen pro Jahr für eine separate Nutzenbewertung eingeschlossen wurden (weitere Einzelheiten finden sich in den Abschnitten 2.3.2, 2.7.2.4.1 und 2.7.2.4.3).

Insgesamt ergeben sich für die Nutzenbewertung 2 Fragestellungen, wie in Tabelle 4 in Abschnitt 2.2 dargestellt.

Da die Aussagen des pU im Dossier nur die Fragestellung zu Patienten der COPD-Stufen II bzw. der Patienten der COPD-Stufen \geq III mit $<$ 2 Exazerbationen pro Jahr betreffen, beziehen sich die Kommentare im Folgenden – sofern nicht anders angegeben – auch nur auf diese Teilpopulation.

Patienten mit COPD-Stufe I

Gemäß der Fachinformation zu Umeclidinium/Vilanterol [5] ist Umeclidinium/Vilanterol für die „bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit COPD“ angezeigt. Unter Berücksichtigung der von der letztgültigen Version der Nationale VersorgungsLeitlinie (NVL) COPD [6] empfohlenen Stufentherapie wie auch den aktuellen GOLD-Empfehlungen [3] ist davon auszugehen, dass das Arzneimittel als Erhaltungstherapie im Regelfall erst ab COPD-Stufe II ($50\% \leq FEV_1 < 80\%$ Soll) eingesetzt wird. Entsprechend hat der G-BA für Patienten mit COPD-Stufe I keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Die Behandlung von Patienten mit COPD-Stufe I ist daher

nicht Gegenstand der vorliegenden Bewertung. Der pU schließt konsequenterweise Patienten mit COPD-Stufe I weder in seine Fragestellung ein noch legt er entsprechende Daten vor. Dem Vorgehen des pU wird gefolgt.

Vergleichstherapie

Der pU wählt zur Ableitung des Zusatznutzens für Patienten mit COPD-Stufe II bzw. für Patienten der COPD-Stufen \geq III mit < 2 Exazerbationen pro Jahr Tiotropium als Vergleichstherapie; diesem Vorgehen wird gefolgt.

Darüber hinaus gibt der pU an, dass als Begleittherapie eine Notfallmedikation mit kurzwirksamen Bronchodilatoren sowie eine Behandlung mit ICS möglich wäre.

Dem Vorgehen des pU, Studien einzuschließen, bei denen kurzwirksame Bronchodilatoren (z. B. Salbutamol) in beiden Studienarmen als Notfallmedikation verwendet werden, wird gefolgt.

Nicht gefolgt wird dem pU darin, dass er eine optionale Begleittherapie mit ICS für alle Patienten unabhängig von COPD-Stufe und Exazerbationshistorie vorsieht. Dies entspricht nicht den Vorgaben des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, die eine ICS-Begleittherapie nur für Patienten ab einer COPD-Stufe III und ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr vorsehen.

Als Begründung für sein Vorgehen gibt der pU an, dass es keine Empfehlungen gebe, wann eine bestehende ICS-Therapie abzusetzen sei. Die derzeitige Evidenzlage schließe eine Beibehaltung von ICS ohne aktuelle Exazerbationshistorie auch nicht explizit aus und spiegele zudem die Behandlungsrealität in Deutschland wieder. Den Argumenten des pU wird nicht gefolgt, da sie die Festlegung des G-BA zum ICS-Einsatz nicht widerlegen. So empfehlen weder die letztgültige NVL noch die vom pU zitierten GOLD-Empfehlungen einen Einsatz von ICS bei Patienten mit maximal 1 Exazerbation im Vorjahr [3,6]. Zudem wäre es dem pU möglich entweder die Zusammensetzung der Studienpopulation über Einschlusskriterien zu steuern oder Post-hoc-Teilpopulationen anhand der Kriterien COPD-Stufe, Anzahl von Exazerbationen im Vorjahr und ICS-Gebrauch zu selektieren, die die G-BA-Vorgaben erfüllen. Sofern die Exazerbationshistorie der Patienten vor ICS-Beginn nicht bekannt ist, kann die Anzahl der Exazerbationen im Vorjahr als Annäherungen für die Anzahl der Exazerbationen herangezogen werden, da ICS die Häufigkeit von Exazerbationen zwar statistisch signifikant aber nur mäßig senken. So lag in der Studie Burge 2000 [7] der Median der jährlichen Exazerbationsrate der mit ICS behandelten Patienten bei rund 1,0 im Vergleich zu 1,3 bei den mit Placebo behandelten. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die vom G-BA festgelegten Kriterien zur Behandlung mit ICS herangezogen und es wird für die jeweilige Studie überprüft, ob der ICS-Einsatz den Vorgaben des G-BA entspricht.

In den 3 eingeschlossenen Studien zeigt sich anhand der Informationen zur COPD-Stufe und Exazerbationshistorie vor Studienbeginn, dass nicht alle Patienten, die mit einer ICS-Begleittherapie behandelt wurden, die Kriterien zum Beginn der ICS-Therapie erfüllt haben können. Dies kann auch nicht wesentlich durch einen Therapieerfolg der ICS-Behandlung verursacht sein, da – wie oben dargestellt – die Behandlung mit ICS die Zahl der jährlichen Exazerbationen im Vergleich zu Placebo im Mittel nur mäßig senkt. Daher ist davon auszugehen, dass die ICS-Therapie bei der Mehrzahl der Studienpatienten nicht indikationsgerecht durchgeführt wurde. Dies führt dazu, dass die Patienten mit einer ICS-Begleittherapie nicht für die Nutzenbewertung der Patienten mit COPD-Stufe II bzw. COPD-Stufen \geq III mit < 2 Exazerbationen pro Jahr herangezogen werden können (Fragestellung 1).

Zusätzlicher Vergleich gegenüber Indacaterol/Glycopyrronium

Der pU gibt als zusätzliche Fragestellung an, den Zusatznutzen von Umeclidinium/Vilanterol als bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit COPD im indirekten Vergleich zu Indacaterol/Glycopyrronium zu bestimmen. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt, da Indacaterol/Glycopyrronium keine zweckmäßige Vergleichstherapie ist. Dementsprechend werden die Angaben des pU zu dem indirekten Vergleich im Folgenden nicht weiter kommentiert.

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 (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Verzerrungsaspekte

Die Angaben des pU zum Vorgehen bei der Bewertung von Verzerrungsaspekten befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCTs und Nicht-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 Angaben des pU zur Darstellung von Studiendesign und Patientencharakteristika sowie zur Auswahl der Endpunkte für die Bewertung befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

Studiendesign

Der pU gibt an, relevante Studien gemäß den Anforderungen des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements darzustellen. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Patientencharakteristika

Der pU wählt zur Charakterisierung der Patientenpopulation die Kriterien Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index (BMI), Raucherstatus (aktuelle Raucher, Packungsjahre), Lungenfunktion (FEV₁ Pre-Bronchodilatator, Post-Salbutamol), Krankheitsschweregrad (GOLD-Kriterium: COPD-Stufen), COPD-Exazerbationen in den letzten 12 Monaten vor Screening, Dauer der COPD, ICS-Begleittherapie zur Baseline, aktuelle Komorbiditäten (alle medizinischen Kriterien und kardiovaskuläre Risikofaktoren) und mMRC (Dyspnea Score auf der mMRC Dyspnea Scale). Er begründet diese Auswahl nicht.

Abweichend vom Dossier werden in der vorliegenden Nutzenbewertung der BMI, Lungenfunktion (FEV₁ Pre-Bronchodilatator, Post-Salbutamol), aktuelle Komorbiditäten (alle medizinischen Kriterien und kardiovaskuläre Risikofaktoren) und mMRC nicht dargestellt. Die Angaben zur Anzahl der COPD-Exazerbationen in den letzten 12 Monaten vor Screening wurden den Studienberichten entnommen, da sich aus ihnen die Anzahl der Patienten mit ≥ 2 Exazerbationen im Jahr vor Studienbeginn besser abschätzen lässt als anhand der Angaben in Modul 4. Eine genaue Bestimmung der Anzahl ist jedoch auch mit den Angaben aus den Studienberichten nicht möglich.

Endpunkte

Der pU beschreibt in Modul 4, Abschnitt 4.2.5.2 die von ihm betrachteten Endpunkte und begründet, weshalb sie aus seiner Sicht als patientenrelevant einzuschätzen sind.

Die Auswahl der für die Bewertung des Zusatznutzens von Umeclidinium/Vilanterol relevanten Endpunkte erfolgt unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung und wird in Abschnitt 2.7.2.4.3 dargestellt. Die Angaben des pU zur Validität von Endpunkten, die in der vorliegenden Nutzenbewertung als Surrogatendpunkte eingestuft werden, werden in Abschnitt 2.7.2.9.4 kommentiert. Die sich für die Nutzenbewertung ergebenden Konsequenzen werden jeweils in den genannten Abschnitten beschrieben.

Statistische Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers.

Wie in Abschnitt 2.3.2 dargelegt, waren in der Nutzenbewertung nur die Ergebnisse der Patienten ohne ICS-Begleittherapie verwertbar. Daher wird nachfolgend nur die Methodik kommentiert, die zur Auswertung dieser Teilpopulation angewendet wurde.

Meta-Analysen

Für dichotome Endpunkte stellt der pU in seinen Auswertungen das relative Risiko dar, wobei die Berechnung im Vergleich zur üblichen Darstellung in Nutzenbewertungen in umgedrehter Effektrichtung erfolgte, d. h. es wurde das relative Risiko der Behandlung mit Tiotropium zu der Behandlung mit Umeclidinium/Vilanterol berichtet. Für eine Darstellung der Ergebnisse in üblicher Form wurden daher eigene Berechnungen im Zusammenhang mit dem relativen Risiko (Effekt, Konfidenzintervall, Meta-Analyse) für die Behandlung mit Umeclidinium/Vilanterol zu der Behandlung mit Tiotropium durchgeführt.

Der pU gibt an, die Ergebnisse der einzelnen Studien bei einem zum Heterogenitätstest zugehörigen p-Wert von größer als 0,1 metaanalytisch zusammengefasst zu haben. Der pU begründet dieses Vorgehen nicht. In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde gemäß den Methoden des IQWiG [4] bei einem p-Wert von $< 0,2$ von einer bedeutsamen Heterogenität ausgegangen. Darüber hinaus legt der pU dar, dass er beim Auftreten von Nullzellen dem Methodenpapier des IQWiG [4] gefolgt ist und einen Korrekturwert von 0,5 zu jeder Nullzelle addiert hat. Abweichend davon wird der Korrekturterm laut Methodenpapier des IQWiG nicht nur zu den Nullzellen, sondern zu jeder Zelhäufigkeit addiert. Diese Abweichungen waren aber in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht relevant.

Sensitivitätsanalysen

Die im Dossier präsentierten Sensitivitätsanalysen beziehen sich nicht auf die Teilpopulation der Patienten ohne ICS-Begleittherapie und sind deshalb für die Nutzenbewertung nicht relevant. Daher wird die zugehörige Methodik nicht kommentiert.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Die im Dossier präsentierten Subgruppenanalysen beziehen sich auf die Gesamtpopulationen der Studien und sind deshalb für die Nutzenbewertung mit 2 Ausnahmen nicht relevant. In diesen Fällen wurden wie nachfolgend beschrieben eigene Berechnungen durchgeführt (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Daher wird die vom pU beschriebene Methodik nicht kommentiert.

Hinsichtlich der Endpunkte COPD-Symptome (TDI) und gesundheitsbezogener Lebensqualität (SGRQ) liegen Auswertungen vor, für die die Gesamtpopulation gleichzeitig nach ICS-Begleittherapie und COPD-Schweregrad in Subgruppen unterteilt wurde. Für die Teilpopulation der Patienten ohne ICS-Begleittherapie können die entsprechenden Auswertungen als Subgruppenauswertungen nach Schweregrad verwendet werden. Ein Test auf Interaktion (Cochran's Q-Test) wurde auf Basis dieser Daten selbst durchgeführt.

Bei den Subgruppenanalysen nach ICS-Begleittherapie und Schweregrad unterteilt der pU die Gesamtpopulationen in den 3 eingeschlossenen Studien auf in Patienten der COPD-Stufe II und in Patienten der COPD-Stufen \geq III. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Indirekte Vergleiche

Der im Dossier präsentierte indirekte Vergleich ist für die Nutzenbewertung nicht relevant. Daher wird die zugehörige Methodik nicht kommentiert.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

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

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Aus den vorgelegten Unterlagen ergibt sich kein Hinweis darauf, dass die Liste der Studien des pU unvollständig ist.

Bibliografische Literaturrecherche

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.

Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien zu Umeclidinium/Vilanterol identifiziert.

Weitere Untersuchungen und Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU hat eine separate Recherche durchgeführt, um zum einen ergänzende Evidenz für einen indirekten Vergleich mit einer anderen Vergleichstherapie vorzustellen, sowie um zum anderen, relevante Studien zur Validierung des FEV₁-Surrogatendpunkts zu identifizieren.

Die Informationsbeschaffung des pU zu weiteren Untersuchungen und zur Validierung von Surrogatendpunkten ist wie in den Abschnitten 2.7.1 und 2.7.2.9.4 erläutert für die Nutzenbewertung nicht relevant und wird deshalb nicht weiter betrachtet.

2.7.2.3.2 Studienpool

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

Der Studienpool des pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Umeclidinium/Vilanterol gegenüber Tiotropium enthält 3 relevante Studien. Hierbei handelt es sich um die randomisierten kontrollierten Zulassungsstudien DB2113360, DB2113374 und ZEP117115. Eingeschlossen wurden Patienten ab 40 Jahren mit stabiler COPD der Schweregrade \geq II.

Dem pU wird hinsichtlich des Einschlusses der 3 Studien gefolgt. Nicht gefolgt wird dem Vorgehen des pU, alle Patienten dieser Studien bei der Beantwortung der Fragestellung 1 zu berücksichtigen (zur Begründung siehe die Abschnitte 2.3.2, 2.7.2.4.1 und 2.7.2.4.3).

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 (Abschnitt 4.3.1.2.1) des Dossiers.

Die Darstellung der Charakteristika der Studienpopulation und des Studiendesigns ist zum Großteil nachvollziehbar. Der pU stellt Patientencharakteristika für die Gesamtpopulationen der 3 eingeschlossenen Studien dar. Angaben für die relevante Teilpopulation der Patienten ohne ICS-Gebrauch liegen nicht vor. Daher wurden in Abschnitt 2.3.2 die Angaben der jeweiligen Gesamtpopulationen dargestellt.

Daten für Patienten der COPD-Stufe I

In den 3 Studien wurden gemäß Einschlusskriterien keine Patienten der COPD-Stufe I (leicht erkrankt) eingeschlossen.

Wie in Abschnitt 2.7.1 dargelegt wird dem Vorgehen des pU, Patienten der COPD-Stufe I beim Vergleich nicht zu berücksichtigen, gefolgt. Dies entspricht ebenfalls den Vorgaben des G-BA, der für Patienten der COPD-Stufe I keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt hat.

Relevante Teilpopulationen

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich 2 verschiedene Teilpopulationen, für die der Zusatznutzen von Umeclidinium/Vilanterol in 2 Fragestellungen getrennt ermittelt wird:

- Fragestellung 1: erwachsene Patienten mit COPD-Stufe II und erwachsene Patienten mit COPD-Stufen \geq III mit < 2 Exazerbationen pro Jahr
- Fragestellung 2: erwachsene Patienten mit COPD-Stufen \geq III mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr

Für Patienten der Fragestellung 2 ist gemäß Festlegung des G-BA eine begleitende ICS-Therapie Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

In die 3 Studien des pU waren Patienten der COPD-Stufen II, III und IV eingeschlossen. Etwa 50 % der Patienten erhielten eine ICS-Begleittherapie.

Der pU beansprucht nur für Fragestellung 1 – Patienten mit COPD-Stufe II bzw. mit COPD-Stufen \geq III mit < 2 Exazerbationen pro Jahr – einen Zusatznutzen, leitet diesen aber auf Basis der Gesamtpopulationen in seinen 3 vorgelegten Studien ab. Die Ableitung des Zusatznutzens auf Basis der Gesamtpopulationen der 3 vorgelegten Studien ist für die Nutzenbewertung nicht verwertbar, da eine ICS-Begleittherapie für Patienten der Fragestellung 1 nicht vorgesehen ist. Separate Auswertungen zu den Patienten mit einer COPD-Stufe II bzw. COPD-Stufen \geq III mit < 2 Exazerbationen pro Jahr liegen im Dossier nicht vor.

Abweichend vom Vorgehen des pU wurde daher geprüft, ob andere Teilpopulationen der Studien für die jeweilige Fragestellung herangezogen werden können.

Anzahl der Exazerbationen im Jahr vor Studienbeginn

Um einschätzen zu können, ob Patienten den Fragestellungen zugeordnet werden können, ist die Kenntnis der Exazerbationshistorie erforderlich. Aufgrund der Datenaufbereitung im Dossier (siehe Tabelle 11 in Abschnitt 2.3.2.2) kann jedoch nur der minimale und der maximale Anteil der Patienten mit ≥ 2 Exazerbationen im Jahr vor Studienbeginn berechnet werden. Dies liegt daran, dass die Zahl der Exazerbationen durch 2 disjunkte Fragen im Fallberichtsbogen (CRF) erhoben wurde:

- Zahl der Exazerbationen, die eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden und / oder oralen Antibiotika aber keine Hospitalisierung erforderten, und
- Zahl der Exazerbationen, die eine Hospitalisierung erforderten.

Da im Dossier die Auswertungen für die beiden Fragen nur getrennt vorliegen, bleibt unklar, wie viele Patienten das Kriterium einer ICS-Begleittherapie von ≥ 2 Exazerbationen im Jahr vor Studienbeginn erfüllen. Z. B. geht aus den Angaben des pU sowohl in Modul 4 als auch in

den Studienunterlagen nicht hervor, wie viele Patienten jeweils 1 Exazerbation pro Kategorie hatten und damit das Kriterium einer ICS-Begleittherapie von insgesamt ≥ 2 Exazerbationen als Summe über beide Kategorien erfüllten.

Fragestellung 1: Patienten mit COPD-Stufe II und Patienten mit COPD-Stufen $\geq III$ mit < 2 Exazerbationen pro Jahr

Da eine ICS-Begleittherapie für die Patienten der Fragestellung 1 nicht angezeigt ist, wurden die aus Subgruppenanalysen verfügbaren Daten zu den Patienten ohne ICS-Begleittherapie dahingehend überprüft, ob sie für die Beantwortung der Fragestellung 1 geeignet sind. Für eine gesicherte Aussage wären Informationen zum Anteil der Patienten mit ≥ 2 Exazerbationen im Jahr vor Studienbeginn in dieser Subgruppe notwendig, diese lagen im Dossier jedoch nicht vor. Daher wurde anhand der vorliegenden Informationen abgeschätzt, ob der Anteil der relevanten Teilpopulation – also Patienten der Stufe II und Patienten der Stufen $\geq III$ mit < 2 Exazerbationen pro Jahr – in der Subgruppe der Patienten ohne ICS-Begleittherapie hinreichend groß ist (mindestens 80 %) und damit die Ableitung von Aussagen für Teilpopulationen auf Basis von übergeordneten Populationen möglich ist. Diese Abschätzung erfolgte aus den Angaben zu den Exazerbationen im Jahr vor dem Studienbeginn in Tabelle 11 (Abschnitt 2.3.2.2). Dabei wurde die konservative Annahme getroffen, dass sich die Häufigkeit von Exazerbationen unter den Patienten mit und denjenigen ohne ICS-Begleittherapie gleich verteilen. Das Ergebnis der Abschätzung des Anteils der Patienten mit ≥ 2 Exazerbationen im Jahr vor Studienbeginn in der Subgruppe der Patienten ohne ICS-Begleittherapie auf Basis dieser Annahme ergab, dass mit hoher Wahrscheinlichkeit davon auszugehen ist, dass mehr als 80 % der Patienten der 3 Studien weniger als 2 Exazerbationen im Jahr vor Studienbeginn hatten. Daher wird die Subgruppe der Patienten ohne ICS-Begleittherapie als Näherung zur Beantwortung der Fragestellung 1 für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen, die jedoch mit einer erhöhten Unsicherheit behaftet ist.

Die vorgenommene Operationalisierung der Population für Fragestellung 1 anhand des ICS-Gebrauchs stellt lediglich eine Näherung an die tatsächlich interessierende Teilpopulation dar. Insgesamt wäre es dem pU jedoch möglich gewesen, diese Teilpopulation aus den patientenindividuellen Studiendaten unter Berücksichtigung von Schweregrad, Exazerbationen im Vorjahr und ICS-Therapie zu selektieren.

Fragestellung 2: Patienten mit COPD-Stufen $\geq III$ und mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr

Da für Patienten der Fragestellung 2 eine Begleittherapie mit ICS vorgesehen ist, wurde geprüft, ob die Subgruppe der Patienten mit COPD-Stufe $\geq III$ und einer ICS-Begleittherapie eine geeignete Annäherung darstellt. Analog zu Fragestellung 1 muss hierbei abgeschätzt werden, ob der Anteil der Patienten mit mindestens 2 Exazerbationen im Vorjahr in dieser Teilpopulation mindestens 80 % beträgt. Diese Annahme ist jedoch wenig plausibel. Selbst unter der liberalen Annahme, dass alle Patienten mit ≥ 2 Exazerbationen im Jahr vor Studienbeginn in die Gruppe der Patienten der COPD-Stufen $\geq III$ mit ICS-Begleittherapie

fallen, und unter Zugrundelegung der maximal möglichen Anzahl der Patienten mit ≥ 2 Exazerbationen im Jahr vor Studienbeginn, ist nicht davon auszugehen, dass die Grenze von 80 % überschritten wird. Damit kann die Teilpopulation der Patienten der COPD-Stufen \geq III fallen, die eine ICS-Begleittherapie erhalten haben, nicht als Näherung für die Patienten mit COPD-Stufen \geq III und mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr herangezogen werden. Insgesamt wäre es dem pU jedoch möglich gewesen, darzulegen, wie viele Patienten in die 3 Studien eingeschlossen waren, die die Kriterien der Fragestellung 2 erfüllen.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt in Modul 4, Abschnitt 4.3.1.2.1, an, dass in den 3 Studien ausschließlich Patienten eingeschlossen worden seien, die auch den Diagnosekriterien für COPD der deutschen NVL [6] entsprechen³, weshalb von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden könne. Der pU macht darüber hinaus keine weitergehenden Angaben zur Einschätzung der Übertragbarkeit auf den Versorgungsalltag und führt auch keine weiteren Quellen an.

2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial

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

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene ist vollständig und nachvollziehbar beschrieben, bezieht sich jedoch jeweils auf die Gesamtpopulation der Studien. Es erfolgt daher eine eigene Bewertung hinsichtlich der Teilpopulation von Patienten ohne ICS-Begleittherapie.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für alle 3 Studien als niedrig bewertet.

Die aus den Studien DB2113360 und DB2113374 vorliegenden Ergebnisse für den Endpunkt COPD-Symptome (TDI) werden wegen einer inadäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips als potenziell hoch verzerrt bewertet: In Studie DB2113374 ist der Anteil nicht in der Auswertung berücksichtigter Patienten größer als 10 % beziehungsweise der Unterschied in den Anteilen ist zwischen den Armen größer als 5 Prozentpunkte. Für Studie DB2113360 lässt sich der Anteil nicht genau bestimmen. Der pU gibt an, dass an einem Prüfzentrum erhebliche Verstöße gegen die gute klinische Praxis begangen wurden, weshalb die dort behandelten Patienten nicht in die Auswertungen zur Wirksamkeit eingegangen sind. Da unklar ist, um welche Verstöße es sich handelt, kann nicht geprüft werden, ob ein Ausschluss der durch ihn behandelten Patienten aus der ITT-Population gerechtfertigt war. Gleichzeitig ist unklar, wie viele der insgesamt 10 Patienten in den interessierenden Behandlungsarmen der Gesamtpopulation auf die Teilpopulation der Patienten ohne ICS-Begleittherapie

³ Die Gültigkeit der NVL COPD ist abgelaufen. Sie befindet sich in Überarbeitung.

entfielen. Aus diesem Grund kann nur eine Abschätzung des Anteils nicht berücksichtigter Patienten erfolgen; diese bewegt sich um 10 % der Patienten ohne ICS-Begleittherapie. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial daher auch in diesem Fall als hoch bewertet. In Studie ZEP117115 wurde der Endpunkt COPD-Symptome (TDI) nicht erhoben.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ) wird für die Studien DB2113360 und DB2113374 als hoch eingestuft. Wie schon beim Endpunkt COPD-Symptome (TDI) ist eine inadäquate Umsetzung des ITT-Prinzips der Grund: Der Anteil nicht in der Auswertung berücksichtigter Patienten ist größer als 10 % (in Studie DB2113360 gilt dies unabhängig vom Ein- oder Ausschluss aller 10 Patienten der Gesamtpopulation mit den erheblichen Verstößen gegen die gute klinische Praxis in die / aus der ITT-Population); in Studie DB2113360 ist darüber hinaus der Unterschied in den Anteilen zwischen den Armen größer als 5 Prozentpunkte. Die Ergebnisse aus Studie ZEP117115 werden als potenziell niedrig verzerrt angesehen.

Für die Endpunkte Gesamtmortalität, COPD-Symptome (CAT), COPD-Symptome (SOBDA) und COPD-Exazerbationen sowie für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen liegen aus keiner der Studien Auswertungen für die Teilpopulation der Patienten ohne ICS-Begleittherapie vor. Daher erfolgt für diese Endpunkte keine Bewertung des Verzerrungspotenzials.

2.7.2.4.3 Ergebnisse

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

Berücksichtigte Endpunkte

Mortalität

- Gesamtmortalität: eingeschlossen

Der pU berücksichtigt bei der Operationalisierung der Gesamtmortalität alle UE, die während der Gabe der randomisierten Studienmedikation auftraten (on treatment fatal adverse events), und die UE, die während der Nachbeobachtungszeit auftraten (post treatment fatal adverse events). Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Im Dossier des pU liegen weder für Fragestellung 1 noch für Fragestellung 2 verwertbare Ergebnisse vor. Abweichend vom pU werden daher keine Ergebnisse dargestellt.

Morbidität

- COPD-Symptome (TDI): eingeschlossen

Der TDI misst die Ausprägung des COPD-Hauptsymptoms Dyspnoe anhand von 3 Subskalen, die Werte von -3 bis +3 annehmen können. Ein Wert von 1 steht für eine geringe Verbesserung gegenüber dem mit dem Baseline-Dyspnea-Index (BDI) erhobenen Zustand zu Studienbeginn und bedeutet, dass z. B. der Patient eine Tätigkeit nun mit deutlich

größerer körperlicher Anstrengung aufnehmen kann, ohne außer Atem zu geraten. Der daraus resultierende Summenscore wird als Focal Score bezeichnet. Der pU stellt für den TDI sowohl Auswertungen der Mittelwertdifferenz des TDI Focal Scores zu Studienende als auch Responderanalysen dar. Die Mittelwertdifferenz des TDI Focal Score fließt nicht in die Bewertung ein. Abweichend vom Vorgehen des pU wird nur die Responderanalyse eingeschlossen, da diese eine Einschätzung der Relevanz des Effekts erlaubt. Wie im Dossier wird als Responsekriterium ein Wert des Focal Score von ≥ 1 verwendet, da es sich um einen validierten Wert handelt [8].

Im Dossier liegen Responderanalysen für Fragestellung 1 vor. Abweichend vom pU werden die Responderanalysen für die Teilpopulation der Patienten ohne ICS-Gebrauch und nicht für die jeweilige Gesamtpopulation der eingeschlossenen Studien dargestellt.

- COPD-Symptome (Notfallbehandlung): nicht eingeschlossen

Der pU schließt 2 Operationalisierungen der Notfallbehandlung mit Salbutamol ein: Inhalationen pro Studientag und Studientage ohne Notfallbehandlung.

Dem Einschluss des Gebrauchs der Notfallmedikation als ein patientenrelevanter Endpunkt zur Messung der COPD-Symptomatik wird nicht gefolgt, da der Gebrauch der Notfallmedikation allenfalls ein Surrogatendpunkt für die COPD-Symptomatik ist. Die COPD-Symptomatik hat der pU in den 3 vorgelegten Studien über die validierten Messinstrumente TDI, CAT und SOBDA direkt erhoben. Der pU legt keine Daten zur Validierung des Surrogatendpunkts Notfallbehandlung vor (siehe auch Abschnitt 2.7.2.9.4).

Auch der pU gibt an, dass die COPD-Symptomatik in den 3 eingeschlossenen Studien über validierte Fragebögen erhoben wurde, gibt aber zu bedenken, dass diese eine Recall-Zeit von 2 Wochen hätten und in klinischen Studien nur alle 4 bis 6 Wochen erhoben würden. Daher werde ein beträchtlicher Teil der Studiendauer nicht mit Fragebögen erfasst, weshalb die „ergänzende Darstellung der Anwendung von kurzwirksamer Notfallmedikation anhand von täglich auszufüllenden Patiententagebüchern zumindest eine sinnvolle, weil kontinuierliche Ergänzung der Patienten-bezogenen Symptomatik darstelle.“ Dieser Argumentation wird nicht gefolgt, da der pU die COPD-Symptomatik auch mit dem validierten Instrument SOBDA erhoben hat (siehe unten): Für den SOBDA treffen die oben angesprochenen Einschränkungen nicht zu, da er in den 3 eingeschlossenen Studien täglich erhoben wurde.

- moderate und schwere Exazerbationen: eingeschlossen

Exazerbationen sind als eine akute Verschlechterung der COPD-Hauptsymptome definiert. Eine Beschreibung der Operationalisierung findet sich in den Abschnitten 4.2.5.2 und 4.3.1.3.1.5 in Modul 4 des Dossiers. Moderate Exazerbationen erfordern eine Behandlung mit Antibiotika oder systemischen Kortikosteroiden. Im Unterschied zu moderaten Exazerbationen sind schwere Exazerbationen durch die Notwendigkeit einer Hospitalisierung für mindestens 24 Stunden operationalisiert. Beide Operationalisierungen wurden als relevant

für die Nutzenbewertung angesehen. Eine gemeinsame Auswertung moderater und schwerer Exazerbationen wird in Abweichung vom Vorgehen des pU als nicht sinnvoll erachtet, da die Kombination unterschiedlicher Schweregrade in einem Endpunkt schwer interpretierbar ist.

Im Dossier des pU liegen weder für Fragestellung 1 noch für Fragestellung 2 Ergebnisse vor. Abweichend vom pU werden daher keine Ergebnisse dargestellt.

- Lungenfunktion (FEV₁): nicht eingeschlossen

Der pU hat 3 Operationalisierungen der Lungenfunktion eingeschlossen: FEV₁ (Talspiegel), gewichteter mittlerer FEV₁ und FEV₁ Responder. Der pU sieht die Operationalisierung FEV₁ Responder zur minimal klinisch wichtigen Differenz (MCID) 100 ml im Rahmen der Fragestellung (Modul 4; Abschnitt 4.2.1) und in Tabelle 4-7 (Modul 4) als patientenrelevanten Endpunkt an. In Modul 4, Abschnitt 4.2.5.2 (Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien) gibt der pU an, dass die These, wonach die FEV₁ Werte patientenrelevant sind, derzeit nicht validiert ist und legt in Abschnitt 4.5.4 Ergebnisse vor, anhand derer er den FEV₁ als Surrogatendpunkt für die patientenrelevanten Endpunkte Exazerbationen, COPD-Symptome (TDI) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ) validieren will.

Dem pU wird in der Auffassung gefolgt, dass der FEV₁ nicht patientenrelevant ist. Die Angaben in Modul 4, Abschnitt 4.5.4 zeigen aber nicht, dass der FEV₁ ein valider Surrogatendpunkt für die Endpunkte Exazerbationen, COPD-Symptome (TDI) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ) ist (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.9.4). Zudem wurden die Endpunkte Exazerbationen, COPD-Symptome (TDI) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ) in den Studien selbst erhoben.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ): eingeschlossen

Beim SGRQ handelt es sich um ein Selbsterhebungsinstrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit chronischen Atemwegserkrankungen. Der pU stellt sowohl Auswertungen zur mittleren Veränderung des Gesamtscore im Vergleich zur Baseline als auch Responderanalysen dar. Die mittlere Änderung des SGRQ-Gesamtscores fließt nicht in die Bewertung ein. Abweichend vom Vorgehen des pU wird nur die Responderanalyse eingeschlossen, da diese eine Einschätzung der Relevanz des Effekts erlaubt. Wie im Dossier wird als Responsekriterium eine Reduktion des Gesamtscores von mindestens 4 Punkten verwendet, da es sich um einen validierten Wert handelt [9,10].

Im Dossier liegen Responderanalysen für Fragestellung 1 vor. Abweichend vom pU werden die Responderanalysen für die Teilpopulation der Patienten ohne ICS-Gebrauch und nicht für die jeweilige Gesamtpopulation der eingeschlossenen Studien dargestellt.

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UE: nicht eingeschlossen und auch nicht ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UE wird nicht eingeschlossen, da auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UE wird auch nicht ergänzend dargestellt, da im Dossier weder für Fragestellung 1 noch für Fragestellung 2 verwertbare Auswertungen vorliegen.

- Gesamtrate SUE: eingeschlossen

Die Gesamtrate SUE wurde eingeschlossen. Abweichend vom pU werden keine Ergebnisse dargestellt, da im Dossier weder für Fragestellung 1 noch für Fragestellung 2 verwertbare Auswertungen vorliegen.

Darüber hinaus werden abweichend vom pU SUE nicht als „schwere unerwünschte Ereignisse“ sondern als „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ bezeichnet.

- Therapieabbruch wegen UE: eingeschlossen

Der Endpunkt Therapieabbruch wegen UE wurde eingeschlossen. Abweichend vom pU werden keine Ergebnisse dargestellt, da weder für Fragestellung 1 noch für Fragestellung 2 verwertbare Auswertungen vorliegen.

- UE wegen Studienmedikation: nicht eingeschlossen

Dieser Endpunkt wird nicht eingeschlossen, da er die Messunsicherheit beinhaltet, die sich aus der Einschätzung des Prüfarztes zur Kausalität der UE ergibt.

- UE von besonderem Interesse: nicht eingeschlossen

In Modul 4 sind Ergebnisse zu UE von besonderem Interesse angeführt, die im Rahmen der Studien als „adverse events of special interest“ definiert wurden. Da im Dossier des pU keine Auswertungen für die relevanten Teilpopulationen vorliegen, kann nicht abschließend beurteilt werden, ob die Auswahl des pU angemessen ist.

Zusätzlich eingeschlossene Endpunkte

Zusätzlich zu den in Modul 4 eingeschlossenen Endpunkten, wurden die folgenden Endpunkte eingeschlossen.

- COPD-Symptome (CAT): eingeschlossen

Der CAT misst die COPD-bezogenen Symptome und die damit verbundenen Alltagsbeeinträchtigungen anhand von 8 Fragen, die jeweils mittels einer 6-stufigen Skala vom Patienten beantwortet werden. Der Gesamtwert reicht von 0 bis 40, wobei höhere Werte für einen schlechteren Zustand stehen. Als Responsekriterium ist eine Reduktion des Gesamtwerts um mindestens 2 Punkte validiert [11].

Der pU schließt den Endpunkt COPD-Symptome (CAT) zwar nicht aus, stellt die Daten aber nicht dar, weil aus seiner Sicht das ITT-Prinzip nicht adäquat umgesetzt wurde. Diese Angabe des pU bezieht sich auf die Gesamtpopulation der Studien. Diesem Vorgehen wird nicht

gefolgt, da aus den Angaben des pU in Modul 4 hervorgeht, dass in der Studie DB2113360 79 % und in der Studie DB2113374 75 % der randomisierten Patienten in den Auswertungen berücksichtigt wurden. Damit ist der Anteil der ausgewerteten Patienten ausreichend, um verwertbare Ergebnisse zu liefern.

Für die Teilpopulation der Patienten ohne ICS-Begleittherapie lagen keine Auswertungen vor, sodass nicht geprüft werden konnte, ob das ITT-Prinzip in dieser Teilpopulation adäquat umgesetzt wurde.

- COPD-Symptome (SOBDA): eingeschlossen

Der pU schließt den Endpunkt COPD-Symptome (SOBDA) mit der Begründung aus, dass dieser nicht direkt patientenrelevant sei. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt, da der SOBDA ein validiertes Instrument zur Messung der COPD-Symptomatik [12,13] ist. Er besteht aus 13 Fragen zur Wahrnehmung der Kurzatmigkeit bei der Ausübung verschiedener Tätigkeiten, die anhand von 5 Antwortkategorien („not at all“ bis „so severe that I did not do the activity today“) vom Patienten jeden Abend vor dem Schlafen beantwortet wurden. Für jede Frage konnten die Patienten auch angeben, dass sie die Tätigkeit nicht ausgeführt hatten. Der Gesamtscore reicht von 1 bis 4, wobei höhere Werte für eine schlimmere wahrgenommene Kurzatmigkeit stehen. Dabei wird ein Wert von 0,2 als adäquate MID angesehen [12].

Ob die Daten für die Nutzenbewertung geeignet sind, konnte nicht geprüft werden, da weder für Fragestellung 1 noch für Fragestellung 2 verwertbare Auswertungen im Dossier des pU vorliegen.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die im Dossier präsentierten Subgruppenanalysen beziehen sich nicht auf die relevante Teilpopulation und sind daher zur Identifikation von Effektmodifikatoren nur sehr begrenzt relevant, da die Auswertungen der Subgruppe nach ICS-Gebrauch die Datenbasis für die relevante Teilpopulation darstellen.

Der pU legt für die patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, COPD-Exazerbation und Therapieabbruch wegen UE keine Subgruppenanalysen vor, da aus seiner Sicht zu wenige Ereignisse aufgetreten sind. Diesem Argument wird nicht gefolgt. Auch wenn in den 3 Studien insgesamt nur 11 Patienten gestorben sind, hätte der pU zumindest die Verteilung der Ereignisse auf die verschiedenen Teilpopulationen darstellen können. Dies hätte eine Einschätzung zur Sinnhaftigkeit einer Subgruppenanalyse für diesen Endpunkt ermöglicht. Für die beiden anderen Endpunkte, für welche mindestens 3 % der Patienten in den 3 eingeschlossenen Studien Ereignisse hatten, ist das Argument zu seltener Ereignisse nicht nachvollziehbar. Damit fehlen für die genannten Endpunkte auch die Auswertungen für die relevante Teilpopulation.

Für die potenziellen Effektmodifikatoren Schweregrad, ICS-Gebrauch sowie Schweregrad und ICS-Gebrauch legt der pU keine Subgruppenanalysen für die stetigen Daten der

patientenrelevanten Endpunkte COPD-Symptome (TDI) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ) vor. Diesem Vorgehen wird gefolgt, da der pU Subgruppenanalysen für die jeweiligen Responderanalysen vorlegt.

Für den patientenrelevanten Endpunkt SUE legt der pU keine Subgruppenanalysen für die potenziellen Effektmodifikatoren ICS-Gebrauch sowie Schweregrad und ICS-Gebrauch vor. Dieses Vorgehen begründet der pU damit, dass diese Subgruppenanalysen bereits durch die Subgruppenanalysen nach dem Schweregrad abgedeckt seien. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt, da der Schweregrad weder ein notwendiges noch ein hinreichendes Kriterium für den ICS-Gebrauch ist. Damit wird nicht klar, ob sich beispielsweise aus dem ICS-Gebrauch eine Effektmodifikation für das Auftreten von SUE (wie z. B. Pneumonien) ergibt.

Für die Endpunkte COPD-Symptome (TDI) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ) wurde mit dem Cochran's Q-Test geprüft, ob der Schweregrad einen Einfluss auf den Behandlungseffekt hat. In beiden Fällen liegt keine statistisch signifikante Interaktion vor (TDI: $p = 0,741$, SGRQ: $p = 0,762$). Beim Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ) ist dabei für die Studie ZEP117115 zu beachten, dass bei Betrachtung der Subgruppenauswertung Widersprüche sichtbar werden: Die Summe der Patienten im Tiotropium-Arm, die laut pU in die Auswertungen zum (nicht patientenrelevanten) Endpunkt FEV₁ der beiden Subgruppen „Schweregrad II und ICS-Gebrauch“ (80 Patienten) bzw. „Schweregrad II und kein ICS-Gebrauch“ (116 Patienten, Summe: $80 + 116 = 196$ Patienten) eingegangen sind, ist größer als die Anzahl, die laut Baseline-Angaben vom Schweregrad II (190 Patienten) waren. Damit sind mindestens 6 Patienten der falschen Subgruppe zugeordnet worden. Da aufgrund der vorliegenden Ergebnisse unklar ist, ob sich die falsche Subgruppenzuteilung auf diese 6 Patienten beschränkt oder ob möglicherweise ein relevanter weiterer Teil der Patienten der falschen Subgruppe zugeordnet wurde, ist der Interaktionstest bzw. die Subgruppenanalyse nach beiden Merkmalen mit einer erhöhten Unsicherheit behaftet.

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

Der im Dossier des pU vorgelegte indirekte Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien wird zur Bewertung des Zusatznutzens nicht herangezogen. Daher werden die Angaben des pU zu indirekten Vergleichen nicht kommentiert.

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 Umeclidinium/Vilanterol 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 Umeclidinium/Vilanterol 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 (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU sieht aufgrund des Vorliegens direkter Vergleiche anhand der 3 eingeschlossenen RCTs (Evidenzstufe 1b) und einer aus den 3 RCTs abgeleiteten Meta-Analyse (Evidenzstufe 1a) als „sehr hoch“ an, wobei er die Population, Fallzahl, Studiendauer, Art der Intervention und der Wahl der Endpunkte für die zu bewertende Indikation und den deutschen Versorgungsalltag von Patienten mit COPD als repräsentativ ansieht und auf das jeweils niedrige Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene hinweist. Der Verweis auf das niedrige Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene widerspricht anderen Teilen des Dossiers, da der pU beispielsweise das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte COPD-Symptome (TDI) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ) in den Studien DB2113360 und DB2113374 für die Gesamtpopulationen als hoch eingestuft hat (siehe die Abschnitte 4.3.1.3.1.2 und 4.3.1.3.1.9 in Modul 4).

Wie in den Abschnitten 2.3.2.2, 2.7.2.1 und 2.7.2.3.2 dargestellt, weicht die Einschätzung der Relevanz der Gesamtpopulationen in den 3 eingeschlossenen Studien von der des pU ab. Es werden etwa 50 % der Studienteilnehmer als nicht relevant für die Fragestellung 1 eingestuft, da die Teilnehmer mit ICS-Begleittherapie nicht entsprechend der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt wurden. Darüber hinaus sind in der Gesamtpopulation Patienten der COPD-Stufen \geq III mit \geq 2 Exazerbationen enthalten, für die der pU keinen Zusatznutzen beansprucht. Dabei bleibt unklar, wie hoch der Anteil dieser Patienten ist und wie viele von ihnen keine ICS-Begleittherapie erhielten.

Bei der Bewertung der herangezogenen Teilpopulation der Patienten ohne ICS-Begleittherapie wird der Einschätzung des pU zur Aussagekraft der Ergebnisse hinsichtlich Evidenzstufe, Studienqualität und Validität der Endpunkte COPD-Symptome (TDI) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ) gefolgt. Das Dossier gibt aber keinen Aufschluss darüber, wie hoch der Anteil der Patienten der COPD-Stufen \geq III mit \geq 2 Exazerbationen in dieser Teilpopulation ist. Dies führt dazu, dass die Aussagen zur relevanten Teilpopulation der Patienten der COPD-Stufe II und der Patienten der COPD-Stufen \geq III mit $<$ 2 Exazerbationen pro Jahr jeweils ohne ICS-Begleittherapie auf Basis der Teilpopulation ohne ICS-Gebrauch mit einer erhöhten Unsicherheit behaftet ist. Diese Unsicherheit würde bei der Beurteilung der Ergebnissicherheit berücksichtigt werden, wenn eine Abwägung des Zusatznutzens möglich wäre.

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 (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Fragestellung 1: Patienten mit COPD-Stufe II und Patienten mit COPD-Stufen \geq III mit < 2 Exazerbationen pro Jahr

Aus den von ihm dargestellten Studienergebnissen beansprucht der pU einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen von Umeclidinium/Vilanterol im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Tiotropium für Patienten der COPD-Stufe II und Patienten der COPD-Stufen \geq III mit < 2 Exazerbationen pro Jahr. Wesentliche Grundlage für seine Einschätzung ist der statistisch signifikante Unterschied zugunsten von Umeclidinium/Vilanterol bei den Endpunkten Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag), Notfallmedikation (Studientage ohne Notfallmedikation) und Lungenfunktion (FEV₁ Responder). Die Einschätzung des pU basiert also maßgeblich auf Endpunkten, die nicht in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen wurden (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Darüber hinaus leitet der pU für den Endpunkt COPD-Exazerbationen einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Umeclidinium/Vilanterol ab.

Abweichend vom Vorgehen des pU wurde für die Bewertung des Zusatznutzens für Patienten mit COPD-Stufe II sowie Patienten mit COPD-Stufen \geq III und < 2 Exazerbationen pro Jahr nicht die Gesamtpopulation der Studien, sondern näherungsweise die Teilpopulation der Patienten ohne ICS-Begleittherapie herangezogen. Basierend auf den verfügbaren Ergebnissen der Teilpopulation ist ein Zusatznutzen von Umeclidinium/Vilanterol gegenüber Tiotropium für diese Patienten nicht belegt (siehe Abschnitt 2.5.1).

Fragestellung 2: Patienten mit COPD-Stufen \geq III und ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr

Der pU wählt für die Fragestellung der Patienten mit COPD-Stufen \geq III und ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr keine Vergleichstherapie aus und beansprucht keinen Zusatznutzen, weil aus seiner Sicht zu wenige dieser Patienten in den 3 Studien eingeschlossen wurden.

Abweichend vom pU wurde für diese Fragestellung eine Vergleichstherapie gewählt (Tiotropium + ICS-Begleittherapie), doch es waren keine verwertbaren Daten verfügbar, da die Ergebnisse für die Teilpopulation im Dossier nicht dargestellt wurden und aufgrund der Darstellung der Daten auch keine der Subgruppenanalysen näherungsweise herangezogen werden konnte (siehe die Abschnitte 2.3.2.2.2 und 2.7.2.3.2). Daher ist ein Zusatznutzen von Umeclidinium/Vilanterol für diese Teilpopulation nicht belegt.

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

Die Angaben des pU zur Begründung der Vorlage indirekter Vergleiche befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.5.1) des Dossiers. Diese Angaben beziehen sich auf den indirekten Vergleich von Umeclidinium/Vilanterol vs. Indacaterol/Glycopyrronium. Da Indacaterol/Glycopyrronium keine zweckmäßige Vergleichstherapie ist (siehe Abschnitt 2.7.1), werden die Angaben des pU in Modul 4 (Abschnitt 4.5.1) des Dossiers nicht kommentiert.

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 Umeclidinium/Vilanterol 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

FEV₁

Der pU präsentiert im Rahmen der Nutzenbewertung Ergebnisse zum Surrogatendpunkt FEV₁ und beschreibt in Modul 4 (Abschnitt 4.5.4), warum aus seiner Sicht aus diesem Endpunkt Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten abgeleitet werden können. Der Einschätzung des pU, den Endpunkt FEV₁ als validen Surrogatendpunkt für die patientenrelevanten Endpunkte COPD-Exazerbationen, COPD-Symptome (TDI) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ) zu betrachten, wird nicht gefolgt.

Surrogatendpunkte werden im Rahmen der Nutzenbewertung in der Regel nur dann in Betracht gezogen, wenn sie zuvor anhand geeigneter statistischer Methoden innerhalb einer hinreichend eingegrenzten Patientenpopulation und innerhalb von vergleichbaren Interventionen (z. B. Arzneimittel mit vergleichbarem Wirkmechanismus) validiert wurden. Ein Surrogatendpunkt kann dann als valide gelten, wenn der Effekt auf den zu ersetzenden patientenrelevanten Endpunkt durch den Effekt auf den Surrogatendpunkt in einem ausreichenden Ausmaß erklärt wird [4,14,15].

Die vom pU vorgelegten Analysen sind nicht dazu geeignet, zu zeigen, dass der FEV₁ ein valides Surrogat für die patientenrelevanten Endpunkte Exazerbationen, COPD-Symptome (TDI) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ) darstellt. Anstatt die Korrelation zwischen den Effekten auf den Surrogatendpunkt und denen auf den patientenrelevanten Endpunkt zu untersuchen, überprüft der pU den Zusammenhang zwischen den beobachteten

Veränderungen vom Ausgangswert der jeweiligen Behandlungsarme. Dieses Vorgehen stellt keine adäquate Methodik dar, da eine Korrelation zwischen den Veränderungen vom Ausgangswert nicht zwangsläufig auch eine entsprechend hohe Korrelation zwischen den zugehörigen Effekten bedeutet.

COPD-Symptome (Notfallbehandlung)

Der Endpunkt Notfallbehandlung wird nicht wie vom pU als patientenrelevanter Endpunkt angesehen, sondern als Surrogatendpunkt für die COPD-Symptomatik eingestuft.

Da der pU den Endpunkt Notfallbehandlung als patientenrelevant erachtet, hat er keine Evidenz vorgelegt, die die Validität der Notfallbehandlung als Surrogatendpunkt für die COPD-Symptomatik belegen würde. Die Ergebnisse zur Notfallbehandlung werden daher nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Umeclidinium/Vilanterol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt.

3 Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die COPD stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Das Anwendungsgebiet umfasst gemäß der Fach- und Gebrauchsinformation alle Stufen der COPD (Stufen I bis IV) bei Erwachsenen [5]. Da die letztgültige Version der NVL COPD empfiehlt, nur bei Patienten mit COPD der Stufen II bis IV langwirksame Bronchodilatoren dauerhaft einzusetzen, sollen laut pU die Zielpopulation lediglich erwachsene Patienten mit COPD der Stufen II bis IV bilden [6]. Das Vorgehen des pU, Patienten mit leichter COPD (Stufe I) nicht zu berücksichtigen, ist nachvollziehbar (siehe Abschnitt 2.7.1).

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Zwar wird ein – wenn auch wenig konkreter – Bedarf an medikamentöser Langzeittherapie innerhalb der Erkrankung erläutert, wie dieser aber speziell durch Umeclidinium/Vilanterol gedeckt werden kann, bleibt anhand der Angaben im Dossier unklar.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der deutsche Teil der BOLD-Studie stellt die Grundlage für die Hochrechnung des pU zur Ermittlung der Zielpopulation dar [16]. Im Jahr 2005 wurde in dieser Studie im Raum Hannover eine repräsentative Stichprobe von 683 Probanden im Alter von ≥ 40 Jahren u. a. mittels einer Spirometrie untersucht. Die Studie ergab eine Prävalenz für COPD der Stufen I bis IV von 13,2 %, davon fallen 5,0 % auf die Stufen II und 0,8 % auf die Stufen III bis IV. Aufgrund der Zusammenfassung der COPD-Stufen III und IV in der BOLD-Studie werden Angaben zum Anteil der beiden einzelnen COPD-Stufen an der Gesamtgruppe der Patienten in Stufe III und IV benötigt. Hierzu wurde hilfsweise eine Prävalenzschätzung für die Niederlande herangezogen [17]. Der Anteil der Patienten mit COPD-Stufe III an der Gruppe der Patienten mit COPD-Stufe III und IV beträgt 89 %. Ausgehend von der im Rahmen der BOLD-Studie ermittelten Prävalenz von 0,8 % für die Stufen III und IV, ergibt sich eine Prävalenz für Deutschland von 0,7 % für die COPD-Stufe III und von 0,1 % für die COPD-Stufe IV. Der pU multipliziert die Prävalenz der Stufen II bis IV mit dem Anteil der Bevölkerung im Alter von ≥ 40 Jahren und dem Anteil der GKV-Versicherten. Die Anzahl der Bevölkerung im Alter von ≥ 40 Jahren liegt im Jahr 2011 laut Statistischem Bundesamt bei 47 252 586 Personen in Deutschland [18]. Der pU geht davon aus, dass circa 86,7 % der Patienten gesetzlich krankenversichert sind. Somit ergeben sich laut pU 2 376 069 GKV-Patienten mit COPD der Stufen II bis IV, die sich wie folgt auf die 3 Stufen aufteilt: Stufe II 2 048 335, Stufe III: 291 683, Stufe IV: 36 051. Der pU sieht diese Werte als untere Grenze

der Zielpopulation an, da die Berechnung die Prävalenz des Jahres 2005 berücksichtigt. Außerdem werden Patienten im Alter von < 40 Jahren nicht berücksichtigt.

Bei der Herleitung der oberen Grenze der Zielpopulation hat der pU zusätzlich die COPD-Prävalenz bei Patienten im Alter von < 40 Jahren geschätzt. Ein systematisches Review von Halbert et al. schätzt die Prävalenz von COPD (Stufen I bis IV) bei unter 40-Jährigen auf 3,1 % [19]. Zusätzlich zieht der pU noch eine internationale Befragung von 1983 Personen im Alter von 20 bis 44 Jahren zwischen den Jahren 1991 und 1993 aus der Region Hamburg und Erfurt heran (De Marco 2004 [20]). Hier wurde eine COPD-Prävalenz für Deutschland von 3,7 % (Stufen I: 2,4 %; Stufe II bis III: 1,3 %) erhoben. Der pU nimmt an, dass sich die Verteilung der Prävalenz auf die Stufen II bis III für Halbert et al. (2006) analog zu der Verteilung bei De Marco et al. (2004) verhält. Laut Statistischem Bundesamt liegt die Zahl der unter 40-Jährigen bei 21 371 886 Personen [18]. Somit ergeben für unter 40-Jährige sich laut pU 240 875 GKV-Patienten mit COPD der Stufen II bis IV, wenn man die Prävalenzerhebung von Halbert et al. heranzieht und 201 814 GKV-Patienten mit COPD der Stufen II bis IV, wenn man die Prävalenzerhebung von De Marco et al. heranzieht. Zur Ermittlung der Obergrenze zieht der pU den höheren Wert heran (240 875).

Bei der Herleitung der oberen Grenze der Zielpopulation berücksichtigt der pU zusätzlich die Veränderung der Prävalenz seit der Durchführung der BOLD-Studie im Jahr 2005. Mangels Angaben zur Veränderung der COPD-Prävalenz seit dem Jahr 2005 trifft der pU die Annahme, dass die Prävalenz um 1 % gestiegen ist. Ausgehend von 47 252 586 Personen in Deutschland im Alter von ≥ 40 Jahren und einem GKV-Anteil von 86,7 % ergeben sich 409 667 zusätzliche Patienten mit COPD. Der pU nimmt an, dass sich die Verteilung der Prävalenz auf die Stufen I bis IV analog zu der Verteilung bei der BOLD-Studie verhält. Somit geht der pU von einer Zunahme der COPD-Patienten im Alter ≥ 40 Jahren der Stufen II bis IV von 180 005 Personen aus.

Somit ergeben sich laut pU für alle Altersstufen 2 796 949 GKV-Patienten mit COPD der Stufen II bis IV als obere Grenze der Zielpopulation, die sich wie folgt auf die 3 Stufen aufteilt: Stufe II 2 414 806, Stufe III: 341 872, Stufe IV: 40 272.

Da der pU einen therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen in Abhängigkeit von der Anzahl der Exazerbationen sieht, weist er zusätzlich nach Exazerbationen differenzierte Zielpopulationen aus. Da der pU keine Angaben zur Anzahl der Patienten mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr generieren konnte, setzt er die Anzahl der Patienten mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr mit dem Anteil der Patienten mit ICS-Behandlung für die Stufen III und IV gleich. Aus den Ergebnissen des Disease-Management-Programms COPD in der Region Nordrhein entnimmt der pU, dass in COPD-Stufe III 55,4 % und in COPD-Stufe IV 63,8 % der Patienten eine ICS-Behandlung erhalten [21]. Demnach ergeben sich laut pU COPD-Patienten mit weniger als 2 Exazerbationen der Stufe III (130 091 bis 152 475) und der Stufe IV (13 050 bis 14 578).

Bewertung des Vorgehens des pU

Der pU geht bei der Ermittlung der Zielpopulation nachvollziehbar vor. Anzumerken ist, dass die Angaben zur Prävalenz bei Personen im Alter von ≥ 40 Jahren, die anhand des deutschen Teils der BOLD-Studie ermittelt wurde, unsicher sind. Die Stichprobe der Studie ist klein und regional begrenzt (683 Probanden, Raum Hannover). Auch in den vom pU verwendeten Quellen für die Ermittlung der Prävalenz bei Personen im Alter von < 40 Jahren wurden keine gesamtdeutschen Daten zur Ermittlung der Prävalenz herangezogen. Somit sind aufgrund der regionalen Unterschiede die vom pU verwendeten Prävalenzdaten mit großer Unsicherheit behaftet. Zudem ist unklar, wie der pU zu der Annahme kommt, dass die Prävalenz von 2005 bis 2014 um einen Prozentpunkt angestiegen ist. Für die Inzidenz konnte der pU keine Angaben identifizieren.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU geht davon aus, dass die Zielpopulation in den nächsten 5 Jahren um 0,5 % bis 1 % zunimmt. Er begründet das mit der steigenden Lebenserwartung und der Änderung des Zigarettenkonsums insbesondere bei Frauen. Diese Annahme ist nachvollziehbar. Jedoch könnte beispielsweise die Veränderung des Rauchverhaltens der nachrückenden Kohorten auch zu einem Rückgang der Prävalenz und Inzidenz führen.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zum Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen. Der pU reklamiert einen Zusatznutzen für erwachsene Patienten mit COPD-Stufe II und erwachsene Patienten mit COPD-Stufen $\geq III$ mit < 2 Exazerbationen pro Jahr. Somit ist eine Differenzierung der Gesamtpopulation im Hinblick auf das Vorliegen von weniger als 2 Exazerbationen oder ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr notwendig.

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 (Abschnitt 3.3) des Dossiers. Für die Patienten mit leichter COPD (Stufe I) legt der G-BA zudem keine zweckmäßige Vergleichstherapie fest. Der G-BA legt für die medikamentöse Dauertherapie ab der COPD-Stufe II langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol, Salmeterol) und/oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropium) als zweckmäßige Vergleichstherapie fest. Bei den COPD-Stufen III und IV mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr sollten zusätzlich inhalative Kortikosteroide eingesetzt werden.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fach- und Gebrauchsinformationen [5,22-25].

3.2.2 Verbrauch

Den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient gibt der pU basierend auf den Fach- und Gebrauchsinformationen korrekt an [5,22-25].

3.2.3 Kosten

Die Kosten Umeclidinium/Vilanterol sowie von Salmeterol, Tiotropium, Formoterol und Budesonid stellt der pU nachvollziehbar dar.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt nachvollziehbar an, dass regelhaft keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patient sind für Umeclidinium/Vilanterol mit 780,56 € sowie für Tiotropium (659,18 €), Salmeterol (422,12 €), Formoterol (318,09 €) plus Budesonid (149,36 €) korrekt.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht nach einer Markteinführungsphase von 3 Jahren nach der Zulassung davon aus, dass etwa 100 000 Patienten mit Umeclidinium/Vilanterol behandelt werden.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die vom pU definierte Zielpopulation basiert auf den Empfehlungen der letztgültigen Version der NVL COPD, d. h. Patienten der COPD-Stufen II bis IV, und nicht auf der Fachinformation, d. h. Patienten der COPD-Stufen I bis IV. Die vom pU angegebene Spanne für die GKV-Zielpopulation ist in ihrer Größenordnung plausibel, aber mit Unsicherheit behaftet.

Der pU gibt die Kosten für alle genannten zweckmäßigen Vergleichstherapien an. Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patient sind für Umeclidinium/Vilanterol sowie für Salmeterol, Tiotropium und Formoterol sowie Budesonid korrekt.

4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)

Modul 1 stellt primär eine Zusammenfassung der Angaben aus anderen Modulen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten 2.7, 3.1, 3.2, 4.2 und 4.3 sowie in Kapitel 5 dieses Dokuments.

4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)

Die allgemeinen Angaben des pU zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten befinden sich in Modul 2 (Abschnitte 2.1 bis 2.4) des Dossiers.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

Der pU beschreibt in nachvollziehbarer Weise den Wirkmechanismus und die Anwendung von Umeclidinium/Vilanterol im Vergleich zu anderen in Deutschland für die Therapie von COPD zugelassenen Arzneimitteln.

Zugelassene Anwendungsgebiete

Die Angaben zum zugelassenen Anwendungsgebiet von Umeclidinium/Vilanterol in Deutschland sind im Einklang mit der Fachinformation.

4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)

Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.4) des Dossiers.

Im Abgleich mit den geforderten Quellen (Fach- und Gebrauchsinformation [5], Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen [26] und Risk-Management-Plan [27]) fehlt in Modul 3, Abschnitt 3.4 die Anforderung aus der Fachinformation, dass bei Patienten mit Diabetes der Blutzuckerspiegel nach Beginn der Behandlung mit Umeclidinium/Vilanterol engmaschiger überwacht werden sollte.

Es liegt kein Annex IV vor, weshalb die Angaben in Modul 3, Abschnitt 3.4.3 irrelevant sind.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Umeclidinium/Vilanterol ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt.

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 19 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 19: Umeclidinium/Vilanterol – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
1	erwachsene Patienten mit COPD-Stufe II und erwachsene Patienten mit COPD-Stufen \geq III mit $<$ 2 Exazerbationen pro Jahr	LABA (Formoterol, Salmeterol) und / oder LAMA (Tiotropium)	Zusatznutzen nicht belegt
2	erwachsene Patienten mit COPD-Stufen \geq III mit \geq 2 Exazerbationen pro Jahr	LABA (Formoterol, Salmeterol) und / oder LAMA (Tiotropium) und zusätzlich ICS ^b	Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.

b: Der pU wählt für diese Teilpopulation keine Vergleichstherapie aus und beansprucht keinen Zusatznutzen, da aus seiner Sicht nicht genügend Daten erhoben wurden.

COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum; LAMA: langwirksames Anticholinergikum; pU: pharmazeutischer Unternehmer

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

5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 20: Anzahl der GKV Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Kommentar
Umeclidinium/ Vilanterol	Erwachsene Patienten mit COPD-Stufen II -IV	2 376 069 - 2 796 949	Die Angaben des pU sind nachvollziehbar und plausibel, jedoch mit Unsicherheit behaftet aufgrund dessen, dass der pU unterschiedliche Quellen heranzieht.
	erwachsene Patienten mit COPD-Stufe II und erwachsene Patienten mit COPD-Stufen \geq III mit < 2 Exazerbationen pro Jahr	2 191 476– 2 581 859	
	erwachsene Patienten mit COPD-Stufen \geq III mit \geq 2 Exazerbationen pro Jahr	184 593– 215 090	
a: Angaben des pU COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
Umeclidinium/ Vilanterol	erwachsene Patienten mit COPD-Stufe II und erwachsene Patienten mit COPD-Stufen \geq III mit < 2 Exazerbationen pro Jahr	780,56 ^a	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patient sind plausibel.
Umeclidinium/ Vilanterol + ICS (Budesonid)	erwachsene Patienten mit COPD-Stufen \geq III mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr	780,56 ^a + 149,36 ^a	
LABA (Formoterol, Salmeterol) und / oder LAMA (Tiotropiumbromid)	erwachsene Patienten mit COPD-Stufe II und erwachsene Patienten mit COPD-Stufen \geq III mit < 2 Exazerbationen pro Jahr	659,18 ^a	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patient sind plausibel. Er gibt auch die Kosten für die beiden anderen zweckmäßigen Vergleichstherapien an: Formoterol (318,09 € ^a) und Salmeterol (422,12 € ^a)
LABA (Formoterol, Salmeterol) und / oder LAMA (Tiotropiumbromid) + ICS (Budesonid)	erwachsene Patienten mit COPD-Stufen \geq III mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr	659,18 ^a + 149,36 ^a	
a: Angaben des pU; COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt 4.3 zu entnehmen.

„Gemäß der Fach- und Gebrauchsinformation von Anoro® ergeben sich folgende Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung:

Anoro® ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei COPD-Patienten angezeigt und stellt somit eine Dauertherapie dar. Die empfohlene Dosis ist eine Inhalation mit Anoro® 55/22 Mikrogramm einmal täglich. Anoro® soll einmal täglich jeden Tag zur gleichen Tageszeit angewendet werden, um die Bronchodilatation aufrechtzuerhalten.

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 und Informationen zur Überdosierung, wie sie in der Fach- und Gebrauchsinformation von Anoro® beschrieben werden.

Der Anhang II B (Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) des European Assessment Reports (EPAR) beschreibt, dass Anoro® der Verschreibungspflicht unterliegt. Der Anhang II C (Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des EPAR beschreibt ausschließlich die Routine-Pharmakovigilanz-Maßnahmen, wie den Rhythmus zur Vorlage der regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichte für Anoro®. Im Anhang II D (Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels) des EPARs ist neben den Routine-Angaben zur Einreichung des Risikomanagement-Plans die Verpflichtung zur Durchführung an einer Post-Authorisation Safety Study (PASS) beschrieben. Es sind keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung im Anhang II D vorgesehen. Die Routinemaßnahmen zur Risikominimierung werden im Risikomanagement-Plan als ausreichend erachtet, um wichtige potentielle Risiken und Risiken durch fehlende Informationen adäquat zu adressieren. Es konnten zum derzeitigen Zeitpunkt keine wichtigen Risiken identifiziert werden.

Für Anoro® gibt es keinen Anhang IV des EPAR.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.“

6 Literatur

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]. 08.05.2014 [Zugriff: 12.05.2014]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-873/VerfO_2014-03-20.pdf.
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease [online]. 2014 [Zugriff: 27.01.2014]. URL: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2014_Jun11.pdf.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.1. Köln: IQWiG; 2013. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf.
5. GlaxoSmithKline. Anoro: Fachinformation [online]. 05.2014 [Zugriff: 15.05.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale Versorgungsleitlinie: COPD; Langfassung; Version 1.9 [online]. 01.2012 [Zugriff: 22.02.2012]. URL: <http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/copd/pdf/nvl-copd-lang-1.9.pdf>.
7. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000; 320(7245): 1297-1303.
8. Mahler DA, Witek TJ Jr. The MCID of the transition dyspnea index is a total score of one unit. *COPD* 2005; 2(1): 99-103.
9. Jones PW. St. George's respiratory questionnaire: MCID. *COPD* 2005; 2(1): 75-79.
10. Jones PW, Beeh KM, Chapman KR, Decramer M, Mahler DA, Wedzicha JA. Minimal clinically important differences in pharmacological trials. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189(3): 250-255.
11. Dodd JW, Hogg L, Nolan J, Jefford H, Grant A, Lord VM et al. The COPD assessment test (CAT): response to pulmonary rehabilitation; a multicentre, prospective study. *Thorax* 2011; 66(5): 425-429.
12. Watkins ML, Wilcox TK, Tabberer M, Brooks JM, Donohue JF, Anzueto A et al. Shortness of Breath with Daily Activities questionnaire: validation and responder thresholds in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *BMJ Open* 2013; 3(10): e003048.

13. Wilcox TK, Chen WH, Howard KA, Wiklund I, Brooks J, Watkins ML et al. Item selection, reliability and validity of the Shortness of Breath with Daily Activities (SOBDA) questionnaire: a new outcome measure for evaluating dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease. *Health Qual Life Outcomes* 2013; 11: 196.
14. Baker SG. Surrogate endpoints: wishful thinking or reality? *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(8): 502-503.
15. Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.
16. 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.
17. Hoogendoorn M, Feenstra TL, Schermer TRJ, Hesselink AE, Rutten-van Mölken MPMH. Severity distribution of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Dutch general practice. *Respir Med* 2006; 100(1): 83-86.
18. Statistisches Jahrbuch: Deutschland und Internationales. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt; 2013. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/StatistischesJahrbuch/StatistischesJahrbuch2013.pdf?__blob=publicationFile.
19. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2006; 28(3): 523-532.
20. De Marco R, Accordini S, Cerveri I, Corsico A, Sunyer J, Neukirch F et al. An international survey of chronic obstructive pulmonary disease in young adults according to GOLD stages. *Thorax* 2004; 59(2): 120-125.
21. Kretschmann J, Hagen B, Altenhofen L, Weber A, Groos S. Werden bei COPD-Patienten Stufenpläne der Medikationen in Abhängigkeit vom Grad der Obstruktion umgesetzt? Ergebnisse aus dem Disease Management Programm (DMP) COPD in der Region Nordrhein [online]. In: 10. Deutscher Kongress für Versorgungsforschung; 18. GAA-Jahrestagung; 20.-22.10.2011; Köln, Deutschland. 22.10.2011 [Zugriff: 22.09.2014]. URL: <http://www.egms.de/static/en/meetings/dkvf2011/11dkvf245.shtml>.
22. Astellas Pharma. Budecort 200 Novolizer: Fachinformation [online]. 12.2013 [Zugriff: 13.08.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
23. Astra Zeneca. Oxis Turbohaler 12 Mikrogramm Pulver zur Inhalation: Fachinformation [online]. 04.2011 [Zugriff: 13.08.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
24. GlaxoSmithKline. Servent Dosier-Aerosol, Servent Diskus: Fachinformation [online]. 10.2013 [Zugriff: 13.08.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
25. Boehringer Ingelheim. SPIRIVA 18 Mikrogramm: Fachinformation [online]. 11.2013 [Zugriff: 13.08.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

26. European Medicines Agency. Anoro: European public assessment report; product information [Deutsch] [online]. 16.06.2014 [Zugriff: 24.09.2014].

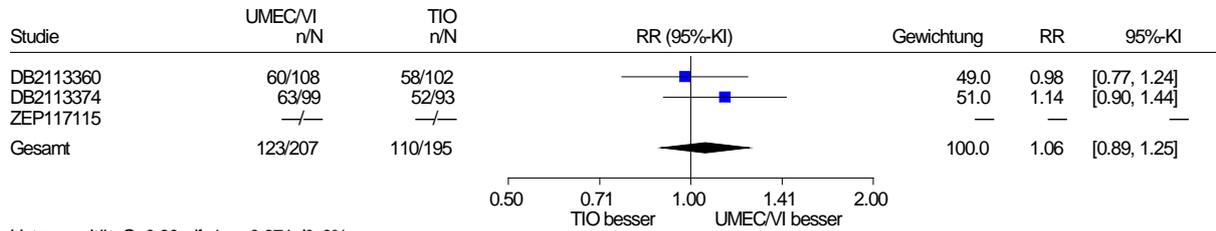
27. GlaxoSmithKline. European Union Risk Management Plan (EU-RMP): module 1.8.2; umeclidinium bromide/vilanterol [unveröffentlicht]. 2013.

Anhang A – Abbildungen der Meta-Analysen

UMEC/VI vs. TIO

TDI Responder

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



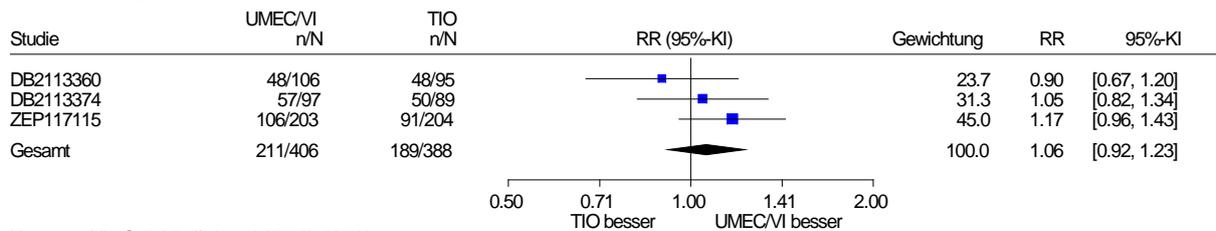
Heterogenität: $Q=0.80$, $df=1$, $p=0.371$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=0.64, $p=0.522$, Tau=0

Abbildung 1: Meta-Analyse, COPD-Symptome (TDI-Responder), Umeclidinium/Vilanterol vs. Tiotropium, Effektschätzer: relatives Risiko, eigene Berechnung (Fragestellung 1)

UMEC/VI vs. TIO

SGRQ Responder

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=2.24$, $df=2$, $p=0.327$, $I^2=10.5\%$
Gesamteffekt: Z Score=0.79, $p=0.430$, Tau=0.043

Abbildung 2: Meta-Analyse, gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ-Responder), Umeclidinium/Vilanterol vs. Tiotropium, Effektschätzer: relatives Risiko, eigene Berechnung (Fragestellung 1)