

IQWiG-Berichte – Nr. 264

**Umeclidinium/Vilanterol**  
**(Addendum zum Auftrag A14-22)**

**Addendum**

Auftrag: A14-45  
Version: 1.1  
Stand: 05.01.2015

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Umeclidinium/Vilanterol  
(Addendum zum Auftrag A14-22)

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

02.12.2014

**Interne Auftragsnummer:**

A14-45

**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](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG<sup>1</sup>:**

- Helmut Hörn
- Katrin Nink
- Christoph Schürmann
- Volker Vervölgyi

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

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

---

<sup>1</sup> Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>iv</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>v</b>
<b>1 Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Änderungen in Version 1.1.....</b>	<b>2</b>
<b>2 Bewertung.....</b>	<b>3</b>
<b>2.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....</b>	<b>3</b>
2.1.1 Charakterisierung der Studienpopulation .....	3
2.1.2 Eingeschlossene Endpunkte .....	3
2.1.3 Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.....	4
2.1.4 Ergebnisse.....	4
2.1.5 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren .....	7
<b>2.2 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....</b>	<b>7</b>
2.2.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene .....	7
2.2.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen .....	9
2.2.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung .....	9
<b>3 Literatur .....</b>	<b>12</b>
<b>Anhang A – Ergänzende Ergebnisse zu Nebenwirkungen .....</b>	<b>13</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Umeclidinium/Vilanterol vs. Tiotropium (Fragestellung 1) .....	5
Tabelle 2: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Umeclidinium/Vilanterol vs. Tiotropium (Fragestellung 1) .....	8
Tabelle 3: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Umeclidinium/Vilanterol im Vergleich zu Tiotropium (Fragestellung 1) .....	9
Tabelle 4: Umeclidinium/Vilanterol: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens....	10
Tabelle 5: Häufige UE ( $\geq 3$ % Patienten mit $\geq 1$ Ereignis in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Umeclidinium/Vilanterol vs. Tiotropium (Fragestellung 1), Studie DB2113360.....	13
Tabelle 6: Häufige UE ( $\geq 3$ % Patienten mit $\geq 1$ Ereignis in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Umeclidinium/Vilanterol vs. Tiotropium (Fragestellung 1), Studie DB2113374.....	14
Tabelle 7: Häufige UE ( $\geq 3$ % Patienten mit $\geq 1$ Ereignis in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Umeclidinium/Vilanterol vs. Tiotropium (Fragestellung 1), Studie ZEP117115 .....	15
Tabelle 8: Häufige SUE ( $\geq 1$ % Patienten mit $\geq 1$ Ereignis in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Umeclidinium/Vilanterol vs. Tiotropium (Fragestellung 1) .....	16

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
CAT	COPD Assessment Test
COPD	chronic obstructive pulmonary disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
FEV <sub>1</sub>	Forced Expiratory Volume in one second (forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde; Einsekundenkapazität)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GOLD	Global Initiative for Obstructive Lung Disease
ICS	inhaled corticosteroid (inhalatives Kortikosteroid)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 02.12.2014 mit einer ergänzenden Bewertung zum Auftrag A14-22 (Umeclidinium/Vilanterol – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [1]) beauftragt.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Bewertung von Umeclidinium/Vilanterol hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) mit seiner Stellungnahme ergänzende Angaben zum Nachweis des Zusatznutzens dem G-BA übermittelt [2], die über die Angaben im Dossier [3] hinausgehen. Dabei handelt es sich um Auswertungen zu den Studien DB2113360, DB2113374 und ZEP117115, jeweils zum Vergleich von Umeclidinium/Vilanterol vs. Tiotropium. Diese Studien waren bereits im Dossier des pU enthalten und wurden in der Dossierbewertung A14-22 als relevant eingeschlossen. In der Dossierbewertung wurden die Teilpopulationen aus den Studien der Patienten ohne Begleittherapie mit inhalativen Kortikosteroiden (ICS) als relevant angesehen. Der pU hat im Dossier jedoch ausschließlich die jeweiligen Gesamtpopulationen zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Für die Teilpopulation der Patienten ohne ICS-Begleittherapie lagen verwertbare Ergebnisse nur für die Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen mit dem St. George's Respiratory Questionnaire [SGRQ]) und Symptomatik (gemessen mit dem Transition-Dyspnoea-Index [TDI]) vor. Auf Basis dieser Daten war eine abschließende Abwägung zum Zusatznutzen nicht möglich. Mit der Stellungnahme hat der pU folgende Analysen zu Patienten ohne ICS-Begleittherapie nachgereicht (Fragestellung 1 der Dossierbewertung):

- Auswertungen weiterer Endpunkte, insbesondere Gesamtmortalität, chronisch obstruktive Lungenerkrankung-(COPD)-Symptome (COPD Assessment Test [CAT]), COPD-Symptome (Shortness of Breath with Daily Activities [SOBDA]), moderate und schwere Exazerbationen, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und Abbruch wegen unerwünschtem Ereignis (UE)
- Subgruppenanalysen zur Untersuchung der möglichen Effektmodifikatoren Alter, Geschlecht, Region und Schweregrad der Erkrankung (COPD-Stufen nach Global Initiative for Obstructive Lung Disease [GOLD]-Kriterien)

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieser im Stellungnahmeverfahren durch den pU vorgelegten Auswertungen unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier beauftragt. Dabei sollen die Daten unter der Fragestellung bewertet werden, ob unter Berücksichtigung der vom pU im Rahmen des schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahrens eingereichten Auswertungen zu Patienten ohne zusätzliche Therapie mit ICS weitere Aussagen zum Zusatznutzen möglich sind.

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

## **1.1 Änderungen in Version 1.1**

Die vorliegende Version 1.1 vom 05.01.2015 ersetzt Version 1.0 des Addendums vom 11.12.2014. Folgende Änderung ist in Version 1.1 im Vergleich zu Version 1.0 enthalten: in Abschnitt 2.1.4 wurden im Fließtext die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE hinsichtlich ihrer Ergebnisse miteinander vertauscht. Dies wurde entsprechend korrigiert.

Das Bewertungsergebnis wurde durch diese Änderung nicht beeinflusst.



## **2 Bewertung**

### **2.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Da im Dossier keine Angaben für Patienten mit COPD-Stufe II bzw. Patienten mit COPD-Stufen  $\geq$  III und  $<$  2 Exazerbationen (Fragestellung 1) vorlagen, wurde für die Dossierbewertung [1] als Annäherung die Teilpopulation der Patienten ohne ICS-Behandlung herangezogen. Wie in der Dossierbewertung beschrieben, ist diese Annäherung mit einer erhöhten Unsicherheit behaftet. Diese Unsicherheit löst der pU in der Stellungnahme nicht auf, sodass auch im vorliegenden Addendum auf die Population der Patienten ohne ICS-Begleitbehandlung zurückgegriffen werden musste.

Für diese Population lagen im Dossier lediglich für 2 Endpunkte Daten vor (siehe Kapitel 1). Aufgrund der fehlenden Auswertungen war eine abschließende Abwägung zum Zusatznutzen von Umeclidinium/Vilanterol bei diesen Patienten nicht möglich. Zudem fehlten für die Teilpopulation sowohl Angaben zu Patientencharakteristika einschließlich umfassender Auswertungen der Exazerbationshäufigkeit vor Studienbeginn als auch Subgruppenanalysen.

Die nachfolgende Bewertung der nachgereichten Daten bezieht sich gemäß Auftrag des G-BA ausschließlich auf die Fragestellung 1 der Dossierbewertung, die Bewertung des Zusatznutzens von Umeclidinium/Vilanterol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten mit COPD-Stufe II bzw. Patienten mit COPD-Stufen  $\geq$  III und  $<$  2 Exazerbationen pro Jahr. Für Patienten der Fragestellung 2 (Patienten mit COPD-Stufe  $\geq$  III und  $\geq$  2 Exazerbationen pro Jahr) hat der pU weder im Dossier noch in den nachgereichten Analysen Daten vorgelegt.

#### **2.1.1 Charakterisierung der Studienpopulation**

Für die Dossierbewertung lagen für die Charakterisierung der Studienpopulationen lediglich Angaben für die jeweiligen Gesamtpopulationen der 3 eingeschlossenen Studien vor. Diese sind in Abschnitt 2.3.2.2 der Dossierbewertung [1] dargestellt. Die Charakterisierung der Studienpopulation der Patienten ohne ICS-Begleittherapie wurde auch im Rahmen der Stellungnahme nicht vorgelegt. Dies ist insbesondere deshalb von Bedeutung, da weiterhin der Anteil der Patienten mit  $\geq$  2 Exazerbationen im Jahr vor dem Studieneinschluss unklar bleibt. Somit ist nach wie vor keine genaue Abschätzung möglich, ob die Population der Patienten ohne ICS-Begleittherapie eine adäquate Annäherung für Fragestellung 1 darstellt.

#### **2.1.2 Eingeschlossene Endpunkte**

Die Liste der in die vorliegende Bewertung eingeschlossenen Endpunkte ist in Abschnitt 2.4.1.1 der Dossierbewertung [1] dargestellt. Diese Liste weicht erneut von derjenigen des pU ab, der – wie schon in Modul 4 des Dossiers – zusätzlich die Endpunkte COPD-Symptome (Notfallbehandlung) und Lungenfunktion (forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde [FEV<sub>1</sub>]) eingeschlossen hat. Dabei führen auch die mit der

Stellungnahme des pU [2] vorgelegten Argumente zu keiner abweichenden Bewertung der Relevanz der Endpunkte für die Bewertung.

Hinsichtlich der betrachteten Endpunkte ist ergänzend anzumerken, dass auch in den nachgereichten Daten des pU keine getrennten Auswertungen zu den Endpunkten moderate Exazerbationen und schwere Exazerbationen vorliegen, sondern lediglich Daten für den kombinierten Endpunkt aus moderaten und schweren Exazerbationen.

### **2.1.3 Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**

Der pU führt weder die laut Dossiervorlage geforderte Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene für die nachgereichten Unterlagen durch noch gibt er an, ob die von ihm im Dossier vorgelegte Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Basis der Gesamtpopulation auch für die relevante Teilpopulation gilt. Zudem legt er im Vergleich zum Dossier zusätzlich Auswertungen zu den Endpunkten COPD-Symptome (CAT) und COPD-Symptome (SOBDA) vor, für die somit eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Gesamtpopulation und die relevante Teilpopulation fehlt. Die Darstellung der Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte erfüllt somit nicht die Dossieranforderungen. Eine Bewertung der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens für einzelne Endpunkte ist auf Basis der Angaben in der Stellungnahme nicht möglich.

Auf eine eigene Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials wurde in der vorliegenden Situation verzichtet. Da sich auf Ebene der Meta-Analyse für keinen der betrachteten Endpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeigte bzw. keine gleichgerichteten Effekte zeigen (siehe Abschnitt 2.1.4), ist eine abschließende Aussage zum Zusatznutzen nicht von der endpunktbezogenen Einschätzung des Verzerrungspotenzials abhängig.

### **2.1.4 Ergebnisse**

Tabelle 1 fasst die Ergebnisse zum Vergleich Umeclidinium/Vilanterol versus Tiotropium für Patienten ohne ICS-Begleittherapie (Fragestellung 1) zusammen. Die häufigsten UEs und SUEs sind ergänzend in Anhang A (Tabelle 5, Tabelle 6, Tabelle 7 und Tabelle 8) dargestellt.

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

Endpunktkategorie Endpunkt <sup>a</sup> Studie	UMEC/VI		TIO		UMEC/VI vs. TIO
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
<b>Mortalität</b>					
Gesamt mortalität					
DB2113360	119	1 (< 1)	115	0	k. A.
DB2113374	114	1 (< 1)	100	1 (1)	0,88 [0,06; 13,84]; k. A.
ZEP117115	207	1 (< 1)	214	3 (1)	0,34 [0,04; 3,29]; k. A.
Gesamt					0,73 [0,17; 3,24] <sup>b</sup> ; p = 0,682 <sup>c</sup>
<b>Morbidität</b>					
COPD-Symptome (CAT-Responder <sup>d</sup> )					
DB2113360	101	52 (51)	91	50 (55)	0,94 [0,72; 1,22] <sup>e</sup> ; k. A.
DB2113374	87	43 (49)	88	41 (47)	1,06 [0,78; 1,44] <sup>e</sup> ; k. A.
ZEP117115			Endpunkt nicht erhoben		
Gesamt					0,99 [0,81; 1,21]; p = 0,905 <sup>c</sup>
COPD-Symptome (SOBDA-Responder <sup>f</sup> )					
DB2113360	105	24 (23)	98	29 (30)	0,77 [0,48; 1,23] <sup>e</sup> ; k. A.
DB2113374	96	20 (21)	90	26 (29)	0,72 [0,43; 1,20] <sup>e</sup> ; k. A.
ZEP117115			Endpunkt nicht erhoben		
Gesamt					0,75 [0,53; 1,05] p = 0,098 <sup>c</sup>
moderate Exazerbationen			keine verwertbaren Daten verfügbar		
schwere Exazerbationen			keine verwertbaren Daten verfügbar		
moderate und schwere Exazerbationen					
DB2113360	114	5 (4)	110	5 (5)	0,96 [0,29; 3,24] <sup>e</sup> p > 0,999 <sup>g</sup>
DB2113374	114	16 (14)	100	3 (3)	4,68 [1,40; 15,59] p = 0,005 <sup>g</sup>
ZEP117115	207	4 (2)	214	9 (4)	0,46 [0,14; 1,47] p = 0,218 <sup>g</sup>
Gesamt				Heterogenität <sup>c</sup> :	Q = 7,75; df = 2, p = 0,021, I <sup>2</sup> = 74,2%

(Fortsetzung)

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

Endpunktkategorie Endpunkt <sup>a</sup> Studie	UMEC/VI		TIO		UMEC/VI vs. TIO RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	
<b>Nebenwirkungen</b>					
SUE					
DB2113360	119	3 (3)	115	6 (5)	0,48 [0,12; 1,89]; p = 0,292 <sup>b</sup>
DB2113374	114	11 (10)	100	4 (4)	2,41 [0,79; 7,34]; p = 0,113 <sup>b</sup>
ZEP117115	207	7 (3)	214	8 (4)	0,90 [0,33; 2,45]; p = 0,862 <sup>b</sup>
Gesamt			Heterogenität <sup>c</sup> :		Q = 3,47; df = 2, p = 0,177; I <sup>2</sup> = 42,3%
Abbruch wegen UE					
DB2113360	119	5 (4)	115	4 (3)	1,21 [0,33; 4,39]; p > 0,999
DB2113374	114	11 (10)	100	3 (3)	3,22 [0,92; 11,20]; p = 0,057
ZEP117115	207	7 (3)	214	5 (2)	1,45 [0,47; 4,49]; p = 0,570
Gesamt					1,77 [0,88; 3,57]; p = 0,112
a: Nur für die Endpunkte mit nachgereichten Ergebnissen. Die Ergebnisse der Endpunkte COPD-Symptome (TDI) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ) finden sich in Abschnitt 2.4.1.3 der Dossierbewertung [1].					
b: Peto Odds Ratio, eigene Berechnung von Effektschätzer und Konfidenzintervall					
c: eigene Berechnung aus Meta-Analyse					
d: Patienten mit einer Reduktion des Gesamtwertes $\geq 2$					
e: eigene Berechnung, asymptotisch					
f: Patienten mit einer Reduktion des Gesamtscores $\geq 0,2$					
g: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [4])					
CAT: COPD Assessment Test; COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung ; k. A.: keine Angabe; 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 und Morbidität

Für keinen der eingeschlossenen Endpunkte zu Mortalität und Morbidität lag auf Ebene der Meta-Analyse ein statistisch signifikantes Ergebnis vor. Für den kombinierten Endpunkt moderate und schwere Exazerbationen lag eine heterogene Situation ohne gleichgerichtete Effekte vor. Damit ist ein Zusatznutzen von Umeclidinium/Vilanterol im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Tiotropium für diese Endpunkte nicht belegt.

## **Nebenwirkungen**

Für den Endpunkt SUE liegt eine bedeutsame Heterogenität ohne gleichgerichtete Ergebnisse vor; für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigte sich auf Basis der Meta-Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Damit ist ein größerer oder geringerer Schaden von Umeclidinium/Vilanterol im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Tiotropium für diese Endpunkte nicht belegt.

Der pU legt zudem mit den Stellungnahmen Auswertungen zu den häufigsten UE und SUE vor (siehe Anhang A). Diese wurden im Rahmen des Addendums darauf geprüft, ob sich auffällige Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zeigen. Es wurden keine spezifischen Nebenwirkungen identifiziert.

### **2.1.5 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren**

Der pU legt in seinen ergänzenden Auswertungen für die Stellungnahme Subgruppenanalysen zur Untersuchung der möglichen Effektmodifikatoren Alter, Geschlecht, Region und Schweregrad der Erkrankung (COPD-Stufen nach GOLD-Kriterien) vor, allerdings jeweils auf Basis der Einzelstudien. Zur Identifikation von Effektmodifikationen ist jedoch eine metaanalytische Berechnung der p-Werte der Interaktionen erforderlich. Daher sind die Subgruppenanalysen im Rahmen des Addendums nicht verwertbar und werden weder dargestellt noch weiter kommentiert.

## **2.2 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

### **2.2.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene**

Die in Abschnitt 2.4 der Dossierbewertung A14-22 und Abschnitt 2.1 des vorliegenden Addendums präsentierte Datenlage ergibt für Fragestellung 1 auf Endpunktebene keinen Zusatznutzen für Umeclidinium/Vilanterol vs. Tiotropium. Entsprechend lässt sich auch kein Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene ableiten (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Umeclidinium/Vilanterol vs. Tiotropium (Fragestellung 1)

<b>Endpunktkategorie Endpunkt</b>	<b>Umeclidinium/Vilanterol vs. Tiotropium Ereignisanteile Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit<sup>a</sup></b>	<b>Ableitung des Ausmaßes</b>
<b>Mortalität</b>		
Gesamtmortalität	UMEC/VI: < 1 % TIO: 0 % bis 1 % <sup>b</sup> POR: 0,73 [0,17; 3,24] <sup>c</sup> p = 0,682 <sup>c</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Morbidität</b>		
COPD-Symptome (TDI-Responder) <sup>d</sup>	UMEC/VI: 56 % bis 64 % <sup>b</sup> TIO: 56 % bis 57 % <sup>b</sup> RR: 1,06 [0,89; 1,25] <sup>c</sup> p = 0,522 <sup>c</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
COPD-Symptome (CAT-Responder)	UMEC/VI: 49 % bis 51 % <sup>b</sup> TIO: 47 % bis 55 % <sup>b</sup> RR: 0,99 [0,81; 1,21] <sup>c</sup> p = 0,905 <sup>c</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
COPD-Symptome (SOBDA-Responder)	UMEC/VI: 21 % bis 23 % <sup>b</sup> TIO: 29 % bis 30 % <sup>b</sup> RR: 0,75 [0,53; 1,05] <sup>c</sup> p = 0,098 <sup>c</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
moderate Exazerbationen	keine verwertbaren Daten verfügbar	Zusatznutzen nicht belegt
schwere Exazerbationen	keine verwertbaren Daten verfügbar	Zusatznutzen nicht belegt
kombinierter Endpunkt: moderate und schwere Exazerbationen	Heterogenität der Ergebnisse; keine gleichgerichteten Effekte	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ- Responder) <sup>d</sup>	UMEC/VI: 45 % bis 59 % <sup>b</sup> TIO: 45 % bis 56 % <sup>b</sup> RR: 1,06 [0,92; 1,23] <sup>c</sup> p = 0,430 <sup>c</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Nebenwirkungen</b>		
SUE	Heterogenität der Ergebnisse; keine gleichgerichteten Effekte	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UE	UMEC/VI: 3 % bis 10 % <sup>b</sup> TIO: 2 % bis 3 % <sup>b</sup> RR: 1,77 [0,88; 3,57] p = 0,112	größerer / geringerer Schaden nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 2: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Umeclidinium/Vilanterol vs. Tiotropium (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen  
 b: minimale und maximale Ereignisanteile pro Behandlungsarm in den eingeschlossenen Studien  
 c: eigene Berechnung aus Meta-Analyse  
 d: Die Angaben wurden aus der Dossierbewertung [1] übernommen.  
 CAT: COPD Assessment Test; COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; KI: Konfidenzintervall,  
 POR: Peto Odds Ratio; 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

### 2.2.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 3 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 3: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Umeclidinium/Vilanterol im Vergleich zu Tiotropium (Fragestellung 1)

Positive Effekte	Negative Effekte
—	—

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.

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.

### 2.2.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 4 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Umeclidinium/Vilanterol im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 4: Umeclidinium/Vilanterol: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	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 ( <b>Tiotropium</b> )	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 <sup>b</sup>	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

Die nachgereichten Unterlagen ändern die Gesamtaussage zum Zusatznutzen im Vergleich zur Dossierbewertung [1] nicht.

Dieses Ergebnis weicht von dem des pU ab, der auf Basis der Teilpopulation der Patienten ohne ICS-Begleittherapie in den 3 eingeschlossenen Studien einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen ableitet.

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

### Ergänzende Anmerkung zu den nachgereichten Analysen

Der pU hat in der mündlichen Anhörung zu Umeclidinium/Vilanterol vorgetragen, dass es ihm nicht möglich gewesen sei, die Daten für die relevante Teilpopulation bereits mit dem Dossier vorzulegen. Die Zeit zwischen dem Beschluss für die Wirkstoffkombination Indacaterol/Glycopyrronium am 08.05.2014 – der Angaben zu den relevanten Teilpopulationen für die ähnliche Bewertungssituation bei Umeclidinium/Vilanterol entnommen werden konnten – und der Dossievorlage für Umeclidinium/Vilanterol sei zu kurz gewesen, um neue Analysen anzufertigen. Den im Rahmen der Stellungnahme vorlegten Auswertungen [2] ist jedoch aufgrund der Dokumentation des Datums in den Output-Dateien der Analysesoftware zu entnehmen, dass ein Teil der Auswertungen bereits ab Mai 2012 erstellt wurde. So wurden beispielsweise alle Auswertungen zu der relevanten Teilpopulation (ohne ICS-Begleittherapie) zu Nebenwirkungen (UE, SUE und Abbruch wegen UE) im Zeitraum zwischen dem 29.11.2013 und dem 18.03.2014 erstellt. Es stellt sich daher die Frage, warum es dem pU nicht möglich war, relevante Auswertungen zur Beurteilung des Schadens von



Umeclidinium/Vilanterol gegenüber Tiotropium bereits mit dem Dossier [3] zur Verfügung zu stellen.

### 3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

Umeclidinium/Vilanterol: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; A14-22 [online]. 13.10.2014 [Zugriff: 16.10.2014]. (IQWiG-Berichte; Band 248). URL: [https://www.iqwig.de/download/A14-22\\_Umeclidinium-Vilanterol\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A14-22_Umeclidinium-Vilanterol_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).

2. GlaxoSmithKline. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 248: Umeclidinium/Vilanterol; Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-22. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/124/#tab/beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].

3. GlaxoSmithKline. Umeclidinium / Vilanterol (Anoro): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4A; COPD; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. 10.07.2014 [Zugriff: 12.11.2014]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/124/>.

4. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.

**Anhang A – Ergänzende Ergebnisse zu Nebenwirkungen**

Tabelle 5: Häufige UE ( $\geq 3$  % Patienten mit  $\geq 1$  Ereignis in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Umeclidinium/Vilanterol vs. Tiotropium (Fragestellung 1), Studie DB2113360

SOC PT	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	
	UMEC/VI N = 119	TIO N = 115
Gesamtrate	52 (44)	42 (37)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	20 (17)	29 (25)
Nasopharyngitis	9 (8)	8 (7)
Infektion der oberen Atemwege	4 (3)	5 (4)
Sinusitis	3 (3)	3 (3)
Harnwegsinfektion	0	3 (3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	13 (11)	10 (9)
Husten	5 (4)	2 (2)
Erkrankungen des Nervensystems	12 (10)	4 (3)
Kopfschmerz	11 (9)	3 (3)
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	11 (9) <sup>a</sup>	3 (3) <sup>a</sup>
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	9 (8)	9 (8)
Zahnschmerzen	4 (3)	1 (< 1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	9 (8)	4 (3)
Rückenschmerzen	5 (4)	2 (2)
Herzerkrankungen	6 (5) <sup>a</sup>	0
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	5 (4) <sup>a</sup>	5 (4) <sup>a</sup>
Untersuchungen	4 (3)	4 (3)
Blutdruck erhöht	3 (3)	0
Augenerkrankungen	4 (3)	1 (< 1)
Konjunktivitis	3 (3)	0
psychiatrische Erkrankungen	4 (3) <sup>a</sup>	0
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	3 (3) <sup>a</sup>	0
Gefäßerkrankungen	2 (2)	3 (3) <sup>a</sup>
Jeweils sortiert absteigend nach Häufigkeit im UMEC/VI-Arm		
a: Auf der Ebene der PTs trat das jeweilige Ereignis bei < 3 % der Patienten auf.		
COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term (Bevorzugte Benennung); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); TIO: Tiotropium; UE: unerwünschtes Ereignis; UMEC: Umeclidinium; VI: Vilanterol		

Tabelle 6: Häufige UE ( $\geq 3$  % Patienten mit  $\geq 1$  Ereignis in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Umeclidinium/Vilanterol vs. Tiotropium (Fragestellung 1), Studie DB2113374

SOC PT	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	
	UMEC/VI N = 114	TIO N = 100
Gesamtrate	62 (54)	50 (50)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	29 (25)	26 (26)
Nasopharyngitis	7 (6)	9 (9)
Infektion der unteren Atemwege	6 (5)	1 (1)
Infektion der oberen Atemwege	5 (4)	5 (5)
Harnwegsinfektion	1 (< 1)	3 (3)
Grippe	1 (< 1)	3 (3)
Erkrankungen des Nervensystems	13 (11)	12 (12)
Kopfschmerz	11 (10)	7 (7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	13 (11)	13 (13)
Erbrechen	3 (3)	0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	12 (11)	7 (7)
Rückenschmerzen	4 (4)	2 (2)
Nackenschmerzen	4 (4)	0
Schmerz in einer Extremität	3 (3)	1 (1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	11 (10)	12 (12)
COPD	4 (4)	1 (1)
Husten mit Auswurf	3 (3)	0
Husten	1 (< 1)	5 (5)
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	5 (4) <sup>a</sup>	2 (2)
psychiatrische Erkrankungen	4 (4)	3 (3)
Schlaflosigkeit	3 (3)	3 (3)
Herzkrankungen	4 (4)	1 (1)
ventrikuläre Extrasystolen	3 (3)	0
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	3 (3) <sup>a</sup>	3 (3) <sup>a</sup>
Untersuchungen	2 (2)	4 (4) <sup>a</sup>
Gefäßerkrankungen	2 (2)	3 (3) <sup>a</sup>
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	1 (< 1)	3 (3) <sup>a</sup>
Jeweils sortiert absteigend nach Häufigkeit im UMEC/VI-Arm		
a: Auf der Ebene der PTs trat das jeweilige Ereignis bei < 3 % der Patienten auf.		
COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term (Bevorzugte Benennung); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); TIO: Tiotropium; UE: unerwünschtes Ereignis; UMEC: Umeclidinium; VI: Vilanterol		

Tabelle 7: Häufige UE ( $\geq 3$  % Patienten mit  $\geq 1$  Ereignis in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Umeclidinium/Vilanterol vs. Tiotropium (Fragestellung 1), Studie ZEP117115

SOC PT	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	
	UMEC/VI N = 207	TIO N = 214
Gesamtrate	88 (43)	92 (43)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	30 (14)	40 (19)
Nasopharyngitis	14 (7)	15 (7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	19 (9) <sup>a</sup>	19 (9) <sup>a</sup>
Erkrankungen des Nervensystems	18 (9)	20 (9)
Kopfschmerz	13 (6)	14 (7)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	17 (8)	16 (7)
Rückenschmerzen	2 (< 1)	6 (3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	16 (8)	14 (7)
Husten	6 (3)	7 (3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	8 (4) <sup>a</sup>	10 (5) <sup>a</sup>
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	6 (3) <sup>a</sup>	7 (3) <sup>a</sup>
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	6 (3) <sup>a</sup>	4 (2)
Gefäßerkrankungen	6 (3) <sup>a</sup>	3 (1)
psychiatrische Erkrankungen	2 (< 1)	7 (3) <sup>a</sup>
Jeweils sortiert absteigend nach Häufigkeit im UMEC/VI-Arm		
a: Auf der Ebene der PTs trat das jeweilige Ereignis bei < 3 % der Patienten auf.		
COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term (Bevorzugte Benennung); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); TIO: Tiotropium; UE: unerwünschtes Ereignis; UMEC: Umeclidinium; VI: Vilanterol		

Tabelle 8: Häufige SUE ( $\geq 1$  % Patienten mit  $\geq 1$  Ereignis in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Umeclidinium/Vilanterol vs. Tiotropium (Fragestellung 1)

Studie SOC PT	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	
	UMEC/VI	TIO
<b>Studie DB2113360</b>	<b>N = 119</b>	<b>N = 115</b>
Gesamtrate	3 (3)	6 (5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2 (2)	1 (< 1)
COPD	2 (2)	1 (< 1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0	2 (2) <sup>a</sup>
<b>Studie DB2113374</b>	<b>N = 114</b>	<b>N = 100</b>
Gesamtrate	11 (10)	4 (4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	6 (5)	1 (1)
Grippe	0	1 (1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (4)	2 (2)
COPD	4 (4)	1 (1)
Atemstillstand	0	1 (1)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (< 1)	1 (1)
Synkope	0	1 (1)
<b>Studie ZEP117115</b>	<b>N = 207</b>	<b>N = 214</b>
Gesamtrate	7 (3) <sup>a</sup>	8 (4) <sup>a</sup>
Jeweils sortiert absteigend nach Häufigkeit im UMEC/VI-Arm		
a: Auf der Ebene der SOCs bzw. PTs trat das jeweilige Ereignis bei < 1 % der Patienten auf.		
COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term (Bevorzugte Benennung); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse) ; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TIO: Tiotropium; UMEC: Umeclidinium; VI: Vilanterol		