

IQWiG-Berichte – Nr. 384

Umeclidinium – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A16-02
Version: 1.0
Stand: 28.04.2016

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Umeclidinium – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

29.01.2016

Interne Auftragsnummer:

A16-02

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

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

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Raphaela Gorris
- Gertrud Egger
- Elke Hausner
- Ulrike Seay
- Anke Schulz
- Corinna ten Thoren
- Carolin Weigel
- Beate Wieseler

Schlagwörter: Umeclidiniumbromid, Lungenkrankheiten – Chronisch Obstruktive, Nutzenbewertung

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

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	vi
Abkürzungsverzeichnis.....	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts.....	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung.....	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung.....	3
2.2 Fragestellung	7
2.3 Fragestellung 1: Erwachsene mit COPD-Schweregrad II und Erwachsene mit COPD-Schweregrad $\geq$ III mit < 2 Exazerbationen pro Jahr	8
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	8
2.3.1.1 Eingeschlossene Studien.....	8
2.3.1.2 Studiencharakteristika.....	8
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	15
2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	15
2.3.2.2 Verzerrungspotenzial	16
2.3.2.3 Ergebnisse.....	17
2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	20
2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	21
2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	21
2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	22
2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien.....	23
2.4 Fragestellung 2: Erwachsene mit COPD-Schweregraden $\geq$ III mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr	25
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	25
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	25
2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	25
2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien.....	25
2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung	26
2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	27
2.6.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	27

2.6.2	Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A).....	27
2.6.2.1	Fragestellung / Einschlusskriterien.....	27
2.6.2.2	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	29
2.6.2.3	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	31
2.6.2.3.1	Informationsbeschaffung.....	31
2.6.2.3.2	Studienpool	32
2.6.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	32
2.6.2.4.1	Studiendesign und Population.....	32
2.6.2.4.2	Verzerrungspotenzial	33
2.6.2.4.3	Ergebnisse	34
2.6.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	38
2.6.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	38
2.6.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	38
2.6.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	39
2.6.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	39
2.6.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	39
2.6.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	40
2.6.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	40
2.6.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	40
2.6.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	40
2.6.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	40
3	Kosten der Therapie	41
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	41
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	41
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	41
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	41
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	46

3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3 und Zusatzdokument)	46
3.2.1	Behandlungsdauer	46
3.2.2	Verbrauch	47
3.2.3	Kosten.....	47
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	47
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	47
3.2.6	Versorgungsanteile	48
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	48
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	49
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	49
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	49
4.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	50
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	51
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	51
5	Literatur	53
	Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen)	56

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Umeclidinium.....	3
Tabelle 3: Umeclidinium – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	6
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Umeclidinium.....	7
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Umeclidinium + Placebo vs. Tiotropium + Placebo.....	8
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Umeclidinium + Placebo vs. Tiotropium + Placebo	9
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Umeclidinium + Placebo vs. Tiotropium + Placebo	10
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Umeclidinium + Placebo vs. Tiotropium + Placebo (Fragestellung 1).....	13
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation (Exazerbationen im Jahr vor Screening nach COPD-Schweregrad) – RCT, direkter Vergleich: Umeclidinium + Placebo vs. Tiotropium + Placebo (Fragestellung 1)	14
Tabelle 10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Umeclidinium + Placebo vs. Tiotropium + Placebo (Fragestellung 1).....	15
Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Umeclidinium + Placebo vs. Tiotropium + Placebo (Fragestellung 1).....	16
Tabelle 12: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Umeclidinium + Placebo vs. Tiotropium + Placebo (Fragestellung 1).....	16
Tabelle 13: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Umeclidinium + Placebo vs. Tiotropium + Placebo, 24 Wochen (Fragestellung 1).....	18
Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Umeclidinium + Placebo vs. Tiotropium + Placebo (Fragestellung 1)	22
Tabelle 15: Umeclidinium – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	26
Tabelle 16: Angabe des pU zur Anzahl der erwachsenen GKV-Patienten mit COPD- Schweregraden II bis IV.....	44
Tabelle 17: Umeclidinium – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	49
Tabelle 18: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	50
Tabelle 19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	51

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BDI	Baseline-Dyspnea-Index
CAT	COPD Assessment Test
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (chronisch-obstruktive Lungenerkrankung)
FEV ₁	Forced Expiratory Volume in 1 Second (expiratorische 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
LABA	long-acting beta-2-agonist (lang wirksames Beta-2-Sympathomimetikum)
LAMA	long-acting muscarinic antagonist (lang wirksames Anticholinergikum)
mMRC	Modified Medical Research Council
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
OR	Odds Ratio
PDE4	Phosphodiesterase 4
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SGRQ	St. George's Respiratory Questionnaire
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 des Wirkstoffs Umeclidinium gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.01.2016 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.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

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

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

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

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

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhang. In Kapitel 2 bis 3 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	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.6	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ 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: ▪ 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	▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	▪ 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 Dossiervorlagen 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 des Wirkstoffs Umeclidinium gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.01.2016 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Umeclidiniumbromid (kurz: Umeclidinium) zur bronchialerweiternden Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei Erwachsenen 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):

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Umeclidinium

Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Erwachsene mit COPD ab einem mittleren Schweregrad ($50 \% \leq FEV_1 < 80 \%$ Soll) ^b	LABA und / oder LAMA (Tiotropiumbromid)
2	Erwachsene mit COPD mit darüber hinausgehenden Schweregraden ($30 \% \leq FEV_1 < 50 \%$ Soll bzw. $FEV_1 < 30 \%$ Soll oder respiratorische Insuffizienz) mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr ^c	LABA und / oder LAMA (Tiotropiumbromid) und zusätzlich ICS ^d

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: Zur besseren Verständlichkeit wird im Bericht die Bezeichnung „Erwachsene mit COPD-Schweregrad II und Erwachsene mit COPD-Schweregrad $\geq$ III mit < 2 Exazerbationen pro Jahr“ verwendet.

c: Zur besseren Verständlichkeit wird im Bericht die Bezeichnung „Erwachsene mit COPD-Schweregrad $\geq$ III mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr“ verwendet.

d: Der pU bearbeitet Fragestellung 2 nicht, da in der verfügbaren Studie keine ausreichende Zahl von Patienten mit dem entsprechenden Schweregrad beobachtet wurde. Deshalb wählt der pU für die Fragestellung 2 keine zweckmäßige Vergleichstherapie aus.

COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; FEV₁: expiratorische Einsekundenkapazität; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICS: inhalative Kortikosteroide; LABA: langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum; LAMA: langwirksames Anticholinergikum; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Für die Fragestellung 1 wurde die Bewertung im Vergleich zu Tiotropiumbromid (kurz: Tiotropium) durchgeführt. Für die Fragestellung 2 lagen keine Daten vor.

Ergebnisse für Fragestellung 1 (Erwachsene mit COPD-Schweregrad II und Erwachsene mit COPD-Schweregrad $\geq$ III mit < 2 Exazerbationen pro Jahr)

Für die Nutzenbewertung lag eine relevante direkt vergleichende Studie vor (Studie 201316).

Studiencharakteristika

In der Studie 201316 wurde Umeclidinium als Intervention mit Tiotropium als Kontrolle verglichen. Es handelt sich um eine doppelblinde, multizentrische Parallelgruppen-RCT. Eingeschlossen wurden Patienten im Alter von mindestens 40 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer COPD (GOLD-Schweregrade II und III). Der pU legt Auswertungen auf Basis einer Teilpopulation der Studie vor, in die Patienten eingingen, die keine Dauermedikation mit inhalativen Kortikosteroiden (ICS) erhielten und die 24 Wochen lang behandelt wurden. Die in diese Auswertungen eingegangenen Patienten bilden die für die Fragestellung 1 relevante Population adäquat ab und wurden für die Nutzenbewertung herangezogen.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingeschätzt.

Ergebnisse

Die für die Fragestellung 1 relevante Teilpopulation umfasste Erwachsene mit COPD-Schweregrad II und Erwachsene mit COPD-Schweregrad III mit < 2 Exazerbationen pro Jahr, die keine Dauertherapie mit ICS erhielten und 24 Wochen behandelt wurden. Zu Patienten mit COPD-Schweregrad IV und < 2 Exazerbationen pro Jahr, die ebenfalls für die Fragestellung 1 relevant sind, lagen keine Daten vor.

Für folgende Endpunkte lagen Auswertungen für die relevante Teilpopulation zum Zeitpunkt 24 Wochen vor:

- Gesamtmortalität
- COPD-Symptomatik (CAT-Responder)
- schwere Exazerbationen
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ-Responder)
- SUE
- Abbruch wegen UE

Für keinen dieser Endpunkte zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Der Endpunkte COPD-Symptomatik (TDI-Responder) wurde zum Zeitpunkt 24 Wochen nicht mehr erhoben, für Exazerbationen (moderat und schwer) lagen keine Angaben vor.

Es ergibt sich daher für keinen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Umeclidinium im Vergleich zu Tiotropium. Ein Zusatznutzen von Umeclidinium gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist damit für Erwachsene mit COPD-Schweregrad II und Erwachsene mit COPD-Schweregrad $\geq$ III mit < 2 Exazerbationen pro Jahr nicht belegt.

Ergebnisse für Fragestellung 2: Erwachsene mit COPD-Schweregrad $\geq$ III mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Umeclidinium zur Behandlung von Erwachsenen mit COPD-Schweregrad $\geq$ III mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr lagen keine Daten vor.

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 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Fragestellung 1: Erwachsene mit COPD-Schweregrad II und Erwachsene mit COPD-Schweregrad $\geq$ III mit < 2 Exazerbationen pro Jahr

In der Gesamtschau verbleiben weder positive noch negative Effekte für Erwachsene mit COPD-Schweregrad II und Erwachsene mit COPD-Schweregrad III mit < 2 Exazerbationen pro Jahr. Ein Zusatznutzen von Umeclidinium im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für diese Patienten nicht belegt.

Fragestellung 2: Erwachsene mit COPD-Schweregrad $\geq$ III mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr

Für Erwachsene mit COPD-Schweregrad $\geq$ III mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr ist ein Zusatznutzen von Umeclidinium im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens - Zusammenfassung

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Umeclidinium.

Tabelle 3: Umeclidinium – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit COPD ab einem mittleren Schweregrad (50 % $\leq$ FEV ₁ < 80 % Soll) ^b	LABA und / oder LAMA (Tiotropiumbromid)	Zusatznutzen nicht belegt
Erwachsene Patienten mit COPD mit darüber hinausgehenden Schweregraden (30 % $\leq$ FEV ₁ < 50 % Soll bzw. FEV ₁ < 30 % Soll oder respiratorische Insuffizienz) mit $\geq$ 2 Exazerbationen pro Jahr ^c	LABA und / oder LAMA (Tiotropiumbromid) und zusätzlich ICS ^d	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: Zur besseren Verständlichkeit wird im Bericht die Bezeichnung „Erwachsene mit COPD-Schweregrad II und Erwachsene mit COPD-Schweregrad $\geq$ III mit < 2 Exazerbationen pro Jahr“ verwendet. c: Zur besseren Verständlichkeit wird im Bericht die Bezeichnung „Erwachsene mit COPD-Schweregrad $\geq$ III mit $\geq$ 2 Exazerbationen pro Jahr“ verwendet. d: Der pU bearbeitet Fragestellung 2 nicht, da in der verfügbaren Studie keine ausreichende Zahl von Patienten mit dem entsprechenden Schweregrad beobachtet wurde. Deshalb wählt der pU für die Fragestellung 2 keine zweckmäßige Vergleichstherapie aus. COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; FEV₁: expiratorische Einsekundenkapazität; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICS: inhalative Kortikosteroide; LABA: langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum; LAMA: langwirksames Anticholinergikum; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Umeclidiniumbromid (kurz: Umeclidinium) zur bronchialerweiternden Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei Erwachsenen 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):

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Umeclidinium

Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Erwachsene mit COPD ab einem mittleren Schweregrad ($50 \% \leq FEV_1 < 80 \% \text{ Soll}$) ^b	LABA und / oder LAMA (Tiotropiumbromid)
2	Erwachsene mit COPD mit darüber hinausgehenden Schweregraden ($30 \% \leq FEV_1 < 50 \% \text{ Soll}$ bzw. $FEV_1 < 30 \% \text{ Soll}$ oder respiratorische Insuffizienz) mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr ^c	LABA und / oder LAMA (Tiotropiumbromid) und zusätzlich ICS ^d

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: Zur besseren Verständlichkeit wird im Bericht die Bezeichnung „Erwachsene mit COPD-Schweregrad II und Erwachsene mit COPD-Schweregrad $\geq III$ mit < 2 Exazerbationen pro Jahr“ verwendet.

c: Zur besseren Verständlichkeit wird im Bericht die Bezeichnung „Erwachsene mit COPD-Schweregrad $\geq III$ mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr“ verwendet.

d: Der pU bearbeitet Fragestellung 2 nicht, da in der verfügbaren Studie keine ausreichende Zahl von Patienten mit dem entsprechenden Schweregrad beobachtet wurde. Deshalb wählt der pU für die Fragestellung 2 keine zweckmäßige Vergleichstherapie aus.

COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; FEV₁: expiratorische Einsekundenkapazität; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICS: inhalative Kortikosteroide; LABA: langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum; LAMA: langwirksames Anticholinergikum; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Um die Darstellung und Lesbarkeit zu verbessern werden im Bericht folgende Bezeichnungen gemäß der spirometrischen COPD-Schweregradeinteilung der Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD)-Empfehlungen [3] für die beiden Fragestellungen verwendet:

- Erwachsene mit COPD-Schweregrad II und Erwachsene mit COPD-Schweregrad $\geq III$ mit < 2 Exazerbationen pro Jahr (Fragestellung 1),
- Erwachsene mit COPD-Schweregrad $\geq III$ mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr (Fragestellung 2).

Für die Fragestellung 1 folgt der pU der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und wählt Tiotropiumbromid (kurz: Tiotropium). Der Wahl der Vergleichstherapie des pU wurde gefolgt. Die Fragestellung 2 hat der pU im Dossier nicht betrachtet.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens wurden

randomisierte kontrollierte Studien (RCT) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht nicht den Einschlusskriterien des pU, der eine Mindeststudiendauer von 12 Wochen festgelegt hat.

2.3 Fragestellung 1: Erwachsene mit COPD-Schweregrad II und Erwachsene mit COPD-Schweregrad $\geq$ III mit < 2 Exazerbationen pro Jahr

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Umeclidinium (Stand zum 04.11.2015)
- bibliografische Recherche zu Umeclidinium (letzte Suche am 02.11.2015)
- Suche in Studienregistern zu Umeclidinium (letzte Suche am 05.11.2015)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Umeclidinium (letzte Suche am 12.02.2016)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wurde die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Umeclidinium + Placebo vs. Tiotropium + Placebo

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
201316	nein	ja	nein
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus			

Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein. Abweichend basiert die Nutzenbewertung allerdings nur auf den 24-Wochen Daten der Studie 201316. Der pU zieht zusätzlich Daten zum Zeitpunkt 12 Wochen heran.

Abschnitt 2.3.4 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossene Studie.

2.3.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
201316	RCT, doppelblind, parallel	Patienten (≥ 40 Jahre) mit bestätigter COPD ^b : - FEV₁/FVC < 70 % und 30 % $\leq$ FEV₁ $\leq$ 70 % Soll (post Salbutamol) bei der ersten Visite - aktive oder ehemalige Raucher mit ≥ 10 Packungsjahren - Dyspnoe Wert ≥ 2 auf der mMRC Dyspnoe Skala bei der ersten Visite	Gesamtpopulation ^c : UMEC (N = 509) TIO (N = 508) Davon relevante Teilpopulation ^d für Fragestellung 1 ^e : UMEC (n = 39) TIO (n = 39)	Run-in: 7 bis 14 Tage Behandlung: - Gesamtpopulation: 12 Wochen - relevante Teilpopulation: 24 Wochen^d Nachbeobachtung: 7 $\pm$ 2 Tage	99 Studienzentren in Chile, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Italien, Kanada, Rumänien, Russland, Südafrika, Südkorea, Ukraine, USA 09/2014–06/2015	primär: FEV ₁ sekundär: COPD-Symptome (TDI, CAT), Exazerbationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ), UE

a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.
 b: Patienten wurden stratifiziert nach der Teilnahme bzw. Nicht-Teilnahme an 24-Stunden-Serien-FEV₁-Messungen randomisiert.
 c: Die Population ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.
 d: nur deutsche Studienzentren, weil nur in diesen Zentren die Studiendauer 24 Wochen betrug
 e: Die Fragestellung 1 umfasst Erwachsene mit COPD-Schweregrad II und Erwachsene mit COPD-Schweregrad $\geq$ III mit < 2 Exazerbationen pro Jahr ohne ICS-Gebrauch.
 CAT: COPD Assessment Test; COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; FEV₁: expiratorische Einsekundenkapazität; FVC: forcierte Vitalkapazität; ICS: inhalative Kortikosteroide; mMRC: Modified Medical Research Council; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; TDI: Transition-Dyspnea-Index; TIO: Tiotropium; UE: unerwünschtes Ereignis; UMEC: Umeclidinium; vs.: versus

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Umeclidinium + Placebo vs. Tiotropium + Placebo

Studie	Intervention	Vergleich
201316	UMEC 62,5 µg einmal täglich verabreicht mit dem Inhalator Ellipta in einer Inhalation + Placebo einmal täglich verabreicht mit dem Inhalator HandiHaler in 2 aufeinander folgenden Inhalationen	TIO 18 µg einmal täglich verabreicht mit dem Inhalator HandiHaler in 2 aufeinander folgenden Inhalationen + Placebo einmal täglich verabreicht mit dem Inhalator Ellipta in einer Inhalation
Notfallmedikation (Einsatz bei Bedarf) ▪ Salbutamol^a Erlaubte Begleitmedikation / -behandlung ▪ Mukolytika ▪ Antibiotika zur Kurzzeitbehandlung (≤ 14 Tage) akuter Infektion einschließlich COPD-Exazerbationen ▪ systemische Kortikosteroide zur Kurzzeitbehandlung (≤ 14 konsekutive Tage) von COPD-Exazerbationen ▪ Sauerstoffgebrauch bei Bedarf^b ▪ Lungenrehabilitationsprogramm in der Aufrechterhaltungsphase ▪ Behandlung zur Raucherentwöhnung ▪ CPAP-Beatmung bei Schlafapnoe ▪ lokale Kortikosteroidinjektionen ▪ orale Muskarinantagonisten zur Behandlung der überaktiven Blase Nicht erlaubte Begleitmedikation / -behandlung ▪ systemische, orale, parenterale^c oder Depot-Kortikosteroide ▪ Antibiotika für > 14 Tage ▪ Beginn oder Absetzen einer ICS-Therapie ▪ Langzeit-Sauerstofftherapie für > 12 Stunden/Tag ▪ regelmäßige tägliche Zerstäubungstherapie mit Salbutamol ▪ Beginn einer Lungenrehabilitation innerhalb von 4 Wochen vor der ersten Visite ▪ andere COPD-Medikamente mussten vor Studienbeginn abgesetzt werden: ▫ LABA/ICS Kombinationen ▫ ICS > 1000 µg/Tag Fluticason oder äquivalent ▫ PDE4-Inhibitoren ▫ inhalative LABA ▫ LAMA sowie LAMA/LABA Kombinationen ▫ Theophylline ▫ orale Beta-2-Sympathomimetika ▫ inhalative kurzwirksame Beta-2-Sympathomimetika und Anticholinergika sowie Kombinationen aus beiden Wirkstoffklassen		
a: sofern dieses mindestens 4 Stunden vor der Spirometrie abgesetzt wird b: ≤ 12 Stunden/Tag c: außer zur Behandlung von COPD-Exazerbationen ≤ 14 Tage CPAP: kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck; COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: lang wirksames Beta-2-Sympathomimetikum; LAMA: lang wirksames Anticholinergikum; PDE4: Phosphodiesterase 4; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TIO: Tiotropium; UMEC: Umeclidinium; vs.: versus		

Die eingeschlossene Studie 201316 ist eine doppelblinde, multizentrische, Parallelgruppen-RCT. In der Studie wurde Umeclidinium als Intervention mit Tiotropium als Kontrolle verglichen. Die Studie wurde an 99 Zentren weltweit durchgeführt. Es wurden 509 Patienten in den Umeclidinium-Arm und 508 Patienten in den Tiotropium-Arm der Studie randomisiert. Die Einschlusskriterien umfassten Patienten im Alter von mindestens 40 Jahren mit mittelgradiger bis sehr schwerer COPD (GOLD-Schweregrade II bis IV).

In die Studie 201316 wurden Patienten mit einer expiratorischen Einsekundenkapazität (FEV_1) ≤ 70 % eingeschlossen, eine mittelgradige COPD (GOLD-Schweregrad II) ist laut GOLD-Kriterien aber definiert als $50\% \leq FEV_1 < 80\%$ Soll. Somit können nur Aussagen für Patienten mit einer $FEV_1 \leq 70\%$ getroffen werden. Bei Studieneinschluss mussten die Patienten darüber hinaus eine Raucheranamnese von mindestens 10 Packungsjahren aufweisen sowie einen Dyspnoe Wert ≥ 2 auf der Modified Medical Research Council (mMRC) Dyspnoe Skala.

Die Patienten im Umeclidinium-Arm erhielten 62,5 µg Umeclidinium einmal täglich verabreicht mit dem Inhalator Ellipta in einer Inhalation. Die Patienten im Tiotropium-Arm erhielten 18 µg Tiotropium einmal täglich verabreicht mit dem Inhalator HandiHaler in 2 aufeinander folgenden Inhalationen. Da sich die beiden Inhalatoren für Umeclidinium bzw. Tiotropium vom Aussehen und der Anwendung unterscheiden, wurde die Studie im Double-Dummy-Design durchgeführt.

Zusätzlich zur Studienmedikation konnten alle Patienten das kurz wirksame Beta-2-Sympathomimetikum Salbutamol als Notfallmedikation nutzen. Außerdem konnten sie eine bereits bestehende Behandlung mit einem inhalativen Kortikosteroid (ICS) in konstanter Dosierung (≤ 1000 µg/Tag Fluticason oder äquivalent) über die gesamte Studiendauer hinweg fortsetzen. Die Behandlung mit ICS entspricht nicht den Vorgaben der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA für Patienten der Fragestellung 1. Die Nutzenbewertung erfolgte daher auf Basis einer Teilpopulation, die keine Dauermedikation mit ICS erhielt (siehe unten).

COPD-Exazerbationen durften über einen kurzen Zeitraum (≤ 14 Tage) mit Antibiotika und systemischen Kortikosteroiden behandelt werden. Eine längerfristige Behandlung der Patienten mit diesen Medikamenten war nicht erlaubt. Vor Studienbeginn mussten die Patienten ihre anderen COPD-Medikamente absetzen. Dazu gehörten lang und kurz wirksame Bronchodilatoren mit und ohne Kombination mit einem ICS, ICS mit einer Dosierung von > 1000 µg/Tag Fluticason oder äquivalent, Phosphodiesterase (PDE) 4-Inhibitoren sowie Theophylline.

Primärer Endpunkt der Studie war die FEV_1 . Patientenrelevante Endpunkte waren COPD-Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UE).

Die Studiendauer war ursprünglich mit 12 Wochen geplant. Vor Einschluss des ersten Patienten wurde per Protokoll-Amendment für alle in Deutschland eingeschlossenen Patienten eine Verlängerung der Studiendauer auf 24 Wochen eingeführt. Für die Nutzenbewertung relevant ist die Teilpopulation der Patienten, die keine Dauermedikation mit ICS erhielt und 24 Wochen lang behandelt wurde. Diese Teilpopulation umfasste jeweils 39 Patienten im Umeclidinium-Arm und im Tiotropium-Arm. Es handelte sich ausschließlich um Patienten, die in Deutschland behandelt wurden. Der pU legt Auswertungen auf Basis dieser relevanten Teilpopulation der Studie 201316 vor. Die in diese Auswertungen eingegangen Patienten bilden die für die Fragestellung 1 relevante Population adäquat ab und wurden für die Nutzenbewertung herangezogen.

Tabelle 8 und Tabelle 9 zeigen die verfügbaren Charakteristika der Patienten der relevanten Teilpopulation in der eingeschlossenen Studie für die Fragestellung 1.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Umeclidinium + Placebo vs. Tiotropium + Placebo (Fragestellung 1)

Studie Gruppe	N ^a	Alter [≤ 65 Jahre / > 65 Jahre] n (%)	Geschlecht [w / m] %	Dauer der COPD [Jahre] MW (SD)	Raucherstatus [Raucher / Ex- Raucher] %	Rauchen [Packungs- jahre] MW (SD)	Krankheitsschweregrad [COPD-Schweregrad] ^b n (%)		Therapie- abbruch n (%)	Studien- abbruch n (%)
							I ^c – II	III – IV ^d		
201316										
UMEC	39	26 (67) / 13 (33)	36 / 64	k. A.	k. A.	k. A.	24 (62)	15 (38)	k. A. ^e	k. A. ^f
TIO	39	26 (67) / 13 (33)	51 / 49	k. A.	k. A.	k. A.	23 (59)	16 (41)	k. A. ^e	k. A. ^f
a: Anzahl randomisierter Patienten										
b: Die Einteilung der COPD-Schweregrade erfolgt anhand der Kriterien der Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD [3]) über die expiratorische Einsekundenkapazität (FEV ₁): FEV ₁ ≥ 80 % Soll entspricht GOLD I, 50 % ≤ FEV ₁ < 80 % Soll entspricht GOLD II, 30 % ≤ FEV ₁ < 50 % Soll entspricht GOLD III, FEV ₁ < 30 % Soll oder FEV ₁ < 50 % Soll mit respiratorischer Insuffizienz entspricht GOLD IV.										
c: Es wurden keine Patienten mit GOLD I eingeschlossen.										
d: Es wurden keine Patienten mit GOLD IV eingeschlossen.										
e: Für die relevante Teilpopulation lagen ausschließlich Angaben zu Abbrüchen wegen UE vor. Es bleibt unklar, ob es weitere Therapieabbrüche gab.										
f: Es lagen keine Angaben zur relevanten Teilpopulation vor. Im gesamten deutschen Studienarm haben im UMEC-Arm 7 Patienten (13 %) die Studie abgebrochen, im TIO-Arm 5 Patienten (9 %).										
COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; FEV ₁ : expiratorischen Einsekundenkapazität; GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TIO: Tiotropium; UMEC: Umeclidinium; vs.: versus; w: weiblich										

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation (Exazerbationen im Jahr vor Screening nach COPD-Schweregrad) – RCT, direkter Vergleich: Umeclidinium + Placebo vs. Tiotropium + Placebo (Fragestellung 1)

Studie Gruppe	N ^a	COPD Schweregrad ^b II		COPD Schweregrad ^b III	
		< 2 Exazerbationen n (%)	≥ 2 Exazerbationen n (%)	< 2 Exazerbationen n (%)	≥ 2 Exazerbationen n (%)
201316					
UMEC	39	23 (59)	1 (3)	15 (38)	0 (0)
TIO	39	22 (56)	1 (3)	16 (41)	0 (0)
a: Anzahl randomisierter Patienten b: Die Einteilung der COPD-Schweregrade erfolgt anhand der Kriterien der Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD [3]) über die expiratorische Einsekundenkapazität (FEV ₁): 50 % ≤ FEV ₁ < 80 % Soll entspricht GOLD II, 30 % ≤ FEV ₁ < 50 % Soll entspricht GOLD III. COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; FEV ₁ : expiratorischen Einsekundenkapazität; GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TIO: Tiotropium; UMEC: Umeclidinium; vs.: versus					

Die Verteilung der Patientencharakteristika war zwischen den Studienarmen im Wesentlichen ausgewogen. Allerdings befanden sich im Umeclidinium-Arm mehr Männer als Frauen, während das Verhältnis im Tiotropium-Arm ausgeglichen war. Mehr als die Hälfte der Patienten in beiden Studienarmen war 65 Jahre oder jünger. Bezogen auf den COPD-Schweregrad bildeten in beiden Studienarmen Patienten mit COPD-Schweregrad II und < 2 Exazerbationen pro Jahr die größte Gruppe.

Für die Charakteristika Dauer der COPD, Raucherstatus zu Studienbeginn sowie Rauchen (Packungsjahre) lagen für die Teilpopulation keine Angaben vor. Wie viele Patienten der Teilpopulation die Therapie oder die Studie abgebrochen haben, war dem Dossier nicht zu entnehmen.

Da in der Studie 201316 keine Patienten mit COPD-Schweregrad IV behandelt wurden, beinhaltet die Teilpopulation letztlich Patienten mit COPD-Schweregrad II und COPD-Schweregrad III und < 2 Exazerbationen pro Jahr. Zu Patienten mit COPD-Schweregrad IV und < 2 Exazerbationen pro Jahr, die ebenfalls zum Anwendungsgebiet der Fragestellung 1 zählen, liegen somit keine Daten vor.

Tabelle 10 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Umeclidinium + Placebo vs. Tiotropium + Placebo (Fragestellung 1)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
201316	ja	ja	ja ^a	ja ^a	ja	ja	niedrig
a: Die Verblindung von Tiotropium war nicht vollständig gewährleistet. Dies wird bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene berücksichtigt (siehe Abschnitte 2.3.2.2 und 2.6.2.4.2). RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus							

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie 201316 als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.2.4.3):

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - COPD-Symptomatik (Transition-Dyspnea-Index [TDI])
 - COPD-Symptomatik (COPD Assessment Test [CAT])
 - Exazerbationen
 - schwere Exazerbationen
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - 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 in Modul 4 A weitere Endpunkte herangezogen hat (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3).

Tabelle 11 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung standen.

Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Umeclidinium + Placebo vs. Tiotropium + Placebo (Fragestellung 1)

Studie	Endpunkte							
	Gesamtmortalität	COPD-Symptomatik (TDI)	COPD-Symptomatik (CAT)	Exazerbationen ^b	schwere Exazerbationen	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ)	SUE	Abbruch wegen UE
201316	ja	nein ^a	ja	nein ^c	ja	ja	ja	ja
a: Endpunkt für die relevante Teilpopulation zum Zeitpunkt 24 Wochen nicht erhoben b: umfasst moderate und schwere Exazerbationen c: keine Angaben, Auswertung der Exazerbationen nur getrennt nach Schweregrad CAT: COPD Assessment Test; COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TDI: Transition-Dyspnea-Index; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus								

2.3.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 12 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 12: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Umeclidinium + Placebo vs. Tiotropium + Placebo (Fragestellung 1)

Studie	Studienbene	Endpunkte							
		Gesamtmortalität	COPD-Symptomatik (TDI)	COPD-Symptomatik (CAT)	Exazerbationen ^b	schwere Exazerbationen	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ)	SUE	Abbruch wegen UE
201316	N	N	- ^a	H	- ^c	N	H	N	H
a: Endpunkt für die relevante Teilpopulation zum Zeitpunkt 24 Wochen nicht erhoben b: umfasst moderate und schwere Exazerbationen c: keine Angaben, Auswertung der Exazerbationen nur getrennt nach Schweregrad CAT: COPD Assessment Test; COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; N: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TDI: Transition-Dyspnea-Index; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus									

Die Verblindung von Tiotropium war in der Studie 201316 nicht vollständig gewährleistet, weil die Kapseln mit Tiotropium im Gegensatz zu denen mit Placebo einen Aufdruck des Warenzeichens hatten. Das Verzerrungspotenzial für die patientenberichteten Endpunkte COPD-Symptomatik (CAT), gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ) und den Endpunkt Abbruch wegen UE wurde folglich als hoch eingeschätzt (siehe Abschnitt 2.6.2.4.2). Im Gegensatz dazu bewertet der pU das Verzerrungspotenzial als niedrig.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Gesamtüberleben, schwere Exazerbationen und SUE wurde als niedrig eingeschätzt. Dies stimmt mit der Bewertung des pU überein.

Da für die beiden Endpunkte COPD-Symptomatik (TDI) sowie Exazerbationen (moderat und schwer) keine Angaben vorlagen (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3), wurde das Verzerrungspotenzial nicht bewertet.

2.3.2.3 Ergebnisse

Aufgrund der Mindeststudiendauer von 6 Monaten werden im Folgenden für alle Endpunkte nur die Ergebnisse der Teilpopulation der Patienten, die keine Dauermedikation mit ICS erhielt und 24 Wochen lang behandelt wurde, dargestellt. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der zusätzlich die Ergebnisse der Gesamtpopulation sowie die der Teilpopulation ohne ICS Dauermedikation nach 12 Wochen darstellt.

Tabelle 13 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Umeclidinium + Placebo mit Tiotropium + Placebo bei Patienten mit COPD zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 13: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Umeclidinium + Placebo vs. Tiotropium + Placebo, 24 Wochen (Fragestellung 1)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	UMEC + Placebo		TIO + Placebo		UMEC + Placebo vs. TIO + Placebo
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
201316					
Mortalität					
Gesamt mortalität	39	0 (0)	39	0 (0)	n. b.
Morbidität					
COPD Symptomatik					
TDI-Responder			zum Zeitpunkt 24 Wochen nicht erhoben		
CAT-Responder ^b	39	20 (51)	39	16 (41)	1,25 [0,77; 2,03]; 0,528
Exazerbationen ^c			keine Angaben ^d		
schwere Exazerbationen	39	2 (5)	39	0 (0)	5,00 [0,25; 100,89] ^e ; 0,208
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
SGRQ-Responder ^f	39	15 (38)	39	19 (49)	0,79 [0,47; 1,32]; 0,528
Nebenwirkungen					
UE	39	22 (56)	39	19 (49)	--
SUE ^g	39	2 (5)	39	0 (0)	5,00 [0,25; 100,89] ^e ; 0,208
Abbruch wegen UE ^h	39	1 (3)	39	1 (3)	1,00 [0,06; 15,43] ⁱ ; > 0,999
a: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [4]) b: Patienten mit einer Reduktion des CAT Scores um ≥ 2 Punkte (eine Reduktion des Scores bedeutet eine Verbesserung) c: umfasst moderate und schwere Exazerbationen d: Aus den vorliegenden Angaben lässt sich schließen, dass 7 bis 9 Patienten im UMEC-Arm ein Ereignis für den Endpunkt Exazerbationen (moderat und schwer) erlitten, gegenüber 6 Patienten im TIO-Arm. Weder für 7 vs. 6 Patienten noch für 9 vs. 6 Patienten zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis. e: eigene Berechnung mit Stetigkeitskorrektur f: Patienten mit einer Reduktion des SGRQ Scores um ≥ 4 Punkte (eine Reduktion des Scores bedeutet eine Verbesserung) g: Die Auswertung der SUE wurde getrennt für fatal und non-fatal durchgeführt, es traten keine tödlichen SUE auf. Die Erhebung der SUE berücksichtigte auch Exazerbationen. Im UMEC-Arm erlitten 2 der insgesamt 4 Patienten mit SUE ausschließlich das SUE Exazerbation. Diese Patienten fließen nicht in die Auswertung der SUE ein. h: Die Erhebung der Abbrüche wegen UE berücksichtigte auch Exazerbationen. Im UMEC-Arm brach einer der beiden Patienten die Studie wegen einer Exazerbation ab. Dieser Patient fließt nicht in die Auswertung der Abbrüche wegen UE ein. i: eigene Berechnung CAT: COPD Assessment Test; COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechnet; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TDI: Transition-Dyspnea-Index; TIO: Tiotropium; UE: unerwünschtes Ereignis; UMEC: Umeclidinium; vs.: versus					

Mortalität

In der Studie 201316 traten in der relevanten Teilpopulation keine Todesfälle auf. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Umeclidinium im Vergleich zu Tiotropium, ein Zusatznutzen ist damit für den Endpunkt Gesamtmortalität nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

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

Der Endpunkt COPD-Symptomatik (TDI-Responder) wurde zum Zeitpunkt 24 Wochen nicht mehr erhoben. Somit ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Umeclidinium im Vergleich zu Tiotropium, ein Zusatznutzen ist damit für den Endpunkt COPD-Symptomatik (TDI-Responder) nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

COPD-Symptomatik (CAT-Responder)

Für den Endpunkt COPD-Symptomatik (CAT-Responder) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Umeclidinium im Vergleich zu Tiotropium, ein Zusatznutzen ist damit für den Endpunkt COPD-Symptomatik (CAT-Responder) nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der die 12-Wochen Daten der Teilpopulation ohne ICS Dauermedikation heranzieht und einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

Exazerbationen

Für den Endpunkt Exazerbationen (moderat und schwer) waren keine Auswertungen vorhanden. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Umeclidinium im Vergleich zu Tiotropium, ein Zusatznutzen ist damit für den Endpunkt Exazerbationen (moderat und schwer) nicht belegt.

Der pU stellt diesen Endpunkt nicht dar.

Schwere Exazerbationen

Für den Endpunkt schwere Exazerbationen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Umeclidinium im Vergleich zu Tiotropium, ein Zusatznutzen ist damit für den Endpunkt schwere Exazerbationen nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität***SGRQ-Responder***

Für den Endpunkt SGRQ-Responder zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Umeclidinium im Vergleich zu Tiotropium, ein Zusatznutzen ist damit für den Endpunkt SGRQ-Responder nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Nebenwirkungen

Informationen über die am häufigsten aufgetretenen UE, SUE oder Abbrüche wegen UE lagen im Dossier des pU für die relevante Teilpopulation der Studie 201316 nicht vor.

SUE und Abbruch wegen UE

Für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen größeren oder geringeren Schaden von Umeclidinium im Vergleich zu Tiotropium, ein Zusatznutzen für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE ist damit nicht belegt. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Um mögliche Effektmodifikatoren zu identifizieren, wurden für ausgewählte Merkmale die entsprechenden Subgruppen dahingehend untersucht, ob heterogene Behandlungseffekte vorliegen. Folgende Subgruppenmerkmale wurden als relevant betrachtet:

- Alter (≤ 65 Jahre / > 65 Jahre)
- Geschlecht (Männer / Frauen)
- COPD-Schweregrad ($\leq \text{II}$ / $\geq \text{III}$)
- Exazerbationshistorie (0 / 1 / ≥ 2)

Für die Merkmale Alter, Geschlecht und COPD-Schweregrad lagen zum Zeitpunkt 24 Wochen geeignete Subgruppenanalysen vor oder konnten selbst berechnet werden. Zum Merkmal Exazerbationshistorie lagen keine Daten vor.

Es sollten nur die Ergebnisse zu Subgruppen und Endpunkten präsentiert werden, bei denen es mindestens Hinweise auf eine Interaktion zwischen Behandlungseffekt und Subgruppenmerkmal gab. Voraussetzung für einen Beleg für eine Effektmodifikation ist eine statistisch signifikante Interaktion mit einem p-Wert $< 0,05$. Ein p-Wert $\geq 0,05$ und $< 0,2$ liefert einen Hinweis auf eine Effektmodifikation. Weiterhin sollten Subgruppen nicht dargestellt werden, wenn weder in der Gesamtpopulation noch in einer der Subgruppen statistisch signifikante und relevante Ergebnisse vorliegen.

In der Nutzenbewertung zeigte sich für keine der untersuchten Subgruppen ein statistisch signifikantes Ergebnis. Eine Darstellung von Subgruppenergebnissen entfällt daher.

2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für die Fragestellung 1 auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [5].

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.

2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.3.2 präsentierte Datenlage ergibt für Umeclidinium im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Tiotropium insgesamt für keinen Endpunkt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ausgehend von diesen Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Umeclidinium + Placebo vs. Tiotropium + Placebo (Fragestellung 1)

Endpunktkategorie Endpunkt	UMEC + Placebo vs. TIO + Placebo Ereignisanteil Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes
Mortalität		
Gesamtmortalität	0 % vs. 0 %	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
TDI-Responder	zum Zeitpunkt 24 Wochen nicht erhoben	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
CAT-Responder	51 % vs. 41 % RR: 1,25 [0,77; 2,03] p = 0,528	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Exazerbationen	keine Angaben	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
schwere Exazerbationen	5 % vs. 0 % RR: 5,00 [0,25; 100,89] p = 0,208	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
SGQR-Responder	38 % vs. 49 % RR: 0,79 [0,47; 1,32] p = 0,528	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUE	5 % vs. 0 % RR: 5,00 [0,25; 100,89] p = 0,208	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UE	3 % vs. 3 % RR: 1,00 [0,06; 15,43] p > 0,999	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
CAT: COPD Assessment Test; COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; KI: Konfidenzintervall; RR: relatives Risiko; SGQR: St. George's Respiratory Questionnaire; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TDI: Transition-Dyspnea-Index; TIO: Tiotropium; UE: unerwünschtes Ereignis; UMEC: Umeclidinium; vs.: versus		

2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Es verbleiben weder positive noch negative Effekte aus der Bewertung von Umeclidinium im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Zusammenfassend ist für Erwachsene mit COPD-Schweregrad II und Erwachsene mit COPD-Schweregrad $\geq$ III mit < 2 Exazerbationen pro Jahr ein Zusatznutzen von Umeclidinium gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tiotropium nicht belegt.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der auf Basis der 12-Wochen Daten zum Endpunkt COPD-Symptomatik für die gesamte Population der Fragestellung 1 einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ableitet.

2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien

201316

GlaxoSmithKline. A 12-week study to evaluate the efficacy and safety of umeclidinium compared with tiotropium in subjects with chronic obstructive pulmonary disease: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 11.01.2016 [Zugriff: 16.02.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02207829>.

GlaxoSmithKline. A 12-week study to evaluate the efficacy and safety of umeclidinium compared with tiotropium in subjects with chronic obstructive pulmonary disease: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 11.01.2016 [Zugriff: 16.02.2016]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02207829>.

GlaxoSmithKline. A randomized, blinded, double-dummy, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of umeclidinium (UMEC) 62.5 mcg compared with tiotropium 18 mcg in subjects with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): study 201316; clinical study report [unveröffentlicht]. 2015.

GlaxoSmithKline. A randomized, blinded, double-dummy, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of umeclidinium (UMEC) 62.5 mcg compared with tiotropium 18 mcg in subjects with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): study 201316; protocol summary [online]. In: GSK Clinical Study Register. 22.10.2015 [Zugriff: 16.11.2015]. URL: <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/201316#ps>.

GlaxoSmithKline. A randomized, blinded, double-dummy, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of umeclidinium (UMEC) 62.5 mcg compared with tiotropium 18 mcg in subjects with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): study 201316; reporting and analysis plan for 201316 German value dossier [unveröffentlicht]. 2015.

GlaxoSmithKline. A randomized, blinded, double-dummy, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of umeclidinium (UMEC) 62.5 mcg compared with tiotropium 18 mcg in subjects with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): study 201316; result summary [online]. In: GSK Clinical Study Register. 20.10.2015 [Zugriff: 16.11.2015]. URL: <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/files2/gsk-201316-clinical-study-result-summary.pdf>.

GlaxoSmithKline. A randomized, blinded, double-dummy, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of umeclidinium (UMEC) 62.5 mcg compared with tiotropium 18 mcg in subjects with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): study 201316; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2015.

GlaxoSmithKline. A randomized, blinded, double-dummy, parallel-group, study to evaluate the efficacy and safety of umeclidinium (UMEC) 62.5 mcg compared with tiotropium 18 mcg in subjects with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (German extension): study 201316; clinical study report [unveröffentlicht]. 2015.

GlaxoSmithKline Research & Development. A randomized, blinded, double-dummy, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of umeclidinium (UMEC) 62.5 mcg compared with tiotropium 18 mcg in subjects with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 16.02.1016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000884-42.

2.4 Fragestellung 2: Erwachsene mit COPD-Schweregraden $\geq$ III mit $\geq$ 2 Exazerbationen pro Jahr

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Umeclidinium (Stand zum 04.11.2015)
- bibliografische Recherche zu Umeclidinium (letzte Suche am 02.11.2015)
- Suche in Studienregistern zu Umeclidinium (letzte Suche am 05.11.2015)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Umeclidinium (letzte Suche am 12.02.2016)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

Mit den genannten Schritten zur Informationsbeschaffung hat der pU die Studie 201316 identifiziert (siehe Abschnitt 2.3.1.1). In dieser Studie wurde insgesamt nur 1 Patient mit einem COPD-Schweregrad $\geq$ III und $\geq$ 2 Exazerbationen pro Jahr eingeschlossen, der entsprechend der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Tiotropium und einem ICS behandelt wurde und bei dem die Behandlungsdauer 24 Wochen betrug. Aufgrund dieser geringen Patientenzahl sieht der pU von einer Bewertung des Zusatznutzens für die Fragestellung 2 ab.

Zusammenfassend legt der pU im Dossier damit keine geeigneten Studien vor, um den Zusatznutzen von Umeclidinium gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Erwachsene mit einem COPD-Schweregrad $\geq$ III und $\geq$ 2 Exazerbationen pro Jahr zu untersuchen.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Umeclidinium zur Behandlung von Erwachsenen mit COPD-Schweregrad $\geq$ III und $\geq$ 2 Exazerbationen pro Jahr lagen keine Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Umeclidinium im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Umeclidinium bei Erwachsenen mit COPD-Schweregrad $\geq$ III und $\geq$ 2 Exazerbationen pro Jahr keine Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von Umeclidinium nicht belegt.

2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da keine Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden.

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 15 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Umeclidinium im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 15: Umeclidinium – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit COPD ab einem mittleren Schweregrad (50 % $\leq$ FEV ₁ < 80 % Soll) ^b	LABA und / oder LAMA (Tiotropiumbromid)	Zusatznutzen nicht belegt
Erwachsene Patienten mit COPD mit darüber hinausgehenden Schweregraden (30 % $\leq$ FEV ₁ < 50 % Soll bzw. FEV ₁ < 30 % Soll oder respiratorische Insuffizienz) mit $\geq$ 2 Exazerbationen pro Jahr ^c	LABA und / oder LAMA (Tiotropiumbromid) und zusätzlich ICS ^d	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: Zur besseren Verständlichkeit wird im Bericht die Bezeichnung „Erwachsene mit COPD-Schweregrad II und Erwachsene mit COPD-Schweregrad $\geq$ III mit < 2 Exazerbationen pro Jahr“ verwendet. c: Zur besseren Verständlichkeit wird im Bericht die Bezeichnung „Erwachsene mit COPD-Schweregrad $\geq$ III mit $\geq$ 2 Exazerbationen pro Jahr“ verwendet. d: Der pU bearbeitet Fragestellung 2 nicht, da in der verfügbaren Studie keine ausreichende Zahl von Patienten mit dem entsprechenden Schweregrad beobachtet wurde. Deshalb wählt der pU für die Fragestellung 2 keine zweckmäßige Vergleichstherapie aus. COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; FEV₁: expiratorische Einsekundenkapazität; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICS: inhalative Kortikosteroide; LABA: langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum; LAMA: langwirksames Anticholinergikum; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Zusammenfassend ist ein Zusatznutzen von Umeclidinium zur Behandlung der COPD weder für Fragestellung 1 (Erwachsene mit COPD-Schweregrad II und Erwachsene mit COPD-Schweregrad $\geq$ III mit < 2 Exazerbationen pro Jahr) noch für Fragestellung 2 (Erwachsene mit COPD-Schweregrad $\geq$ III mit $\geq$ 2 Exazerbationen pro Jahr) belegt.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der für Patienten der Fragestellung 1 einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ableitet. Die Fragestellung 2 hat der pU nicht betrachtet.

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

2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie für Erwachsene mit COPD wie folgt festgelegt:

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

Der pU begründet seine Wahl damit, dass ihm im Gegensatz zu den anderen Optionen des G-BA eine direkt vergleichende Studie von Umeclidinium und Tiotropium vorliegt. Der pU lässt außer Acht, dass für Patienten mit einem COPD-Schweregrad $\geq III$ und ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr (Fragestellung 2) in der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA zusätzlich die Gabe eines ICS vorgesehen ist. Dem Vorgehen des pU wurde daher nur in Teilen gefolgt:

Für die Fragestellung 1 ist die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie des pU konsistent mit der Festlegung des G-BA. Dem Vorgehen des pU wurde für diese Fragestellung gefolgt.

Für die Fragestellung 2 hingegen wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie in Übereinstimmung mit der Festlegung des G-BA definiert als lang wirksame Beta-2-Sympathomimetika und / oder lang wirksame Anticholinergika (Tiotropium) in Kombination mit einem ICS.

Die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Nutzenbewertung durch den pU wird in den Abschnitten 2.6.2.1 und 2.6.2.4.1 kommentiert.

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

2.6.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

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

Die Fragestellung des pU ist die Darlegung des Zusatznutzens von Umeclidinium bei Erwachsenen mit COPD gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tiotropium.

Der Fragestellung und den Einschlusskriterien des pU wurde nur in Teilen gefolgt.

Patientenpopulation

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

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

Patienten mit COPD-Stufe I

Der pU beschränkt sich auf Patienten mit COPD der Schweregrade II (mittelgradig), III (schwer) und IV (sehr schwer). Dies begründet er damit, dass Umeclidinium zwar für Patienten aller COPD-Schweregrade zugelassen ist [6], laut deutschen Empfehlungen (Nationale Versorgungsleitlinie [NVL] [7]) aber eine bronchialerweiternde Therapie erst ab COPD-Schweregrad II infrage kommt. Daher legt der pU keine Daten zu Patienten mit COPD-Schweregrad I vor. Dem Vorgehen des pU wurde gefolgt. Unter Berücksichtigung der letztgültigen Fassung der NVL [7] sowie den aktuellen GOLD-Empfehlungen [3] wird eine Erhaltungstherapie im Regelfall erst ab COPD-Schweregrad II ($50 \% \leq FEV_1 < 80 \%$ Soll) eingesetzt. Dementsprechend hat auch der G-BA für Patienten mit COPD-Schweregrad I keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgesetzt. Diese Patienten sind somit nicht Gegenstand der Nutzenbewertung.

Vergleichstherapie und Begleitmedikation

Für die Fragestellung 1 (Erwachsene mit COPD-Schweregrad II oder COPD-Schweregrad $\geq$ III mit $<$ 2 Exazerbationen pro Jahr) folgt der pU der Festlegung des G-BA und wählt Tiotropium als Vergleichstherapie. Zusätzlich waren kurz wirksame Bronchodilatoren als Notfallmedikation in unbegrenzter Menge erlaubt. Diesem Vorgehen wurde gefolgt.

Darüber hinaus beschreibt der pU, dass die Gabe eines ICS als Begleitmedikation leitlinienbasierten Behandlungsstandards angepasst wurde. Eine Dauertherapie mit ICS werde laut der Global Initiative für Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD [3]) für Patienten mit schwerer und sehr schwerer COPD und häufigen Exazerbationen empfohlen. Allerdings gäbe es keine Empfehlungen für die Dauer einer ICS Therapie. Die derzeitige Evidenzlage schließe ein Beibehalten der ICS auch ohne aktuelle Exazerbationen nicht aus.

Dem wurde nicht gefolgt. Patienten mit schwerer und sehr schwerer COPD und häufigen Exazerbationen werden in der vorliegenden Nutzenbewertung in der Fragestellung 2 (Erwachsene mit COPD-Schweregrad $\geq$ III mit $\geq$ 2 Exazerbationen pro Jahr) untersucht.

Studiendauer

Der pU gibt an, Studien mit einer Mindeststudiendauer von 12 Wochen einzuschließen. Er begründet seine Entscheidung damit, dass sich Endpunkte wie beispielsweise die gesundheitsbezogene Lebensqualität ab einer Behandlungsdauer von mindestens 12 Wochen verlässlich dokumentieren ließen. Darüber hinaus sei nach den Leitlinien der European Medicines Agency [8] eine Studiendauer von 6 bis 12 Wochen für Bronchodilatoren akzeptabel.

Diesem Vorgehen wurde nicht gefolgt. Da es sich bei COPD um eine chronische Erkrankung handelt, wird für die Bewertung des Zusatznutzens eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen als notwendig erachtet, vergleichbar zu anderen chronischen Erkrankungen wie beispielsweise Diabetes mellitus [9]. Darüber hinaus empfehlen sowohl die US-amerikanische Zulassungsbehörde Food and Drug Administration als auch die European Medicines Agency in ihren entsprechenden Leitlinien für Arzneimittelstudien zu COPD-Symptomen eine Mindeststudiendauer von 6 Monaten, zur Untersuchung eines Effekts auf Exazerbationen eine Dauer von einem Jahr [8,10]. Beide Behörden halten es zwar für möglich, Effekte auf COPD-Symptome in Studien mit einer Dauer von 12 bis 24 Wochen zu zeigen; ob es sich aber um einen dauerhaften Effekt handele, sei nur in Studien mit einer Dauer von mindestens einem Jahr zu zeigen [8,10]. Vor diesem Hintergrund wurde für diese Nutzenbewertung eine Studiendauer von mindestens 6 Monaten herangezogen.

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

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

Verzerrungsaspekte

Die Angaben des pU zum Vorgehen bei der Bewertung von Verzerrungsaspekten befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers. Der pU verweist auf die in der Vorlage zum Dossier aufgeführten Kriterien und den verwendeten Bewertungsbogen im Anhang 4-F des Moduls 4 A. Diesem Vorgehen wurde 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 A (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 wurde gefolgt.

Patientencharakteristika

Der pU gibt an, für seine eingeschlossene Studie folgende Baseline-Charakteristika darzustellen: Alter, Geschlecht, Region, Krankheitsschweregrad, COPD-Exazerbationen in den letzten 12 Monaten vor Screening und eine Kombination aus ICS-Behandlung, Krankheitsschweregrad und COPD-Exazerbationen in den letzten 12 Monaten vor Screening. Für weitere Patientencharakteristika verweist der pU auf den Studienbericht. Die Auswahl der Patientencharakteristika begründet der pU nicht.

Abweichend vom pU werden die COPD-Exazerbationen in den letzten 12 Monaten vor Screening (ohne Kombination mit ICS-Behandlung und Krankheitsschweregrad) nicht dargestellt. Um die eingeschlossenen Patienten umfassend zu beschreiben, werden zusätzlich die Patientencharakteristika Dauer der COPD, Raucherstatus bei Studienbeginn sowie Rauchen (Packungsjahre) abgebildet.

Endpunkte

Der pU beschreibt die von ihm betrachteten Endpunkte und begründet, warum sie aus seiner Sicht als patientenrelevant einzuschätzen sind.

Die Auswahl der für die Bewertung des Zusatznutzens von Umeclidinium relevanten Endpunkte erfolgte unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung und wird in Abschnitt 2.6.2.4.3 dargestellt.

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 A (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers.

Für die vorliegende Dossierbewertung wurden für einige Endpunkte eigene Effektschätzungen berechnet, beispielsweise wenn keine Effektschätzung durch den pU angegeben war oder die eigene Ermittlung der Anzahl der Patienten mit Ereignis von der des pU abwich (Bereinigung von UE-Endpunkten um Exazerbationsereignisse). In Fällen, in denen in einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten, wurden die Effektschätzung und das zugehörige Konfidenzintervall in einer eigenen Berechnung mit einer Stetigkeitskorrektur von 0,5 in beiden Behandlungsarmen erstellt.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Die Kommentierung der vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen einschließlich der berücksichtigten potenziellen Effektmodifikatoren erfolgt in Abschnitt 2.6.2.4.3.

Der pU beschreibt an dieser Stelle keine Methodik, sondern gibt an, die Methodik in den jeweiligen Tabellen zu erläutern. Im Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1.3.2, verwendet der pU das OR, um Interaktionen festzustellen. Während das RR als Effektmaß vorgezogen wird, ergaben eigene Berechnungen auf Basis des RR in keinem Fall einen qualitativen Unterschied.

2.6.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

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

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.6.2.3.1 Informationsbeschaffung

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

Studienliste des pU

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

Bibliografische Recherche

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

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

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCT 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 identifiziert.

2.6.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.1) des Dossiers.

Der Studienpool des pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Umeclidinium gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie enthält die RCT 201316. In dieser Studie wurden Erwachsene mit COPD mit Umeclidinium + Placebo oder mit Tiotropium + Placebo behandelt. Die Studiendauer war ursprünglich mit 12 Wochen geplant. Vor Einschluss des ersten Patienten wurde per Protokoll-Amendment eine Verlängerung der Studiendauer für die deutschen Patienten auf 24 Wochen eingeführt. Der pU präsentiert Auswertungen der Teilpopulation der Patienten, die 24 Wochen behandelt wurden. Übereinstimmend mit dem pU wurde diese Teilpopulation der Studie als relevant für die Nutzenbewertung erachtet.

2.6.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

2.6.2.4.1 Studiendesign und Population

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

Die Angaben des pU zu Studiendesign und Population sind zum Großteil nachvollziehbar.

Patienten mit COPD-Schweregrad I

In der Studie des pU wurden laut Einschlusskriterien keine Patienten mit einem COPD-Schweregrad I (leicht erkrankt: $FEV_1 \geq 80$ % Soll) eingeschlossen. Da der G-BA für diese Patienten keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt hat und die nationale Leitlinie (NVL [7]) keine bronchialerweiternde Therapie empfiehlt, wurde dem Vorgehen des pU gefolgt (siehe Abschnitt 2.6.2.1).

Relevante Teilpopulation

In die Studie 201316 wurden Patienten mit COPD-Schweregrad II oder III und einer $FEV_1 \leq 70$ % eingeschlossen. Der pU beschreibt, dass grundsätzlich für alle Patienten seiner Studie 201316 eine begleitende Behandlung mit ICS erlaubt war. Dies galt, sofern die Therapie bereits vor Studienbeginn durchgeführt und in stabiler Dosierung (≤ 1000 µg/Tag Fluticason oder äquivalent) über die gesamte Studiendauer fortgesetzt wurde. Eine ICS-Behandlung erfolgte dabei nach ärztlichem Ermessen. Diese Behandlungsoption entsprach somit nicht für alle Patienten den Vorgaben der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Für die Fragestellung 1 (Erwachsene mit COPD-Schweregrad II und Erwachsene mit COPD-Schweregrad $\geq$ III mit < 2 Exazerbationen pro Jahr) legt der pU ausführlich dar, dass er die Nutzenbewertung auf Basis einer Teilpopulation durchführt, um die zweckmäßige Vergleichstherapie für Fragestellung 1 adäquat umzusetzen. Diese Teilpopulation umfasst laut pU diejenigen Patienten der Fragestellung 1, die in der Studie 201316 nicht mit ICS behandelt

wurden. Aufgrund der Verlängerung der ursprünglichen Studiendauer von 12 auf 24 Wochen für alle in Deutschland eingeschlossenen Patienten gibt der pU an, die Daten dieser Teilpopulation für beide Zeitpunkte auszuwerten. Die Auswertung der 12-Wochen Daten der Teilpopulation beinhalte Patienten aller Studienzentren (die nicht mit ICS behandelt wurden), die Auswertung der 24-Wochen Daten nur diejenigen aus deutschen Studienzentren (die nicht mit ICS behandelt wurden). Es ist nachvollziehbar, dass der pU die Teilpopulation seiner Studie betrachtet, die gemäß den Vorgaben der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA behandelt worden ist. Im Gegensatz zum pU wurden aufgrund der Mindeststudiendauer von 6 Monaten allerdings lediglich die 24-Wochen Daten dieser Teilpopulation, die nicht mit ICS behandelt wurde, für die Nutzenbewertung herangezogen (siehe Abschnitt 2.6.2.1 zur Studiendauer).

Für die Fragestellung 2 (Patienten mit einem COPD-Schweregrad $\geq$ III und $\geq$ 2 Exazerbationen pro Jahr) gibt der pU an, dass in der Gesamtpopulation der Studie 201316 lediglich 30 Patienten (2,9 %) eingeschlossen wurden, die den Kriterien der Fragestellung entsprachen und den Vorgaben der zweckmäßigen Vergleichstherapie folgend zusätzlich mit einem ICS behandelt worden sind. Im deutschen Arm der Studie, der aufgrund der Studiendauer von 24 Wochen relevant für die Nutzenbewertung ist, sei nur noch 1 Patienten behandelt worden, der diesen Kriterien entspricht. Aufgrund dieser niedrigen Patientenzahl verzichtet der pU auf eine Untersuchung des Zusatznutzens. Dem Vorgehen des pU wurde gefolgt.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt in Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1.2.1 an, dass die Ergebnisse der Studie 201316 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar seien, da sich in den Patientencharakteristika keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen gezeigt hätten. Darüber hinaus umfasse die Studie im Wesentlichen Patienten mit höchstens einer Exazerbation im Vorjahr. Weiterhin schätzt er im Abschnitt 4.4.1 zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise die Studienpopulation als repräsentativ für den deutschen Versorgungsalltag von Patienten mit COPD ein.

Die Argumentation des pU ist unverständlich. Es bleibt beispielsweise unklar, wieso eine Gleichverteilung der Patientencharakteristika zwischen den Behandlungsarmen eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext erklären soll.

2.6.2.4.2 Verzerrungspotenzial

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

Der pU bewertete das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig. Dem wurde gefolgt. Allerdings beschreibt der pU selbst, dass die Verblindung von Tiotropium nicht vollständig

gewährleistet war, da die Kapseln mit dem Wirkstoff Tiotropium, im Gegensatz zu den Kapseln mit Placebo, einen Aufdruck des Warenzeichens hatten. Abweichend vom pU wurde die unvollständige Verblindung für die vorliegende Bewertung in der Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene berücksichtigt. Denn dadurch, dass die Kapseln, die tatsächlich Tiotropium enthielten, einen Aufdruck des Warenzeichens hatten – im Gegensatz zu den Kapseln, die als Placebo für Tiotropium eingesetzt wurden – hätte beispielsweise eine mit Tiotropium vertraute Person einen Unterschied zwischen Tiotropium und dem entsprechenden Placebo erkennen können.

Ist die Verblindung gegenüber der Studienmedikation nicht sicher gewährleistet, so besteht die Möglichkeit eines Einflusses auf subjektive bzw. subjektiv berichtete Endpunkte. In der Studie 201316 wurden COPD-Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität vom Patienten selbst mittels Fragebögen berichtet. Auch die Entscheidung, die Studie wegen eines UE abzubrechen, konnte von den Patienten selbst getroffen werden. Somit führt die unvollständige Verblindung dazu, dass die Endpunkte COPD-Symptomatik (CAT), Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ) und Abbruch wegen UE entgegen der Einschätzung des pU als potenziell hoch verzerrt erachtet werden.

Die Endpunkte Gesamtmortalität, schwere Exazerbationen, SUE wurden, übereinstimmend mit dem pU als potenziell niedrig verzerrt eingestuft.

2.6.2.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers. Der pU präsentiert jeweils Ergebnisse nach 12 Wochen für die gesamte Studienpopulation und für die Teilpopulation der Patienten, die Fragestellung 1 (Erwachsene mit COPD-Schweregrad II und Erwachsene mit COPD-Schweregrad $\geq$ III mit < 2 Exazerbationen pro Jahr) abbildet. Darüber hinaus zeigt der pU die Ergebnisse der Teilpopulation aus Deutschland, die Fragestellung 1 (Erwachsene mit COPD-Schweregrad II und Erwachsene mit COPD-Schweregrad $\geq$ III mit < 2 Exazerbationen pro Jahr) abbildet und 24 Wochen behandelt wurde. Für die Nutzenbewertung relevant sind nur die Ergebnisse nach 24 Wochen.

Berücksichtigte Endpunkte

Mortalität

- Gesamtmortalität: eingeschlossen

Der pU operationalisiert die Gesamtmortalität als Anzahl der Todesfälle jeglicher Ursache vom Beginn der Behandlungsphase an bis 1 Woche nach Beendigung der Studienmedikation. Diesem Vorgehen wurde gefolgt.

Morbidität

- COPD-Symptomatik (TDI): eingeschlossen

Der Transition-Dyspnea-Index (TDI)-Fragebogen misst die Ausprägung des COPD-Hauptsymptoms Dyspnoe anhand von 3 Skalen, die Werte von -3 bis +3 annehmen können. Je kleiner der Wert ist, desto geringer ist die Verbesserung bzw. größer die Verschlechterung gegenüber dem mit dem Baseline-Dyspnea-Index (BDI) erhobenen Zustand zu Studienbeginn. Der resultierende Summenscore wird als Focal Score (Gesamtscore) bezeichnet.

In Modul 4 A stellt der pU eine Responderanalyse des Focal Score dar. Als Responder wertet er Patienten mit einem TDI Focal Score von ≥ 1 [11]. Dem Vorgehen des pU wurde gefolgt.

Der TDI wurde allerdings in der 24-Wochen Verlängerung der Studie 201316 nicht mehr erhoben. Eine Begründung dafür legt der pU nicht vor. Der späteste Auswertungszeitpunkt war die Visite zu Woche 12. Somit lagen für den Endpunkt TDI-Responder für die relevante Teilpopulation keine verwertbaren Daten zu Woche 24 vor.

- COPD-Symptomatik (CAT): eingeschlossen

Der pU erhebt die COPD-Symptomatik und die damit verbundenen Alltagsbeeinträchtigungen über das validierte Messinstrument COPD Assessment Test (CAT). Der Fragebogen besteht aus 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.

In Modul 4 A stellt der pU eine Responderanalyse des CAT dar. Als Responsekriterium zieht er dabei eine Reduktion des Gesamtwerts um mindestens 2 Punkte heran [12]. Dem Vorgehen des pU wurde gefolgt. Im Gegensatz zum pU wird der Endpunkt allerdings der Kategorie Morbidität und nicht der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet.

- Exazerbationen: eingeschlossen

Der pU definiert eine COPD-Exazerbation als akute Verschlechterung der COPD-Symptomatik, welche eine Behandlung über die verabreichte Studien- und Notfallmedikation hinaus erforderte. Dazu zählte die Notwendigkeit einer Behandlung mit Kortikosteroiden und / oder Antibiotika, eines Notaufnahmebesuchs oder Krankenhausaufenthalts. Dabei klassifiziert der pU den Schweregrad einer Exazerbation wie folgt:

- moderate Exazerbation: Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden und /oder Antibiotika
- schwere Exazerbation: Hospitalisierung > 24 Stunden.

In Modul 4 A stellt der pU 2 Operationalisierungen der COPD-Exazerbation dar: die Anzahl der Patienten mit mindestens einer moderaten Exazerbation sowie die Anzahl der Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation. Der Klassifizierung der COPD-Schweregrade

des pU wurde gefolgt. Abweichend vom pU wurden aber moderate und schwere Exazerbationen zum Endpunkt „Exazerbationen“ zusammengefasst und gemeinsam betrachtet. Die schweren Exazerbationen wurden aufgrund der Schwere der Symptomatik zusätzlich separat dargestellt. Für die relevante Teilpopulation sind im Dossier des pU keine Daten zum Endpunkt Exazerbationen (moderat und schwer) enthalten. Im Studienbericht sind Ergebnisse lediglich für die deutsche Gesamtpopulation zu 12 Wochen berichtet.

- COPD-Symptome (Notfallmedikation): nicht eingeschlossen

Der pU erhebt den Einsatz von kurz wirksamen Bronchodilatoren als Notfallmedikation über 2 Operationalisierungen:

- Notfallmedikation: Inhalation pro Studientag,
- Studientage ohne Notfallmedikation.

Der pU beschreibt, dass der Verbrauch von Notfallmedikation als patientenberichteter Spiegel der aktuellen COPD-Symptomatik dienen und als Maß der Symptombelastung angesehen werden könne. Die Erfassung und Auswertung ergänze darüber hinaus validierte Fragebögen um eine kontinuierliche Komponente.

Aus der oben genannten Beschreibung wird deutlich, dass der pU den Einschluss des Endpunkts Notfallmedikation mit Surrogateigenschaften für patientenrelevante Endpunkte begründet. Surrogate werden im Rahmen der Nutzenbewertung nur dann in Betracht gezogen, wenn sie zuvor anhand geeigneter statistischer Methoden innerhalb einer hinreichend eingegrenzten Patientenpopulation und innerhalb von vergleichbaren Interventionen validiert wurden [5]. Der pU legt allerdings keine Validierung für den Endpunkt Notfallmedikation als Surrogat für die COPD-Symptomatik vor. Dem Einschluss des Endpunkts Notfallmedikation wurde nicht gefolgt. Darüber hinaus erhebt der pU den patientenrelevanten Endpunkt Symptomatik direkt bereits über die validierten Messinstrumente TDI und CAT.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ): eingeschlossen

Der SGRQ ist ein Selbsterhebungsinstrument der Lebensqualität von Patienten mit Atemwegserkrankungen. Erfasst werden in 3 Subskalen die Häufigkeit und Ausprägung von Symptomen, die Beeinträchtigung bei (Alltags-)Aktivitäten und die empfundene Belastung durch Krankheitsaspekte wie Symptomatik und psychosoziale Probleme. Anhand dieser Subskalen wird ein gewichteter Gesamtwert (Total Score) ermittelt. Höhere Werte des Scores zeigen eine höhere Beeinträchtigung an.

Der pU stellt in Modul 4 A eine Responderanalyse des SGQR (Beobachtungszeitraum: 1 Monat) dar. Als Responsekriterium zieht er dabei eine Verringerung des Gesamtwerts um mindestens 4 Punkte heran. Dem Vorgehen des pU wurde gefolgt, da es sich bei dem von ihm gewählten Responsekriterium um einen validierten Wert handelt [13].

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UE: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

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

- Gesamtrate SUE: eingeschlossen

Der pU operationalisiert SUE als nicht tödliche schwerwiegende Ereignisse. Sobald sie das Kriterium eines SUE erreichten, wurden COPD-Exazerbationen in der Studie 201316 zusätzlich auch als solches erfasst. Somit flossen diese Ereignisse mehrfach in die Auswertungen des pU ein. Im Gegensatz zum Vorgehen des pU wurden COPD-Exazerbationen daher nicht in der Auswertung der SUE berücksichtigt.

- Abbruch wegen UE: eingeschlossen

In der Studie 201316 konnten COPD-Exazerbationen unter dem Endpunkt Exazerbationen sowie bei Erreichen der entsprechenden Kriterien zusätzlich auch als SUE erfasst werden. Im Gegensatz zum Vorgehen des pU wurden COPD-Exazerbationen in der Auswertung der Abbrüche wegen UE nicht berücksichtigt.

- spezifische UE: nicht eingeschlossen

Der pU führt UE von besonderem Interesse auf, die in der Studie 201316 als „adverse events of special interest“ definiert wurden: UE aus den Gruppen kardiovaskuläre Ereignisse, Pneumonie sowie Infektion der unteren Atemwege (ohne Pneumonie). Die Auswahl spezifischer UE für die Nutzenbewertung sollte zum einen anhand der in der relevanten Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen und unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz erfolgen. Zum anderen sollten auch spezifische UE ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind. Da der pU in seinem Dossier keine detaillierten Auswertungen zu den Endpunkten zu Nebenwirkungen für die relevante Teilpopulation vorlegt, konnten keine spezifischen UE ausgewählt und auch nicht abschließend beurteilt werden, ob die Auswahl des pU zu UE von besonderem Interesse angemessen ist.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Der pU hat für die relevante Teilpopulation Subgruppenanalysen für folgende Merkmale durchgeführt:

- Alter (≤ 65 ; > 65)
- Geschlecht
- COPD-Schweregrad ($\text{GOLD} \leq \text{II}$; $\text{GOLD} \geq \text{III}$)

Er gibt an, dass er auf die Durchführung einer Subgruppenanalyse für das Merkmal Region verzichtet habe, weil alle Patienten der Teilpopulation in Deutschland eingeschlossen wurden. Darüber hinaus beschreibt er, dass der Endpunkt TDI-Responder für den Zeitpunkt 24 Wochen nicht mehr erhoben wurde und er somit keine Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt durchführen konnte.

Der pU bezieht sich bei der Beschreibung der dargestellten Subgruppenanalysen auf den statistischen Analyseplan der Studie 201316 für die dossierspezifischen Auswertungen [14]. In diesem Dokument sind allerdings zusätzlich zu den vom pU in Modul 4 A genannten Subgruppenanalysen solche zu den Merkmalen Exazerbationshistorie (0; 1; ≥ 2), ICS-Gebrauch sowie zu einer Kombination aus COPD-Schweregrad, ICS Gebrauch und Exazerbationshistorie für das Dossier geplant. Für die relevante Teilpopulation (Patienten ohne ICS) sind die Merkmale ICS-Gebrauch sowie die Kombination aus COPD-Schweregrad, ICS Gebrauch und Exazerbationshistorie nicht relevant. Es bleibt allerdings unklar, warum der pU keine Daten zum Merkmal Exazerbationshistorie darstellt, vor allem, weil die Exazerbationshistorie eines Patienten als prognostischer Faktor eingeschätzt wird [15].

Für die Studie 201316 waren a priori keine Subgruppenanalysen geplant. Dennoch wurden die dargestellten Analysen in die Nutzenbewertung einbezogen. Die Altersgrenze von 65 Jahren stellt eine häufig verwendete Grenze dar. Die Kategorien beim Merkmal COPD-Schweregrad gibt der pU mit $\text{GOLD} \leq \text{II}$ und $\text{GOLD} \geq \text{III}$ an. Da keine Patienten mit einem COPD-Schweregrad von I oder IV in die relevante Teilpopulation eingeschlossen wurden, erfolgte eine Analyse somit getrennt für die beiden eingeschlossenen COPD-Schweregrade II und III.

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

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Umeclidinium herangezogen.

2.6.2.6 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 herangezogen.

2.6.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Umeclidinium herangezogen.

2.6.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.6.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Der pU schätzt die Aussagekraft der vorgelegten RCT 201316 als sehr hoch ein. Er begründet seine Einschätzung mit der Population, Fallzahl, Studiendauer, Art der Intervention, der Wahl der Endpunkte, der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungsalltag sowie dem durchgängig niedrigen Verzerrungspotenzial der Ergebnisse.

Die Nutzenbewertung für die Fragestellung 1 (Erwachsene mit COPD-Schweregrad II und Erwachsene mit COPD-Schweregrad $\geq$ III mit < 2 Exazerbationen pro Jahr) wurde anhand einer Teilpopulation der Studie 201316 durchgeführt. Darin sind lediglich etwa 8 % der Patienten der gesamten Studienpopulation enthalten, alle wurden in deutschen Studienzentren eingeschlossen. Das Verzerrungspotenzial wurde entgegen der Einschätzung des pU für einige Endpunkte als hoch bewertet (siehe Abschnitt 2.3.2.2). Da nur eine Studie vorliegt, hätten aus den vom pU vorgelegten Daten maximal Hinweise, z. B. auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden können.

Die Fragestellung 2 hat der pU im Dossier nicht betrachtet.

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

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

Der pU beansprucht für Patienten mit einem COPD-Schweregrad II und Patienten mit einem COPD-Schweregrad $\geq$ III und < 2 Exazerbationen pro Jahr (Fragestellung 1) aus den von ihm dargestellten Ergebnissen für Umeclidinium gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tiotropium einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen. Er begründet dies mit dem statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Umeclidinium beim Endpunkt COPD-Symptomatik (CAT-Responder) zum Zeitpunkt 12 Wochen in der Population aller Patienten ohne Dauermedikation mit ICS. Darüber hinaus beschreibt der pU, dass die 24-Wochen Daten der deutschen Patienten die Ergebnisse der 12-Wochen Daten aller Patienten bestätigten. Für die Fragestellung 2 beschreibt er, dass der Zusatznutzen nicht beurteilbar sei, da keine bzw. kaum Studiendaten erhoben worden seien. Für Patienten mit einem COPD-Schweregrad I habe er keine Nutzenbewertung durchgeführt, da der G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie vorgegeben habe.

Der vom pU beanspruchte Zusatznutzen entspricht nicht der Einschätzung der vorliegenden Nutzenbewertung. Abweichend vom pU basiert die Nutzenbewertung nur auf Ergebnissen mit der Mindeststudiendauer von 24 Wochen. Diese Studiendauer wurde nur für die Teilpopulation der Patienten, die in deutschen Zentren behandelt wurden, realisiert. Die Bewertung des Zusatznutzens von Umeclidinium im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in Abschnitt 2.5 dargestellt.

2.6.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.6.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Umeclidinium eingesetzt.

2.6.2.9.2 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 herangezogen.

2.6.2.9.3 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. Der pU legt im Dossier vielmehr selbst Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten vor.

2.6.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Eine Kommentierung der Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte findet sich in Abschnitt 2.6.2.4.3 der vorliegenden Bewertung.

3 Kosten der Therapie

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

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers. Weitere Angaben des pU finden sich im Zusatzdokument zur Nachforderung fehlender Unterlagen / Angaben.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung COPD stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Umeclidinium wird angewendet zur bronchialerweiternden Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit COPD [6]. In der Fachinformation findet sich keine Einschränkung auf einzelne COPD-Schweregrade. Da die letztgültige Version der NVL COPD [7] empfiehlt, nur bei Patienten mit COPD der Schweregrade II bis IV langwirksame Bronchodilatoren dauerhaft einzusetzen, umfasst die Zielpopulation lediglich erwachsene Patienten mit COPD der Schweregrade II bis IV. Für die Patienten mit leichter COPD (Schweregrad I) bestimmt der G-BA zudem keine zweckmäßige Vergleichstherapie. Das Vorgehen des pU Patienten mit COPD-Schweregrad I nicht zu berücksichtigen, ist damit nachvollziehbar. Der G-BA legt für die medikamentöse Dauertherapie ab Schweregrad II langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA) oder langwirksame Anticholinergika (LAMA) (Tiotropium) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen als zweckmäßige Vergleichstherapie fest. Bei COPD-Schweregrad $\geq$ III mit $\geq$ 2 Exazerbationen pro Jahr sollten zusätzlich ICS eingesetzt werden. Weitere Informationen bezüglich der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und der sich daraus ergebenden Fragestellung finden sich in Abschnitt 2.2.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt an, dass Umeclidinium nur einmal täglich inhaliert werden muss und sich der Ellipta Inhalator durch eine einfache und intuitive Bedienung auszeichnet. Nach seiner Aussage erleichtere dies den Patienten die inhalative Dauertherapie.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Die Ermittlung der GKV-Patienten in der Zielpopulation des pU erfolgt in mehreren Schritten.

Berechnung der Untergrenze der Spanne der Zielpopulation

Der deutsche Teil der Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD)-Studie stellt die Grundlage für die Hochrechnung des pU dar [16]. Im Jahr 2005 wurde in dieser Studie im Raum Hannover eine Stichprobe von 683 Probanden im Alter von $\geq$ 40 Jahren unter anderem mittels Spirometrie untersucht. Die Studie ergab eine Prävalenz für COPD der Schweregrade I bis IV von 13,2 %. Davon entfallen 5,0 % auf Patienten mit COPD-Schweregrad II und 0,8 % auf Patienten mit den COPD-Schweregraden III bis IV.

Als Basis für die Berechnung der Zielpopulation verwendet der pU Bevölkerungsdaten des Statistischen Bundesamts aus dem Jahr 2013 [17]. Im ersten Schritt multipliziert der pU die stadienspezifische Prävalenz aus der BOLD-Studie mit der Anzahl der Bevölkerung in der Altersgruppe ≥ 40 Jahre (46 704 306). Laut pU ergeben sich 2 335 216 Patienten mit COPD-Schweregrad II sowie 373 635 Patienten mit COPD-Schweregrad III und IV.

Diese Zahlen sind nach Ansicht des pU als Untergrenze anzusehen, da die Berechnung auf der Prävalenz des Jahres 2005 basiert und keine Patienten in der Altersgruppe < 40 Jahren berücksichtigt wurden. Um dieser Unsicherheit zu begegnen berechnet der pU eine Obergrenze unter Berücksichtigung weiterer Annahmen, die im Folgenden näher beschrieben sind.

Berechnung der Obergrenze der Spanne der Zielpopulation

Zur Festlegung der Obergrenze ermittelt der pU in den nächsten Schritten zusätzlich folgende Werte:

- Anstieg der COPD-Prävalenz seit dem Jahr 2005 in der Altersgruppe ≥ 40 Jahre.
- Erwachsene COPD-Patienten in der Altersgruppe < 40 Jahren.

Zur Abschätzung des Anstiegs der Prävalenz seit dem Jahr 2005 konnte der pU keine Publikationen mit deutschen Daten identifizieren. Basierend auf der Annahme in der NVL, dass die COPD-Prävalenz ab dem 40. Lebensjahr steigt [7], geht der pU aufgrund der steigenden Lebenserwartung in der Bevölkerung von einer generellen Zunahme der COPD-Prävalenz seit 2005 aus. Der pU entnimmt der Publikation von Pritzkeleit et al. (2010) [18], die sich auf eine Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamts aus dem Jahr 2009 und auf die erwähnte BOLD-Studie stützt, die prozentuale Veränderung der rohen Erkrankungsrate von COPD um 13,8 % im Jahr 2020 im Vergleich zum Jahr 2010. Die Schätzung der langfristigen Veränderungsrate zur COPD beruht auf soziodemographischen Annahmen einer konstant verlaufenden Geburtenrate, einem leicht ansteigenden positiven Wanderungssaldo und einer moderat verlaufenden Steigerung der Lebenserwartung. Der pU interpretiert die Ergebnisse dieser Schätzung im Sinne eines gleichmäßig verlaufenden jährlichen Anstiegs der COPD-Prävalenz um 1,38 % pro Jahr. Der pU gibt an, dass diese Annahme sehr unsicher ist. Auf Basis dieses jährlichen Anstiegs der COPD-Prävalenz um 1,38 % berechnet der pU für 11 Jahre (2005 bis 2016) eine absolute Zahl von rund 411 204 zusätzlichen Patienten für die deutsche Wohnbevölkerung.

Die Gesamtzahl COPD-Patienten mit Schweregraden II bis IV in der Altersgruppe ≥ 40 Jahren steigt nach den Ausführungen des pU dementsprechend auf rund 3 120 054 im Jahr 2016 an.

Im nächsten Schritt leitet der pU die Zahl der erwachsenen COPD-Patienten in der Altersgruppe < 40 Jahre her. In einer Metanalyse von Halbert et al. (2006) [19], wird auf Basis internationaler Publikationen zur Prävalenz der COPD eine gewichtete Prävalenz von

3,1 % (COPD-Schweregrade I bis IV) in der Altersgruppe < 40 Jahre berichtet. Zusätzlich zieht der pU noch eine internationale Studie aus den Jahren 1991 und 1993 heran, an der auch 1983 Personen im Alter von 20 bis 44 Jahren aus der Region Hamburg und Erfurt teilgenommen haben [20]. De Marco et al. (2004) berichten auf der Grundlage klinischer und spirometrischer Untersuchungen eine COPD-Prävalenz im Alter von 20 bis 44 Jahren für Deutschland von 3,7 % für die Schweregrade I bis III (COPD-Schweregrad I: 2,4 %; COPD-Schweregrad II bis III: 1,3 %). Kein Patient konnte mit einem COPD-Schweregrad IV ermittelt werden. Der pU nimmt an, dass sich die Verteilung der Prävalenz auf die COPD-Schweregrade II bis III für Halbert et al. analog zu der Verteilung bei de Marco et al. verhält. 21 019 673 Personen befinden sich laut Statistischem Bundesamt im Jahr 2013 in der Altersgruppe < 40. Somit ergeben sich für diese Altersgruppe laut pU 228 945 COPD-Patienten mit Schweregrad II bis III wenn man die Prävalenzangabe von Halbert et al. heranzieht und 273 256 COPD-Patienten mit Schweregrad II bis III, wenn man die stadienspezifische Prävalenzangabe von de Marco et al. heranzieht. Zur Ermittlung der Obergrenze zieht der pU den höheren Wert heran (273 256).

Die ermittelten Fallzahlen für beide Altersgruppen sowie die Zahl der Patienten, die sich durch die angenommene Prävalenzsteigerung ergeben, werden im nächsten Schritt zur Ermittlung der Obergrenze der Spanne der Zielpopulation addiert. Demnach ergeben sich 3 393 309 COPD-Patienten der Schweregrade II bis IV als Obergrenze.

Anzahl der COPD-Patienten getrennt nach COPD-Schweregrad

In beiden dargestellten Altersgruppen finden sich zusammengefasste COPD-Schweregrade, für die Angaben zum Anteil in den einzelnen Stufen benötigt werden. Um die erwarteten Stadienanteile zu identifizieren, wurde ergänzend eine Prävalenzschätzung für die Niederlande auf Basis allgemeinärztlicher Behandlungsdaten von Hoogendoorn et al. (2006) herangezogen [21]. Der Anteil der Patienten mit COPD-Schweregrad III an der Gruppe der Patienten mit COPD-Schweregraden III und IV beträgt in dieser Publikation 89 %, der Anteil der Patienten mit COPD-Schweregrad IV 11 %. Übertragen auf die 373 635 Patienten $\geq$ 40 Jahre mit COPD-Schweregraden III und IV berechnet der pU 332 535 Patienten mit COPD-Schweregrad III sowie 41 100 Patienten mit COPD-Schweregrad IV. Dieses Verfahren wendet er auch auf zusätzlichen Patienten aufgrund des angenommenen jährlichen Anstiegs der COPD-Prävalenz seit 2005 um 1,38 % an (50 479 Patienten mit COPD-Schweregrad III sowie 6 239 Patienten mit COPD-Schweregrad IV).

Ausgehend von der im Rahmen der BOLD-Studie ermittelten Prävalenz von 0,8 % für die Stufen III und IV, ergibt sich mittels Anteilsverteilung nach Hoogendoorn et al. eine Prävalenz von 0,7 % für COPD-Schweregrad III und 0,1 % für COPD-Schweregrad IV. Die Prävalenz für Schweregrad II entnimmt der pU wieder der BOLD-Studie (5 %). Somit beträgt der Anteil der Patienten mit COPD-Schweregrad II an der Gruppe der Patienten mit COPD-Schweregrade II und III 87,72 %, der Anteil der Patienten mit COPD-Schweregrad III folglich 12,28 %. Übertragen auf die 273 256 Patienten in der Altersgruppe < 40 Jahre mit COPD-Schweregraden II und III berechnet der pU 239 699 Patienten mit COPD-Schweregrad

II sowie 34 133 Patienten mit COPD-Schweregrad III. An dieser Stelle ist dem pU vermutlich ein Rechenfehler unterlaufen, eine Nachberechnung ergibt statt 34 133 Patienten rund 33 556 Patienten mit COPD-Schweregrad III. Dies führt zu Folgefehlern in allen Berechnungen zur Obergrenze bezogen auf die Zahl der COPD-Patienten mit Schweregrad III.

Berechnung des Anteils der GKV-Versicherten

Im letzten Schritt berechnet der pU den Anteil der GKV-Versicherten an der zuvor ermittelten Ober- und Untergrenze der COPD-Patienten für Deutschland mittels eines GKV-Versichertenanteils von 86,7 % [22,23].

Zusammenfassend gibt der pU 2 348 573 bis 2 941 999 erwachsene GKV-Patienten in der Zielpopulation mit den COPD-Schweregraden II bis IV an.

Berechnung der Teilpopulation von Patienten mit COPD-Schweregrad $\geq$ III mit $\geq$ 2 Exazerbationen pro Jahr

Um die Patientenzahlen nach Anzahl der Exazerbationen ausweisen zu können, unterteilt der pU die Patienten mit COPD-Schweregraden III und IV nach diesem Kriterium. Hierzu setzt er die Anzahl der Patienten mit $\geq$ 2 Exazerbationen pro Jahr mit dem Anteil der Patienten mit ICS-Behandlung in den COPD-Schweregraden III und IV gleich. Aus den Ergebnissen des Disease-Management-Programms COPD in der Region Nordrhein entnimmt der pU, dass in COPD-Schweregrad III 55,4 % und in COPD-Schweregrad IV 63,8 % der Patienten eine ICS-Behandlung erhalten [24]. Damit ergeben sich folgende Angaben des pU für erwachsene COPD-Patienten in der GKV (Tabelle 16). Der pU weist in allen Berechnungsschritten auf die Unsicherheit hin.

Tabelle 16: Angabe des pU zur Anzahl der erwachsenen GKV-Patienten mit COPD-Schweregraden II bis IV

COPD-Schweregrad	Anzahl GKV-Patienten
Schweregrad II	2 024 632 bis 2 539 789
Schweregrad III mit < 2 Exazerbationen	128 586 bis 161 304
Schweregrad IV mit < 2 Exazerbationen	12 900 bis 13 879
Schweregrad $\geq$ III mit $\geq$ 2 Exazerbationen	182 457 bis 226 549
COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bewertung des Vorgehens des pU

Die verwendeten Prävalenzdaten sind mit großer Unsicherheit behaftet. Die Angaben zur Prävalenz bei Personen in der Altersgruppe $\geq$ 40 Jahren, die anhand des deutschen Teils der BOLD-Studie ermittelt wurden, stammen aus einer kleinen und regional begrenzten Stichprobe (683 Probanden aus dem Raum Hannover) aus dem Jahr 2005 [16].

Die vom pU getroffene Annahme eines jährlichen Anstiegs der COPD-Prävalenz um 1,38 % für die Altersgruppe ≥ 40 Jahren ist nicht nachvollziehbar. Pritzkeleit et al. (2010) [18] projizieren für 5 Lungenerkrankungen, darunter COPD, die jetzigen Morbiditätsverhältnisse auf zukünftige Bevölkerungszahlen bis in das Jahr 2060, um den Einfluss der demografischen Entwicklung auf zukünftige Erkrankungszahlen abzubilden. Datenbasis sind eine nicht mehr ganz aktuelle Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamts sowie für die Erkrankung COPD die bekannten Prävalenzraten des deutschen Teils der BOLD-Studie aus dem Jahr 2005 [16]. Die Hochrechnung der Patientengruppe basiert laut Pritzkeleit et al. lediglich auf der erwarteten demografischen Entwicklung, die gekennzeichnet ist durch eine konstant niedrige Geburtenrate (1,4 Kinder / Frau), einen jährlich leicht ansteigenden Wanderungssaldo im Umfang von ca. 100 000 Personen sowie eine moderat steigende Lebenserwartung. Die allein auf soziodemografische Effekte gestützte Hochrechnung ist daher vermutlich nicht geeignet, künftige Änderungen der Patientenzahlen vorauszusagen. Überdies werden mögliche Veränderungen der Risikofaktoren für eine COPD-Erkrankung (Rauchverhalten, Staubbelastung und mögliche toxische Einflüsse am Arbeitsplatz) nicht berücksichtigt [18].

In der verwendeten Quelle für die Ermittlung der Prävalenz bei Personen in der Altersgruppe < 40 Jahren wurde für Deutschland eine Stichprobe aus Hamburg und Erfurt aus den Jahren 1991 bis 1993 herangezogen mit einer Fallzahl von 1983 aus den beiden genannten Regionen [20]. Es ist unklar, ob diese regionalen Prävalenzdaten aus dem frühen Zeitraum auf die gesamte deutsche GKV-Population im Jahr 2016 übertragbar sind.

Die obere Grenze der Spanne für die Zahl der GKV-Patienten mit Schweregrad IV mit < 2 Exazerbationen ist falsch berechnet. Mittels Nachberechnung ergeben sich 14 858 GKV-Patienten (pU: 13 879) mit Schweregrad IV mit < 2 Exazerbationen.

Das Vorgehen des pU zur Ausweisung der Patientenzahlen nach Anzahl der Exazerbationen auf Basis von Daten zum DMP Nordrhein im Jahr 2009 / 2010 ist mit hoher Unsicherheit behaftet [24]. Die Annahme, dass alle COPD-Patienten mit Schweregrad III oder IV, die gemäß der DMP-Dokumentation ICS erhalten, mindestens 2 Exazerbationen pro Jahr erleiden werden ist nach wie vor nicht validiert.

Die Anzahl der erwachsenen GKV-Patienten mit COPD-Schweregrad $\geq III$ und mit ≥ 2 Exazerbationen stellt der pU ausschließlich im Zusatzdokument zur Nachforderung fehlender Unterlagen / Angaben dar.

Insgesamt ist nahezu jede einzelne Herleitung der Fallzahlen nachvollziehbar. Jedoch entsteht durch die Verknüpfung von repräsentativen und Studiendaten eine Unsicherheit. Insgesamt bewegen sich die einzelnen Prävalenzangaben des pU auch im Vergleich zu anderen Dossierbewertungen mit der Indikation COPD unter Berücksichtigung der aufgeführten Kritikpunkte in einem plausiblen Bereich.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU geht von einem weltweiten Anstieg der Prävalenz, Morbidität und Mortalität der COPD in den nächsten Jahren aus. Auf Basis der Publikation von Pritzke et al. [18] berechnet der pU für die Zielpopulation unter der Bedingung konstanter Prävalenzraten eine Zunahme der absoluten Fallzahlen um 1,38 % jährlich. Diese Annahme ist mit Unsicherheit behaftet, da sie ausschließlich auf Änderungen in der Bevölkerungsstruktur basiert. Jedoch könnte beispielsweise die Veränderung des Rauchverhaltens der nachrückenden Kohorten auch zu einem Rückgang der Prävalenz und Inzidenz der COPD 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 geringen Zusatznutzen für Erwachsene mit COPD-Schweregrad II und Erwachsene mit COPD-Schweregrad $\geq$ III mit < 2 Exazerbationen pro Jahr (Fragestellung 1).

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

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers, die Kosten für eine Therapie mit ICS im Zusatzdokument zur Nachforderung fehlender Unterlagen / Angaben.

Für die Patienten mit leichter COPD (Schweregrad I) bestimmt der G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie. Für Patienten mit COPD-Schweregrad I werden daher keine Kosten angegeben.

Für Patienten mit COPD ab dem Schweregrad II legt der G-BA für die medikamentöse Dauertherapie langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA) oder langwirksame Anticholinergika (LAMA) (Tiotropium) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen als zweckmäßige Vergleichstherapie fest. Der pU stellt im Dossier Kosten für die Wirkstoffe Formoterol, Salmeterol (LABA) sowie für Tiotropium (LAMA) dar. Für andere Wirkstoffe der Wirkstoffgruppe LABA, z. B. Olodaterol oder Indacaterol, werden keine Kosten vom pU berechnet.

Bei COPD-Schweregrad $\geq$ III mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr sollen laut Vorgaben des G-BA zusätzlich ICS eingesetzt werden. Der pU stellt diese Kosten zunächst im Dossier nicht dar, liefert sie aber im Zusatzdokument zur Nachforderung fehlender Unterlagen / Angaben für die Wirkstoffe Budesonid, Fluticason und Beclometason nach.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar, plausibel und entsprechen den Fachinformationen [6,25-31]. Der pU geht für alle Wirkstoffe von einer kontinuierlichen Therapie aus.

3.2.2 Verbrauch

Den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient gibt der pU basierend auf den Fachinformationen für Umeclidinium, Formoterol, Tiotropium, Salmeterol und Fluticason korrekt an [6,25-28].

Für Salmeterol liegt die Dosierung gemäß Fachinformation bei 2-mal täglich 50 µg. Diese Dosierung kann mit Darreichungsformen der Wirkstärke 25 µg sowie 50 µg erfolgen. Der pU stellt beide Formen dar und wählt für die Berechnung der Jahrestherapiekosten die wirtschaftlichste Form (Diskus, 50 µg).

Die Angaben des pU zu Beclometason basieren auf einer kontinuierlichen Behandlung von 200 µg, 2-mal täglich. Laut Fachinformation ergibt sich eine Dosierungsspanne von 400 µg bis 800 µg täglich, sowie eine Maximaldosis von 2000 µg [30], beides wird vom pU nicht berücksichtigt.

Entsprechend der minimal bzw. maximal vorgesehenen Dosis laut Fachinformation liegt der Verbrauch für Budesonid bei 200 µg bis 1600 µg täglich [29,31]. Der pU setzt bei seinen Berechnungen der Jahrestherapiekosten eine Dosierungsspanne von 400 µg bis 800 µg täglich an.

3.2.3 Kosten

Der pU entnimmt die Preise für Umeclidinium, Salmeterol, Tiotropium und Formoterol der Lauer-Taxe mit Stand vom 01.11.2015, für Beclometason, Budesonid und Fluticason mit Stand vom 15.02.2016. Die Kosten werden vom pU korrekt dargestellt. Bei Arzneimitteln in einer Festbetragsgruppe wurde der theoretische Herstellerrabatt korrekt berücksichtigt.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt korrekt an, dass gemäß der Fachinformationen von Umeclidinium [6] und den zweckmäßigen Vergleichstherapien [25-27] sowie für ICS [28-31] keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig sind.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU berechnet für Umeclidinium Jahrestherapiekosten in Höhe von 574,92 €. Diese Berechnung sowie die Angaben zu den Jahrestherapiekosten für Formoterol, Salmeterol und Tiotropium sind plausibel.

Für Beclometason gibt der pU Jahrestherapiekosten in Höhe von 108,47 € an, für Budesonid in Höhe von 70,08 € bis 112,32 €. Eine Neuberechnung ergibt folgende Jahrestherapiekosten pro Patient:

- Beclometason² 108,48 € bis 216,96 €
- Budesonid³ 37,36 € bis 224,66 €

Die Jahrestherapiekosten für alle angegebenen Wirkstoffe entsprechen den Arzneimittelpreisen.

Tabelle 19 stellt die errechneten Jahrestherapiekosten den Angaben des pU gegenüber. Dabei wird aus der Wirkstoffauswahl des pU nur die wirtschaftlichste Variante berücksichtigt.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass aufgrund der vielfältigen Therapiealternativen keine Aussage zum Versorgungsanteil möglich ist.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die vom pU definierte Zielpopulation basiert auf den Empfehlungen der letztgültigen Version der NVL COPD zur Therapie mit langwirksamen Bronchodilatoren, d. h. Patienten der COPD-Schweregrade II bis IV. Dieses Vorgehen ist nachvollziehbar. Die vom pU getroffene Annahme eines jährlichen Anstiegs der COPD-Prävalenz um 1,38 % für die Altersgruppe ≥ 40 Jahren ist auf Basis der Publikation [18] nicht nachvollziehbar. Die Schätzung der Größe der GKV-Zielpopulation weist aufgrund der heterogenen Qualität der im Dossier verwendeten (versorgungs-) epidemiologischen Daten an verschiedenen Stellen Unsicherheit auf, auf die der pU auch hinweist.

Insgesamt ähneln die Schätzungen des pU zur Prävalenz der COPD denen aus anderen Dossierbewertungen mit der Indikation COPD unter Berücksichtigung der aufgeführten Kritikpunkte.

Der pU gibt die Kosten für Umeclidinium und für Wirkstoffe aller genannten zweckmäßigen Vergleichstherapien sowie für ICS an. Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patient sind für Umeclidinium, Salmeterol, Formoterol, Tiotropium sowie Fluticason korrekt. Für Beclometason und Budesonid ergeben sich Abweichungen im Verbrauch.

² Berechnung auf Basis der Dosierungsspanne von 400 µg bis 800 µg täglich. Die Maximaldosis von 2000 µg wird nicht berücksichtigt [30].

³ Berechnung auf Basis der Dosierungsspanne von 200 µg bis 1600 µg täglich [29,31].

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 17 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 17: Umeclidinium – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit COPD ab einem mittleren Schweregrad (50 % $\leq$ FEV ₁ < 80 % Soll) ^b	LABA und / oder LAMA (Tiotropiumbromid)	Zusatznutzen nicht belegt
Erwachsene Patienten mit COPD mit darüber hinausgehenden Schweregraden (30 % $\leq$ FEV ₁ < 50 % Soll bzw. FEV ₁ < 30 % Soll oder respiratorische Insuffizienz) mit $\geq$ 2 Exazerbationen pro Jahr ^c	LABA und / oder LAMA (Tiotropiumbromid) und zusätzlich ICS ^d	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: Zur besseren Verständlichkeit wird im Bericht die Bezeichnung „Erwachsene mit COPD-Schweregrad II und Erwachsene mit COPD-Schweregrad $\geq$ III mit < 2 Exazerbationen pro Jahr“ verwendet. c: Zur besseren Verständlichkeit wird im Bericht die Bezeichnung „Erwachsene mit COPD-Schweregrad $\geq$ III mit $\geq$ 2 Exazerbationen pro Jahr“ verwendet. d: Der pU bearbeitet Fragestellung 2 nicht, da in der verfügbaren Studie keine ausreichende Zahl von Patienten mit dem entsprechenden Schweregrad beobachtet wurde. Deshalb wählt der pU für die Fragestellung 2 keine zweckmäßige Vergleichstherapie aus. COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; FEV₁: expiratorische Einsekundenkapazität; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICS: inhalative Kortikosteroide; 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.

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

Tabelle 18: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^a	Kommentar
Umeclidinium	Erwachsene mit COPD ab einem mittleren Schweregrad ($50 \% \leq FEV_1 < 80 \%$ Soll) ^b	2 166 117– 2 714 971	Die vom pU ermittelte Spanne der Zielpopulation der COPD-Patienten ist mit Unsicherheit behaftet.
	Erwachsene mit COPD mit darüber hinausgehenden Schweregraden ($30 \% \leq FEV_1 < 50 \%$ Soll bzw. $FEV_1 < 30 \%$ Soll oder respiratorische Insuffizienz) mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr ^c	182 457– 226 549	Insgesamt ähneln die Schätzungen des pU zur Prävalenz der COPD denen aus anderen Dossierbewertungen mit der Indikation COPD unter Berücksichtigung der aufgeführten Kritikpunkte.
a: Angabe des pU b: Zur besseren Verständlichkeit wird im Bericht die Bezeichnung „Erwachsene mit COPD-Schweregrad II und Erwachsene mit COPD-Schweregrad $\geq$ III mit < 2 Exazerbationen pro Jahr“ verwendet. c: Zur besseren Verständlichkeit wird im Bericht die Bezeichnung „Erwachsene mit COPD-Schweregraden $\geq$ III mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr“ verwendet. COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; FEV₁: expiratorische Einsekundenkapazität; G-BA: gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 19: 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 € ^a	Kommentar
Umeclidinium	Erwachsene Patienten mit COPD ab einem mittleren Schweregrad ($50 \% \leq \text{FEV}_1 < 80 \% \text{ Soll}$) ^b	574,92	Die Jahrestherapiekosten pro Patient für Umeclidinium sind plausibel.
Umeclidinium + ICS ^c	Erwachsene Patienten mit COPD mit darüber hinausgehenden Schweregraden ($30 \% \leq \text{FEV}_1 < 50 \% \text{ Soll}$ bzw. $\text{FEV}_1 < 30 \% \text{ Soll}$ oder respiratorische Insuffizienz) mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr ^d	574,92 + 70,08 bis 112,32	Die Jahrestherapiekosten pro Patient für Budesonid belaufen sich nach eigenen Berechnungen auf 37,36 € bis 224,66 €.
LABA und / oder LAMA (Tiotropium) ^e	Erwachsene Patienten mit COPD ab einem mittleren Schweregrad ($50 \% \leq \text{FEV}_1 < 80 \% \text{ Soll}$) ^b	318,20	Die Jahrestherapiekosten pro Patient für Formoterol sind korrekt.
LABA und / oder LAMA (Tiotropium) ^e + ICS ^c	Erwachsene Patienten mit COPD mit darüber hinausgehenden Schweregraden ($30 \% \leq \text{FEV}_1 < 50 \% \text{ Soll}$ bzw. $\text{FEV}_1 < 30 \% \text{ Soll}$ oder respiratorische Insuffizienz) mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr ^d	318,20 + 70,08 bis 112,32	Die Jahrestherapiekosten pro Patient für Budesonid belaufen sich nach eigenen Berechnungen auf 37,36 € bis 224,66 €.
a: Angabe des pU, Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten b: Zur besseren Verständlichkeit wird im Bericht die Bezeichnung „Erwachsene mit COPD-Schweregrad II und Erwachsene mit COPD-Schweregrad $\geq$ III mit < 2 Exazerbationen pro Jahr“ verwendet. c: für ICS wird beispielhaft Budesonid dargestellt d: Zur besseren Verständlichkeit wird im Bericht die Bezeichnung „Erwachsene mit COPD-Schweregraden $\geq$ III mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr“ verwendet e: für die zweckmäßige Vergleichstherapie wird beispielhaft Formoterol dargestellt COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; FEV₁: expiratorische Einsekundenkapazität; ICS: inhalative Kortikosteroide; LABA: langwirksame Beta-2-Sympathomimetika; LAMA: langwirksame Anticholinergika; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.5 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.

„Incruse® ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt und stellt somit eine Dauertherapie dar. Die empfohlene Dosis ist eine Inhalation mit Umeclidinium (55 Mikrogramm entsprechend 65 Mikrogramm Umeclidiniumbromid)

einmal täglich. Die Verabreichung 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, der Gegenanzeigen, Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen, Informationen zu Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen, Informationen zur Überdosierung sowie der besonderen Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung, Beseitigung und sonstiger Hinweise zur Handhabung. Alle Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind in diesen Abschnitten der Fach- und Gebrauchsinformation von Incruse® beschrieben.

Aus der Fach- und Gebrauchsinformation ergeben sich für Umeclidinium keine besonderen Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen sowie des Weiteren medizinischen Personals und die Infrastruktur. Darüber hinaus ergeben sich keine besonderen Anforderungen für die qualitätsgesicherte Anwendung in Bezug auf kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen.

Zu den Bedingungen für das Inverkehrbringen legt der Anhang II B (Bedingungen oder Einschränkungen für die Angabe und den Gebrauch) der Produktinformation fest, dass Incruse® der Verschreibungspflicht unterliegt. Der Anhang II C (Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) der Produktinformation beschreibt den Rhythmus zur Vorlage der regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichte für Incruse®.

Im Anhang II D (Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels) der Produktinformation ist neben den Routine-Angaben zur Einreichung des Risikomanagement-Plans die Verpflichtung zur Durchführung einer Post-Authorisation Safety Study (PASS) beschrieben. Es sind keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung im Anhang II D vorgesehen.

Die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung umfassen die Aufnahme von Informationen in verschiedene Abschnitte in den Produktinformationstexten, um Ärzte, medizinisches Fachpersonal und Patienten adäquat zu informieren. Unter Abschnitt 3.4.4. werden die einzelnen identifizierten Risiken aufgeführt und angegeben, wie sie in der Fachinformation für Incruse® und entsprechend in der Gebrauchsinformation umgesetzt sind. Die Routinemaßnahmen zur Risikominimierung werden im Risikomanagement-Plan als ausreichend erachtet, um wichtige potentielle Risiken und Risiken durch fehlende Informationen adäquat zu adressieren. Es sind keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung vorgesehen.

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.“

5 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]. 16.04.2015 [Zugriff: 29.04.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf.
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic pulmonary disease (updated 2016) [online]. 2016 [Zugriff: 03.02.2016]. URL: <http://www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html>.
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.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.2. Köln: IQWiG; 2015. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.
6. GlaxoSmithKline. Incruse: Fachinformation [online]. 11.2015 [Zugriff: 22.03.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
7. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie COPD; Langfassung; Version 1.9 [online]. 01.2012 [Zugriff: 03.02.2016]. URL: <http://www.leitlinien.de/nvl/copd>.
8. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [online]. 21.06.2012 [Zugriff: 11.04.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/08/WC500130880.pdf.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dulaglutid: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-07 [online]. 29.04.2015 [Zugriff: 06.07.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 299). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-07_Dulaglutid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
10. Food and Drug Administration. Guidance for industry: chronic obstructive pulmonary disease; developing drugs for treatment; draft guidance [online]. 11.2007 [Zugriff: 18.03.2016]. URL: <http://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-drugs-gen/documents/document/ucm071575.pdf>.
11. 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.

12. 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.
13. Jones PW. St. George's respiratory questionnaire: MCID. *COPD* 2005; 2(1): 75-79.
14. GlaxoSmithKline. A randomized, blinded, double-dummy, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of umeclidinium (UMEC) 62.5 mcg compared with tiotropium 18 mcg in subjects with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): study 201316; reporting and analysis plan for 201316 German value dossier [unveröffentlicht]. 2015.
15. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Mullerova H, Tal-Singer R et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 363(12): 1128-1138.
16. Geldmacher H, Biller H, Herbst A, Urbanski K, Allison M, Buist AS et al. Die Prävalenz der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) in Deutschland: Ergebnisse der BOLD-Studie. *Dtsch Med Wochenschr* 2008; 133(50): 2609-2614.
17. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung, Familien, Lebensformen [online]. 2015 [Zugriff: 28.10.2015]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/StatistischesJahrbuch/Bevoelkerung.pdf?__blob=publicationFile.
18. Pritzkeleit R, Beske F, Katalinic A. Erkrankungszahlen in der Pneumologie: eine Projektion bis 2060. *Pneumologie* 2010; 64(9): 535-540.
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. 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.
22. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011: Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit [online]. [Zugriff: 23.02.2014]. URL: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html.
23. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln [online]. 01.2014 [Zugriff: 06.05.2014]. URL: http://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2014Bund_Januar_2014.pdf.

24. 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. 12.10.2011 [Zugriff: 09.05.2014]. URL: <http://www.egms.de/static/en/meetings/dkvf2011/11dkvf245.shtml>.
25. GlaxoSmithKline. Serevent Dosier-Aerosol; Serevent Diskus: Fachinformation [online]. 02.2015 [Zugriff: 22.03.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
26. Boehringer Ingelheim. Spiriva 18 Mikrogramm: Fachinformation [online]. 11.2014 [Zugriff: 22.03.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
27. AstraZeneca. Oxis Turbohaler 12 Mikrogramm Pulver zur Inhalation: Fachinformation [online]. 01.2015 [Zugriff: 22.03.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
28. GlaxoSmithKline. Flutide Diskus: Fachinformation [online]. 10.2014 [Zugriff: 22.03.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
29. PB Pharma. Cyclocaps Budesonid 800 µg: Fachinformation [online]. 08.2012 [Zugriff: 08.03.2016]. URL: <https://imedikament.de/cyclocaps-budesonid-800-g#fachinformation>.
30. Teva. Beclometason-CT Dosieraerosol: Fachinformation [online]. 07.2015 [Zugriff: 22.03.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
31. MEDA Pharma. Novopulmon 200 Mikrogramm Novolizer; Novopulmon 400 Mikrogramm Novolizer: Fachinformation [online]. 04.2014 [Zugriff: 08.03.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

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.

Eingebundene Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name; Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Köhler, Michael; Deutsche Patientenliga Atemwegserkrankungen e. V.	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	nein	nein

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

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

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

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

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

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung⁴, für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

⁴ Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung⁴, für die Sie tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?