Indacaterol/Glycopyrronium – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A13-40
Version: 1.0
Stand: 12.02.2014
Impressum

Herausgeber:
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:
Indacaterol/Glycopyrronium – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:
Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:
06.11.2013

Interne Auftragsnummer:
A13-40

Anschrift des Herausgebers:
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0
Fax: +49 (0)221 – 35685-1
E-Mail: berichte@iqwig.de
Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500
Medizinisch-fachliche Beratung:

- Thomas O. F. Wagner, Universitätsklinikum Frankfurt am Main

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

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Daniel Fleer
- Ulrich Grouven
- Thomas Kaiser
- Michaela Florina Kerekes
- Corinna Kiefer
- Ulrike Lampert
- Stefan K. Lhachimi
- Sarah Mostardt
- Katrin Nink
- Min Zhou

Schlagwörter: Indacaterol, Glycopyrrolat, Lungenkrankheiten – Chronisch Obstruktive, Nutzenbewertung

Keywords: Indacaterol, Glycopyrrolate, Pulmonary Disease – Chronic Obstructive, Benefit Assessment

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

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 ............................................................................................................... 4
  2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung ........................................................................... 4
  2.2 Fragestellung ............................................................................................................... 8
  2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool .............................................................. 9
    2.3.1 Eingeschlossene Studien ........................................................................................ 9
    2.3.2 Studiencharakteristika .......................................................................................... 10
  2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen .................................................................................. 16
    2.4.1 Relevante Endpunkte ............................................................................................ 16
    2.4.2 Datenverfügbarkeit und Verzerrungspotenzial..................................................... 16
    2.4.3 Ergebnisse ............................................................................................................ 18
    2.4.4 Subgruppenanalysen ............................................................................................. 22
  2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens ............................................ 22
    2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene ............................................. 23
    2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen ....................................................................... 25
    2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung .......... 26
  2.6 Liste der eingeschlossenen Studien .......................................................................... 27
  2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers ....................... 28
    2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1).... 28
    2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4) ............... 28
      2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien................................................................. 28
      2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur
          Informationssynthese und -analyse........................................................................... 30
      2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung ................................ 32
        2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung .......................................................................... 32
        2.7.2.3.2 Studienpool .............................................................................................. 33
      2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden
          Arzneimittel ............................................................................................................. 35
Dossierbewertung A13-40
Indacaterol/Glycopyrronium – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V
12.02.2014

2.7.2.4.1 Studiendesign und Population ................................................................. 35
2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial ............................................................................... 35
2.7.2.4.3 Ergebnisse ................................................................................................ 35
2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ......................... 39
2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien ........................................................................... 39
2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen .............................................................................................. 39
2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ......................................................................................... 39
2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ..................................... 39
2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ......................................................... 40
2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ......................................................................................... 40
2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ................................ 40
2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ..................................................... 41
2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .......................................................................................... 41
2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ..................................................... 41

3 Kosten der Therapie ........................................................................................................ 42

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2) ................................................................................. 42
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation...... 42
3.1.2 Therapeutischer Bedarf ..................................................................................... 42
3.1.3 Prävalenz und Inzidenz ...................................................................................... 42
3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ............ 43

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3) ................................................................. 44
3.2.1 Behandlungsdauer ............................................................................................. 44
3.2.2 Verbrauch ......................................................................................................... 44
3.2.3 Kosten ............................................................................................................... 44
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen ..................................................... 45
3.2.5 Jahrestherapiekosten ......................................................................................... 45
3.2.6 Versorgungsanteile ......................................................................................... 45

3.3 Konsequenzen für die Bewertung ........................................................................... 45
4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)........ 46
4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2) ....................................................... 46
4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4) ..... 46

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung................................................................. 47

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete ....................................................................... 47
5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ................................................................. 47
5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen ................................................................. 47
5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung ......................... 49
5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ................................ 51

6 Literatur .................................................................................................................. 53

Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)...................... 56
Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments ............................................................. 2
Tabelle 2: Indacaterol/Glycopyrronium: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens ............................................................................................................................. 7
Tabelle 3: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Indacaterol/Glycopyrronium vs. Tiotropium + Formoterol ..................................................................................................................................... 9
Tabelle 4: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Indacaterol/Glycopyrronium vs. Tiotropium + Formoterol ..................................................................................................................................... 11
Tabelle 5: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Indacaterol/Glycopyrronium vs. Tiotropium + Formoterol ..................................................................................................................................... 12
Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Indacaterol/Glycopyrronium vs. Tiotropium + Formoterol ..................................................................................................................................... 12
Tabelle 8: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Indacaterol/Glycopyrronium vs. Tiotropium + Formoterol ..................................................................................................................................... 15
Tabelle 9: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Indacaterol/Glycopyrronium vs. Tiotropium + Formoterol ..................................................................................................................................... 17
Tabelle 10: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene für die relevante Teilpopulation – RCT, direkter Vergleich: Indacaterol/Glycopyrronium vs. Tiotropium + Formoterol ..................................................................................................................................... 17
Tabelle 11: Ergebnisse (dichotome Endpunkte), relevante Teilpopulation, RCT, direkter Vergleich: Indacaterol/Glycopyrronium vs. Tiotropium + Formoterol ..................................................................................................................................... 19
Tabelle 12: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Indacaterol/Glycopyrronium vs. Tiotropium + Formoterol (Patienten mit COPD der Stufe II oder der Stufe III mit höchstens 2 Exazerbationen pro Jahr) ..................................................................................................................................... 24
Tabelle 13: Patienten mit COPD der Stufe II: positive und negative Effekte aus der Bewertung von Indacaterol/Glycopyrronium im Vergleich zu Tiotropium + Formoterol ...... 25
Tabelle 14: Patienten mit COPD der Stufe III mit höchstens 2 Exazerbationen pro Jahr: positive und negative Effekte aus der Bewertung von Indacaterol/Glycopyrronium im Vergleich zu Tiotropium + Formoterol ..................................................................................................................................... 26
Tabelle 15: Indacaterol/Glycopyrronium: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .......................................................................................................................................................... 27
Tabelle 16: Indacaterol/Glycopyrronium: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .......................................................................................................................................................... 47
Tabelle 17: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ................................................ 48
Tabelle 18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient ..................................................................................................................................... 50
# Abkürzungsverzeichnis

<table>
<thead>
<tr>
<th>Abkürzung</th>
<th>Bedeutung</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>AM-NutzenV</td>
<td>Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung</td>
</tr>
<tr>
<td>BDI</td>
<td>Baseline Dyspnea Index</td>
</tr>
<tr>
<td>BMI</td>
<td>Body Mass Index</td>
</tr>
<tr>
<td>CAT</td>
<td>COPD Assessment Test</td>
</tr>
<tr>
<td>COPD</td>
<td>chronic obstructive pulmonary disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)</td>
</tr>
<tr>
<td>DMP</td>
<td>Disease-Management-Programm</td>
</tr>
<tr>
<td>FEV₁</td>
<td>forced expiratory volume in 1 second (forciertes exspiratorisches Volumen in einer Sekunde, Einsekundenkapazität)</td>
</tr>
<tr>
<td>FVC</td>
<td>forced vital capacity (forcierte Vitalkapazität)</td>
</tr>
<tr>
<td>G-BA</td>
<td>Gemeinsamer Bundesausschuss</td>
</tr>
<tr>
<td>GKV</td>
<td>gesetzliche Krankenversicherung</td>
</tr>
<tr>
<td>ICTRP</td>
<td>International Clinical Trials Registry Platform</td>
</tr>
<tr>
<td>IQWiG</td>
<td>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</td>
</tr>
<tr>
<td>ICS</td>
<td>inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide)</td>
</tr>
<tr>
<td>KI</td>
<td>Konfidenzintervall</td>
</tr>
<tr>
<td>KI₀</td>
<td>obere Grenze des Konfidenzintervalls</td>
</tr>
<tr>
<td>NVL</td>
<td>Nationale Versorgungsleitlinie</td>
</tr>
<tr>
<td>pU</td>
<td>pharmazeutischer Unternehmer</td>
</tr>
<tr>
<td>RCT</td>
<td>randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)</td>
</tr>
<tr>
<td>SGB</td>
<td>Sozialgesetzbuch</td>
</tr>
<tr>
<td>SGRQ-C</td>
<td>St. George’s Respiratory Questionnaire for COPD patients</td>
</tr>
<tr>
<td>SUE</td>
<td>schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</td>
</tr>
<tr>
<td>TDI</td>
<td>Transition Dyspnea Index</td>
</tr>
<tr>
<td>UE</td>
<td>unerwünschte Ereignisse</td>
</tr>
</tbody>
</table>
1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Indacaterol/Glycopyrronium gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 06.11.2013 übermittelt.


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

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

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 6 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 5 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<table>
<thead>
<tr>
<th>Kapitel 2 – Nutzenbewertung</th>
<th></th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Abschnitt 2.1</td>
<td>• Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</td>
</tr>
<tr>
<td>Abschnitte 2.2 bis 2.6</td>
<td>• Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</td>
</tr>
<tr>
<td>Abschnitt 2.7</td>
<td>Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU:</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Kapitel 3 – Kosten der Therapie</th>
<th></th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Abschnitte 3.1 und 3.2</td>
<td>Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU:</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</td>
</tr>
<tr>
<td>Abschnitt 3.3</td>
<td>• Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Kapitel 4 – Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier</th>
<th></th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Abschnitte 4.1 bis 4.3</td>
<td>Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU:</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Kapitel 5 – Zusammenfassung der Dossierbewertung</th>
<th></th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Abschnitte 5.1 bis 5.5</td>
<td>• Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]</td>
</tr>
</tbody>
</table>

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 der Wirkstoffkombination Indacaterol/Glycopyrronium gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 06.11.2013 übermittelt.

Fragestellung
Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Indacaterol/Glycopyrronium im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) zur Symptomlinderung in der bronchialerweiternden Erhaltungstherapie.

Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

- Die Behandlung der stabilen COPD der Schweregrade mittelgradig (Stufe II), schwer (Stufe III) und sehr schwer (Stufe IV) erfolgt entsprechend den Empfehlungen der letztgültigen Version der Nationalen Versorgungsleitlinie COPD. Für die medikamentöse Dauertherapie ab Stufe II werden langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol, Salmeterol) und/oder Tiotropium empfohlen.
- Bei COPD Stufe III/IV mit mehr als 2 Exazerbationen pro Jahr sollten zusätzlich inhalative Corticosteroide (ICS) eingesetzt werden.


Ergebnisse

Studienpool
Zum direkten Vergleich von Indacaterol/Glycopyrronium mit Tiotropium plus Formoterol stand eine Studie (QUANTIFY – QVA149ADE01) zur Verfügung. Dabei handelte es sich um eine randomisierte kontrollierte 6-Monatsstudie, die in Deutschland außerhalb des

2 Die Gültigkeit der Nationalen Versorgungsleitlinie COPD ist abgelaufen. Sie befindet sich in Überarbeitung.

**Mortalität**


**Morbidität**

Transition Dyspnea Index


COPD Assessment Test

Moderate und schwere Exazerbationen


Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mittels des St. George’s Respiratory Questionnaire for COPD patients (SGRQ-C), zeigte sich bei der relevanten Teilpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher ist ein Zusatznutzen von Indacaterol/Glycopyrronium im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für diesen Endpunkt nicht belegt.

Nebenwirkungen

Für die Endpunkte Gesamtrate SUE und Abbruch wegen UE zeigte sich bei der relevanten Teilpopulation der Studie QUANTIFY jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für spezifische UE oder SUE lagen keine Daten zur relevanten Teilpopulation vor. Insgesamt ist ein geringerer / größerer Schaden von Indacaterol/Glycopyrronium im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis der Daten zu Nebenwirkungen nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens der Wirkstoffkombination Indacaterol/Glycopyrronium im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Die Datenlage ergab für Indacaterol/Glycopyrronium im Vergleich zu Tiotropium plus Formoterol einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen für Patienten der COPD-Stufe II und einen Hinweis auf einen Zusatznutzen für Patienten der COPD-Stufe III mit höchstens 2 Exazerbationen pro Jahr hinsichtlich des Endpunktes TDI. Ausgehend von der Effektgröße ergibt sich folgende Bewertung:
Für Patienten der COPD-Stufe II gibt es einen Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen von Indacaterol/Glycopyrronium im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Tiotropium plus Formoterol.

Für Patienten der COPD-Stufe III mit höchstens 2 Exazerbationen pro Jahr gibt es einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Indacaterol/Glycopyrronium im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Tiotropium plus Formoterol.

Tabelle 2 fasst die Ergebnisse der Bewertung des Zusatznutzens von Indacaterol/Glycopyrronium gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zusammen.

Tabelle 2: Indacaterol/Glycopyrronium: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

<table>
<thead>
<tr>
<th>Anwendungsgebiet</th>
<th>Zweckmäßige Vergleichstherapie(^a)</th>
<th>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Erwachsene Patienten mit COPD Stufe II</td>
<td>LABA (Formoterol, Salmeterol) und/oder LAMA (Tiotropiumbromid)</td>
<td>Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen (Ausmaß: gering)</td>
</tr>
<tr>
<td>Erwachsene Patienten mit COPD und höchstens 2 Exazerbationen pro Jahr</td>
<td>LABA (Formoterol, Salmeterol) und/oder LAMA (Tiotropiumbromid)</td>
<td>Hinweis auf einen Zusatznutzen (Ausmaß: gering)</td>
</tr>
<tr>
<td>COPD Stufe IV</td>
<td>LABA (Formoterol, Salmeterol) und/oder LAMA (Tiotropiumbromid)</td>
<td>Zusatznutzen nicht belegt</td>
</tr>
<tr>
<td>Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und mehr als 2 Exazerbationen pro Jahr</td>
<td>LABA (Formoterol, Salmeterol) und/oder LAMA (Tiotropiumbromid) und zusätzlich inhalative Corticosteroide</td>
<td>Zusatznutzen nicht belegt</td>
</tr>
</tbody>
</table>

\(^a\): 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.

COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; ICS: inhalative Kortikosteroide; LABA: lang-acting beta2-agonist (langwirksame Beta-2-Sympathomimetika); LAMA: lang-acting muscarinic antagonist (langwirksame Anticholinergika)

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

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Indacaterol/Glycopyrronium im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenkrankung (COPD) zur Symptomlinderung in der bronchialerweiternden Erhaltungstherapie [3].

Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

- Die Behandlung der stabilen COPD der Schweregrade mittelgradig (Stufe II), schwer (Stufe III) und sehr schwer (Stufe IV) erfolgt entsprechend den Empfehlungen der letztgültigen Version der Nationalen Versorgungsleitlinie COPD im Folgenden NVL. Für die medikamentöse Dauertherapie ab Stufe II werden langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol, Salmeterol) und/oder Tiotropium empfohlen.
- Bei COPD Stufe III/IV mit mehr als 2 Exazerbationen pro Jahr sollten zusätzlich inhalative Corticosteroide eingesetzt werden.

Der pU folgt der Festlegung des G-BA und wählt aus den genannten Optionen Formoterol in Kombination mit Tiotropium als zweckmäßige Vergleichstherapie aus.

Bei der Festlegung der Kriterien für den Einschluss von Studien berücksichtigt der pU zwar grundsätzlich die Vorgabe, dass Intervention und Vergleichstherapie auch in Kombination mit inhalativen Kortikosteroiden (ICS) eingesetzt werden können. Er lässt aber die genauen Bedingungen für einen leitliniengerechten ICS-Einsatz unberücksichtigt (Schweregrad und Anzahl der Exazerbationen im Vorjahr).

Abweichend hiervon werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die vom G-BA festgelegten Kriterien zur ICS-Behandlung herangezogen.


Die Bewertung erfolgt bezüglich patientenrelevanter Endpunkte. In die Bewertung gingen ausschließlich direkt vergleichende, randomisierte kontrollierte Studien (RCT) ein.

Weitere Informationen zur Fragestellung und zu den Einschlusskriterien befinden sich in Modul 3, Abschnitt 3.1 sowie Modul 4, Abschnitt 4.2.1 und 4.2.2 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.1 sowie 2.7.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung.

---

3 Die Gültigkeit der Nationalen Versorgungsleitlinie COPD ist abgelaufen. Sie befindet sich in Überarbeitung.
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Indacaterol/Glycopyrronium (bis zum 02.09.2013 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Literaturrecherchen zu Indacaterol (letzte Suche am 02.09.2013) und Glycopyrronium (letzte Suche am 03.09.2013)
- Suche in Studienregistern zu Indacaterol/Glycopyrronium (letzte Suche am 05.09.2013)

Eigene Recherche zur Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools:

- Suche in Studienregistern zu Indacaterol/Glycopyrronium (letzte Suche am 18.11.2013)

Das Ergebnis dieser Überprüfung ergab keine Abweichung vom im Dossier dargestellten Studienpool.

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

2.3.1 Eingeschlossene Studien

Tabelle 3 zeigt die in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie.

Tabelle 3: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Indacaterol/Glycopyrronium vs. Tiotropium + Formoterol

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studie</th>
<th>Studienkategorie</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)</td>
</tr>
<tr>
<td>QUANTIFY</td>
<td>nein</td>
</tr>
<tr>
<td>(QVA149ADE01)</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

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

RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Der Studienpool stimmt mit dem Studienpool des pU überein. Jedoch ist nur die Teilpopulation der Patienten ohne begleitende ICS-Therapie der Studie QUANTIFY für die Bewertung relevant. Dies wird im nachfolgenden Abschnitt 2.3.2 detaillierter begründet.

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

Charakterisierung der Studien und der Interventionen

Tabelle 4 und Tabelle 5 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Weitere Informationen zum Ergebnis der Informationsbeschaffung und zum daraus hervorgehenden Studienpool befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.3.1 sowie 2.7.2.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung.
Tabelle 4: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Indacaterol/Glycopyrronium vs. Tiotropium + Formoterol

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studie</th>
<th>Studiendesign</th>
<th>Population</th>
<th>Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)</th>
<th>Studiendauer</th>
<th>Ort und Zeitraum der Durchführung</th>
<th>Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>QUANTIFY (QVA149A DE01)</td>
<td>RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch</td>
<td>Erwachsene Patienten (≥ 40 Jahre) mit mittelgradiger bis schwerer stabiler COPD, mit einer Raucheranamnese von mindestens 10 Packungsjahren; postbronchodilatator FEV1 ≥ 30 % bis &lt; 80 % vom Soll und FEV1/FVC &lt; 0,7</td>
<td>Indacaterol/Glycopyrronium (N = 476) Tiotropium + Formoterol (N = 458) Davon relevante Teilpopulationb: Indacaterol/Glycopyrronium (n = 264) Tiotropium + Formoterol (n = 271)</td>
<td>Run-in: 2 Wochen Behandlung: 26 Wochen</td>
<td>143 Zentren in Deutschland 05/2012 – 04/2013</td>
<td>Primärer Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ-C) Sekundäre Endpunkte: COPD-Symptome, Exazerbationen, unerwünschte Ereignisse</td>
</tr>
</tbody>
</table>

b: Studienteilnehmer mit COPD der Stufe II oder III ohne ICS-Behandlung

COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; FEV1: Einsekundenkapazität; FVC: forcierte Vitalkapazität; ICS: inhalative Kortikosteroide; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: relevante Teilpopulation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SGRQ-C: St. George’s Respiratory Questionnaire for COPD patients
Tabelle 5: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich:
Indacaterol/Glycopyrronium vs. Tiotropium + Formoterol

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studie</th>
<th>Intervention</th>
<th>Vergleich</th>
<th>Begleitmedikation</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>QUANTIFY (QVA149ADE01)</td>
<td>Indacaterol/Glycopyrronium 110 / 50 μg einmal täglich; Placebo für Tiotropium und Formoterol</td>
<td>Tiotropium 18 μg einmal täglich; Formoterol 12 μg zweimal täglich; Placebo für Indacaterol/Glycopyrronium</td>
<td>Salbutamol 100 μg (Notfallmedikation); bestehende ICS-Behandlung (sofern seit ≥ 30 Tagen vor Studienbeginn bestehend)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Bei der Studie QUANTIFY handelt es sich um eine doppelblinde, multizentrische randomisierte, kontrollierte Studie von 6 Monaten Dauer, die laut pU eigens für die frühe Nutzenbewertung in Deutschland durchgeführt wurde. Eingeschlossen wurden stabile COPD-Patienten ab 40 Jahre, die neben einer Raucheranamnese von mindestens 10 Packungsjahren zum Beginn der Run-in-Phase einen Post-Bronchodilatator-FEV1-Wert (Einsekundenkapazität) zwischen 30 und 80 % vom Soll sowie einen Post-Bronchodilatator-Quotienten von FEV1 und FVC (förderte Vitalkapazität) von < 0,7 aufwiesen. Dies entspricht den in der letztgültigen Version der NVL festgelegten COPD-Schweregradstufen II (mittelgradig, 50 % ≤ FEV1 < 80 % Soll) und III (schwer, 30 % ≤ FEV1 < 50 % Soll).


Charakterisierung der Studienpopulationen
Tabelle 6 und Tabelle 7 zeigen die Charakteristika der Patienten in der eingeschlossenen Studie.

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studie</th>
<th>N</th>
<th>Alter [Jahre] MW (SD)</th>
<th>Geschlecht [w / m] %</th>
<th>Dauer COPD [Jahre] MW (SD)</th>
<th>Raucherstatus (Raucher / Ex-Raucher) %</th>
<th>Rauchen [Packungsjahre] MW (SD)</th>
<th>Therapieabbruch n (%)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>QUANTIFY Indacaterol/Glycopyrronium</td>
<td>476</td>
<td>63 (8)</td>
<td>33 / 67</td>
<td>6,5 (5,3)</td>
<td>49,2 / 50,8</td>
<td>41,1 (19,1)</td>
<td>61 (12,8)</td>
</tr>
<tr>
<td>Tiotropium + Formoterol</td>
<td>458</td>
<td>63 (8)</td>
<td>35 / 65</td>
<td>6,8 (5,2)</td>
<td>48,9 / 51,1</td>
<td>41,8 (19,6)</td>
<td>52 (11,4)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

COPD: chronisch-obstruktive Lungenkrankung; MW: Mittelwert; m: männlich; N: Zahl der randomisierten Patienten.; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich
### Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulationen: Anzahl moderater / schwerer Exazerbationen im Vorjahr nach ICS-Gebrauch und COPD-Schweregrad – RCT, direkter Vergleich: Indacaterol/Glycopyrronium vs. Tiotropium + Formoterol

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studie</th>
<th>COPD-Schweregrad</th>
<th>ICS-Gebrauch</th>
<th>Gruppe</th>
<th>Anzahl an moderaten/schweren Exazerbationen im Vorjahr n (%)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>QUANTIFY</td>
<td>COPD-Stufe: I (N = 3)</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>Ind / Gl (N = 0)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>Tio + For (N = 0)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>Ind / Gl (N = 1)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>Tio + For (N = 2)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>COPD-Stufe: II (N = 520)</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>Ind / Gl (N = 100)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>Tio + For (N = 78)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>Ind / Gl (N = 167)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>Tio + For (N = 175)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>COPD-Stufe: III (N = 388)</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>Ind / Gl (N = 97)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>Tio + For (N = 102)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>Ind / Gl (N = 96)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>Tio + For (N = 93)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>COPD-Stufe: IV (N = 6)</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>Ind / Gl (N = 2)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>Tio + For (N = 3)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>Ind / Gl (N = 0)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>Tio + For (N = 1)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

(Fortsetzung)
Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulationen: Anzahl moderater / schwerer Exazerbationen im Vorjahr nach ICS-Gebrauch und COPD-Schweregrad – RCT, direkter Vergleich: Indacaterol/Glycopyrronium vs. Tiotropium + Formoterol (Fortsetzung)

<table>
<thead>
<tr>
<th>COPD-Schweregrad</th>
<th>ICS-Gebrauch</th>
<th>Anzahl an moderaten/schweren Exazerbationen im Vorjahr</th>
<th>0</th>
<th>1</th>
<th>2</th>
<th>&gt;2</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>COPD nicht kategorisierta (N = 17)</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>ICS-Gebrauch: Ja</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Ind / Gl (N = 2)</td>
<td>2 (11,7)</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Tio + For (N = 1)</td>
<td>0</td>
<td>1 (5,9)</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>ICS-Gebrauch: Nein</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Ind / Gl (N = 11)</td>
<td>10 (58,8)</td>
<td>1 (5,9)</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Tio + For (N = 3)</td>
<td>3 (17,7)</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

a: COPD-Diagnose laut pU plausibel, aber nicht gesichert, daher keine Einteilung in COPD-Stufe möglich
COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; ICS: inhalative Kortikosteroide; Ind / Gl: Indacaterol/Glycopyrronium; n: Anzahl Patienten in Kategorie; N: Anzahl der Patienten in der Subgruppe; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; Tio + For: Tiotropium + Formoterol

Die Patienten der Studie QUANTIFY waren in beiden Behandlungsgruppen im Mittel 63 Jahre alt und der Anteil der Männer etwa doppelt so hoch, wie der der Frauen. Neben 26 Teilnehmern mit COPD der Stufe I, IV oder mit unklarer COPD-Stufe bestand die Studienpopulation hauptsächlich aus Patienten in Stufe II (56 %) und III (42 %). Bei 41 % der Patienten bestand bei Studienbeginn eine ICS-Therapie, die gemäß Studienprotokoll fortgeführt wurde. Die Mehrzahl der Studienteilnehmer hatte im Vorjahr keine Exazerbation erlitten (86 %). Es lassen sich an keiner der Patienteneigenschaften für die Bewertung relevante Unterschiede zwischen den Studienarmen feststellen.

Verwendbarkeit der Daten der Studie QUANTIFY

**COPD-Stufen II und III**

Entsprechend der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sollten ICS nur bei Patienten der COPD-Stufe III oder IV mit mehr als 2 Exazerbationen pro Jahr eingesetzt werden. Dieser Festlegung ist der pU laut seiner Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gefolgt, hat diese aber in der vorliegenden Studie QUANTIFY nicht berücksichtigt. So wurden Patienten unter Beibehaltung ihrer bestehenden ICS-Therapie eingeschlossen, unabhängig davon, ob diese den Vorgaben der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht oder nicht. Wie der Tabelle 7 zu entnehmen ist, erhielt insgesamt rund ein Drittel der Patienten mit COPD der Stufe II und rund die Hälfte der Patienten mit COPD der Stufe III ICS.
Von den Studienteilnehmern der COPD-Stufe II unter ICS-Behandlung hatten im Vorjahr 79 % keine Exazerbation erlitten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie sieht aber weder aufgrund der Schweregradstufe noch aufgrund der Häufigkeit der Exazerbationen eine Behandlung dieser Patienten mit ICS vor. Daher wurden diese als nicht für die Nutzenbewertung relevant eingestuft.


Zum Ausschluss der ICS-behandelten Teilpopulation siehe auch Abschnitt 2.7.2.3.2.


**COPD-Stufen I und IV**

Es wurden nur 3 Patienten der COPD Stufe I in die Studie QUANTIFY eingeschlossen. Dies hat keinen Einfluss auf die Nutzenbewertung, da diese Patientengruppe als nicht relevant eingestuft wird (siehe Abschnitt 2.7.1).

Da sich unter den Teilnehmern der Studie QUANTIFY nur 6 der COPD-Stufe IV befanden, liegen zur Bewertung dieser relevanten Patientengruppe keine ausreichenden Daten vor.

**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**

Tabelle 8 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 8: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Indacaterol/Glycopyrronium vs. Tiotropium + Formoterol

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studie</th>
<th>Adequate Erzeugung der Randomisierungssequenz</th>
<th>Adept blaze</th>
<th>Verblindung</th>
<th>Ergebnisabhängige Berichterstattung</th>
<th>Keine sonstigen Aspekte</th>
<th>Verzerrungspotenzial auf Studienebene</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>QUANTIFY</td>
<td>ja</td>
<td>ja</td>
<td>ja</td>
<td>ja</td>
<td>ja</td>
<td>niedrig</td>
</tr>
<tr>
<td>RCT: randomisierte kontrollierte Studie</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>
Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie QUANTIFY als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

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

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Relevante Endpunkte

In die vorliegende Bewertung gingen folgende patientenrelevante Endpunkte ein:

- Mortalität
  - Gesamtmortalität
- Morbidität
  - COPD-Symptome
    - Transition Dyspnea Index (TDI)
    - COPD Assessment Test (CAT)
  - moderate und schwere Exazerbationen
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - St. George’s Respiratory Questionnaire for COPD patients (SGRQ-C)
- Nebenwirkungen
  - Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)
  - Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)

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

2.4.2 Datenverfügbarkeit und Verzerrungspotenzial

Tabelle 9 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung standen. Es lagen Daten zu allen in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkten vor.
Tabelle 9: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Indacaterol/Glycopyrronium vs. Tiotropium + Formoterol

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studie</th>
<th>Gesamtmortalität</th>
<th>COPD-Symptome – TDI</th>
<th>COPD-Symptome – CAT</th>
<th>Moderate Exazerbationen</th>
<th>Schwere Exazerbationen</th>
<th>Gesundheitsbezogene Lebensqualität – SGRQ-C</th>
<th>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</th>
<th>Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>QUANTIFY</td>
<td>ja</td>
<td>ja</td>
<td>ja</td>
<td>ja</td>
<td>ja</td>
<td>ja</td>
<td>ja</td>
<td>ja</td>
</tr>
</tbody>
</table>

CAT: COPD Assessment Test; COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SGRQ-C: St. George’s Respiratory Questionnaire for COPD patients; TDI: Transition Dyspnea Index

Tabelle 10 beschreibt das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte.

Tabelle 10: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene für die relevante Teilpopulation – RCT, direkter Vergleich: Indacaterol/Glycopyrronium vs. Tiotropium + Formoterol

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studie</th>
<th>Studienebene</th>
<th>Gesamtmortalität</th>
<th>COPD-Symptome – TDI</th>
<th>COPD-Symptome – CAT</th>
<th>Moderate Exazerbationen</th>
<th>Schwere Exazerbationen</th>
<th>Gesundheitsbezogene Lebensqualität – SGRQ-C</th>
<th>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</th>
<th>Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>QUANTIFY</td>
<td>n</td>
<td>n</td>
<td>n</td>
<td>n</td>
<td>n</td>
<td>n</td>
<td>n</td>
<td>n</td>
<td>n</td>
</tr>
</tbody>
</table>

a: Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene wurde auf Basis der relevanten Teilpopulation durchgeführt, also den Patienten der COPD-Stufen II oder III ohne ICS-Behandlung.
CAT: COPD-Assessment-Test; COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; ICS: inhalative Kortikosteroide; n: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SGRQ-C: St. George’s Respiratory Questionnaire for COPD patients; TDI: Transition Dyspnea Index
Das Verzerrungspotenzial für die relevante Teilpopulation (Patienten der COPD-Stufen II oder III ohne ICS-Behandlung) wurde für alle Endpunkte als niedrig eingestuft. Diese Einschätzung entspricht der Einstufung des pU auf Basis aller Teilnehmer der Studie QUANTIFY.

*Weitere Informationen zu Endpunktauswahl sowie Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.2 sowie 4.3.1.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.4.2 sowie 2.7.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung.*

### 2.4.3 Ergebnisse

### Tabelle 11: Ergebnisse (dichotome Endpunkte), relevante Teilpopulation, RCT, direkter Vergleich: Indacaterol/Glycopyrronium vs. Tiotropium + Formoterol

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th></th>
<th></th>
<th></th>
<th></th>
<th></th>
<th></th>
<th></th>
<th></th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>Mortalität</strong></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Gesamtmortalität</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>264</td>
<td>0 (0)</td>
<td>271</td>
<td>2 (0,7)</td>
<td>0,14 [0,01; 2,22]</td>
<td>0,171</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Morbidität</strong></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>TDI-Responder</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Subgruppen nach Schweregrad</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>COPD Stufe II</td>
<td>163</td>
<td>88 (54,0)</td>
<td>175</td>
<td>89 (50,9)</td>
<td>1,06 [0,87; 1,30]</td>
<td>0,564</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>COPD Stufe III</td>
<td>95</td>
<td>54 (56,8)</td>
<td>92</td>
<td>35 (38,0)</td>
<td>1,49 [1,09; 2,03]</td>
<td>0,013</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>CAT-Responder</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>263</td>
<td>117 (44,5)</td>
<td>271</td>
<td>92 (33,9)</td>
<td>1,31 [1,06; 1,62]</td>
<td>0,013</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Moderate Exazerbationen</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Subgruppen nach Schweregrad</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>COPD Stufe II</td>
<td>168</td>
<td>14 (8,3)</td>
<td>177</td>
<td>13 (7,3)</td>
<td>1,14 [0,56; 2,30]</td>
<td>0,776</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>COPD Stufe III</td>
<td>96</td>
<td>8 (8,3)</td>
<td>94</td>
<td>17 (18,1)</td>
<td>0,46 [0,22; 1,03]</td>
<td>0,0499</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Schwere Exazerbationen</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Subgruppen nach Schweregrad</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>COPD Stufe II</td>
<td>168</td>
<td>1 (0,6)</td>
<td>177</td>
<td>2 (1,1)</td>
<td>0,53 [0,06; 5,22]</td>
<td>0,670</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>COPD Stufe III</td>
<td>96</td>
<td>3 (3,1)</td>
<td>94</td>
<td>0 (0)</td>
<td>7,39 [0,76; 71,93]</td>
<td>0,095</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>SGRQ-C-Responder</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>247</td>
<td>124 (50,2)</td>
<td>262</td>
<td>111 (42,4)</td>
<td>1,18 [0,98; 1,43]</td>
<td>0,079</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Nebenwirkungen</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Gesamtrate UE (nur ergänzend dargestellt)</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>264</td>
<td>110 (41,7)</td>
<td>271</td>
<td>104 (38,4)</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Gesamtrate SUE</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>264</td>
<td>13 (4,9)</td>
<td>271</td>
<td>12 (4,4)</td>
<td>1,11 [0,52; 2,39]</td>
<td>0,819</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Abbruch wegen UE</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>264</td>
<td>12 (4,5)</td>
<td>271</td>
<td>8 (3,0)</td>
<td>1,54 [0,64; 3,71]</td>
<td>0,394</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

(Fortsetzung)
Tabelle 11: Ergebnisse (dichotome Endpunkte), relevante Teilpopulation, RCT, direkter Vergleich: Indacaterol/Glycopyrronium vs. Tiotropium + Formoterol (Fortsetzung)

| a | Alle Zahlenangaben zur gesamten relevanten Teilpopulation wurden aus den Angaben zu den beiden relevanten Subgruppen der Patienten der COPD Stufen II oder III (ohne ICS-Behandlung) selbst berechnet. |
| b | Eigene Berechnung: Schätzer und KI asymptotisch, Peto Odds Ratio aufgrund der Ereignisraten von $\leq 1\%$ in mindestens einer Zelle, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [4]) für p-Wert. |
| c | Patienten mit einem Focal Score (Summenscore) $\geq 1$ |
| d | genauerer Wert: 1,0003 |
| e | Eigene Berechnung: Schätzer und KI asymptotisch, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [4]) für p-Wert. |
| f | eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [4]) |
| g | eigene Berechnung: Cohran’s Q-Test |
| h | Patienten mit einer Reduktion des Score $\geq 2$ |
| i | Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [4]). Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und Konfidenzintervall (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden. Für die Bewertung ist der p-Wert entscheidend. |
| j | Patienten mit einer Reduktion des Total Score $\geq 4$ |
| k | Ereignisse exklusive Exazerbationen |

CAT: COPD-Assessment-Test; COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; KI: Konfidenzintervall; ICS: inhalative Kortikosteroide; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SGRQ-C: St. George’s Respiratory Questionnaire for COPD patients; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; TDI: Transition Dyspnea Index; UE: unerwünschte Ereignisse

Mortalität


Morbidität

**Transition Dyspnea Index**

- ein Hinweis auf einen Zusatznutzen für Patienten der COPD-Stufe III mit höchstens 2 Exazerbationen pro Jahr und

**COPD Assessment Test**


**Moderate Exazerbationen**


**Schwere Exazerbationen**

Für den Endpunkte Anteil Patienten mit schwerer Exazerbation zeigte sich bei der relevanten Teilpopulation der Studie QUANTIFY kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Hinsichtlich des Schweregrads zeigte sich ein Hinweis auf eine Interaktion (p < 0,2). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist aber in beiden

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität (anhand des SGRQ-C)**


**Nebenwirkungen**


**2.4.4 Subgruppenanalysen**

Für die relevante Teilpopulation bestehend aus Patienten mit COPD der Stufe II oder III ohne ICS-Behandlung lagen keine Subgruppenanalysen vor. Ergebnisse zu Subgruppenanalysen nach COPD-Stufe für die relevante Teilpopulation wurden in Abschnitt 2.4.3 bereits dargestellt.

*Weitere Informationen zu Endpunktauswahl, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene sowie zu Endpunktergebnissen befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.2 sowie 4.3.1.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.4.2 sowie 2.7.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung.*

**2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Indacaterol/Glycopyrronium auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt (zur verwendeten Methodik siehe [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.
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.4 präsentierte Datenlage ergab für Indacaterol/Glycopyrronium im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Tiotropium plus Formoterol) beim COPD-Hauptsymptom Dyspnoe, gemessen durch das Instrument TDI folgende Bewertungen:

- einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen hinsichtlich TDI-Responder für Patienten der COPD-Stufe II
- einen Hinweis auf einen Zusatznutzen hinsichtlich TDI-Responder für Patienten der COPD-Stufe III mit höchstens 2 Exazerbationen pro Jahr

Darüber hinaus zeigt sich für die gesamte relevante Teilpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Indacaterol/Glycopyrronium im Vergleich zu Tiotropium plus Formoterol für den Endpunkt CAT-Responder.

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte TDI-Responder und CAT-Responder


Ausgehend von den vorliegenden Ergebnissen wurde das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 12).
Tabelle 12: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Indacaterol/Glycopyrronium vs. Tiotropium + Formoterol (Patienten mit COPD der Stufe II oder der Stufe III mit höchstens 2 Exazerbationen pro Jahr)

<table>
<thead>
<tr>
<th>Endpunktkategorie</th>
<th>Indacaterol/Glycopyrronium vs. Tiotropium + Formoterol</th>
<th>Ableitung des Ausmaßes b</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Endpunktkategorie</td>
<td>Ereignisanteil</td>
<td>Effektschätzer [95 %-KI]</td>
</tr>
<tr>
<td>Gesamtmortalität</td>
<td>0 % vs. 0,7 %</td>
<td>Peto OR: 0,14 [0,01; 2,22]</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt</td>
</tr>
<tr>
<td>Morbidität</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>TDI-Responder</td>
<td>55,0 % vs. 46,6 %</td>
<td>RR: 1,19 [1,00; 1,40]</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>COPD Stufe II</td>
<td>RR: 1,06 [0,87; 1,30]</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>COPD Stufe III</td>
<td>RR: 0,67 [0,49; 0,92]</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>CAT-Responder</td>
<td>RR: 1,31 [1,06; 1,62]</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Moderate Exazerbation</td>
<td>RR: 0,75 [0,45; 1,27]</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Schwere Exazerbation</td>
<td>Peto OR: 2,01 [0,40; 10,05]</td>
</tr>
<tr>
<td>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>SGRQ-C-Responder</td>
<td>50,2 % vs. 42,4 %</td>
<td>RR: 1,18 [0,98; 1,43]</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt</td>
</tr>
</tbody>
</table>

(Fortsetzung)
### Tabelle 12: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Indacaterol/Glycopyrronium vs. Tiotropium + Formoterol (Fortsetzung)

<table>
<thead>
<tr>
<th>Endpunktkategorie</th>
<th>Indacaterol/Glycopyrronium vs. Tiotropium + Formoterol</th>
<th>Ableitung des Ausmaßes&lt;sup&gt;b&lt;/sup&gt;</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>Endpunkt</strong></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Nebenwirkungen</strong></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Gesamtrate SUE&lt;sup&gt;e&lt;/sup&gt;</td>
<td>4,9 % vs. 4,4 %</td>
<td>größerer / geringerer Schaden nicht belegt</td>
</tr>
<tr>
<td>RR: 1,11 [0,52; 2,39]</td>
<td>p = 0,819</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Abbruch wegen UE&lt;sup&gt;e&lt;/sup&gt;</td>
<td>4,5 % vs. 3,0 %</td>
<td>größerer / geringerer Schaden nicht belegt</td>
</tr>
<tr>
<td>RR: 1,54 [0,64; 3,71]</td>
<td>p = 0,394</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

*a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen  
b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KIo)  
c: Genauerer Wert: 1,0003  
d: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung, um sofortige Anwendung der Grenzen zur Ableitung des Zusatznutzens zu ermöglichen  
e: Ereignisse exklusive Exazerbationen  
CAT: COPD-Assessment-Test; COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; KI: Konfidenzintervall; KIo: obere Grenze Konfidenzintervall; ICS: inhalative Kortikosteroide; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; SGRQ-C: St. George’s Respiratory Questionnaire for COPD patients; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; TDI: Transition Dyspnea Index; UE: unerwünschte Ereignisse

### 2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 13 und Tabelle 14 fassen die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen, aufgeteilt nach den relevanten Subgruppen.

Tabelle 13: Patienten mit COPD der Stufe II: positive und negative Effekte aus der Bewertung von Indacaterol/Glycopyrronium im Vergleich zu Tiotropium + Formoterol

<table>
<thead>
<tr>
<th>Positive Effekte</th>
<th>Negative Effekte</th>
</tr>
</thead>
</table>
| Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen –  
Auszmaß: gering  
(schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen): TDI |

COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; ICS: inhalative Kortikosteroide; TDI: Transition Dyspnea Index

Auf der Grundlage der vorliegenden Ergebnisse verbleibt für die Gruppe der Patienten mit COPD der Stufe II in der Gesamtschau auf Endpunktebene ausschließlich ein positiver Effekt. Dieser besteht aus einem Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen in der
Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen (COPD-Symptom Dyspnoe, erhoben als TDI-Responder).

Zusammenfassend gibt es für Patienten mit COPD der Stufe II einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Indacaterol/Glycopyrronium im Vergleich zu Tiotropium plus Formoterol.

Tabelle 14: Patienten mit COPD der Stufe III mit höchstens 2 Exazerbationen pro Jahr: positive und negative Effekte aus der Bewertung von Indacaterol/Glycopyrronium im Vergleich zu Tiotropium + Formoterol

<table>
<thead>
<tr>
<th>Positive Effekte</th>
<th>Negative Effekte</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering (schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen): TDI</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; ICS: inhalative Kortikosteroide; TDI: Transition Dyspnea Index</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>


Zusammenfassend gibt es für Patienten mit COPD der Stufe III mit höchstens 2 Exazerbationen pro Jahr einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Indacaterol/Glycopyrronium im Vergleich zu Tiotropium plus Formoterol.

2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Für die Nutzenbewertung von Indacaterol/Glycopyrronium ergibt sich im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie folgender Überblick über das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für die relevante Teilpopulation:
Tabelle 15: Indacaterol/Glycopyrronium: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

<table>
<thead>
<tr>
<th>Anwendungsgebiet</th>
<th>Zweckmäßige Vergleichstherapie</th>
<th>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Erwachsene Patienten mit COPD Stufe II</td>
<td>LABA (Formoterol, Salmeterol) und/oder LAMA (Tiotropiumbromid)</td>
<td>Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen (Ausmaß: gering)</td>
</tr>
<tr>
<td>Erwachsene Patienten mit COPD und höchstens 2 Exazerbationen pro Jahr</td>
<td>LABA (Formoterol, Salmeterol) und/oder LAMA (Tiotropiumbromid)</td>
<td>Hinweis auf einen Zusatznutzen (Ausmaß: gering)</td>
</tr>
<tr>
<td>COPD Stufe IV</td>
<td>LABA (Formoterol, Salmeterol) und/oder LAMA (Tiotropiumbromid)</td>
<td>Zusatznutzen nicht belegt</td>
</tr>
<tr>
<td>Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und mehr als 2 Exazerbationen pro Jahr</td>
<td>LABA (Formoterol, Salmeterol) und/oder LAMA (Tiotropiumbromid) und zusätzlich inhalative Corticosteroide</td>
<td>Zusatznutzen nicht belegt</td>
</tr>
</tbody>
</table>


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

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

QUANTIFY (QVA149ADE01)
Novartis. A 26-week treatment, multicenter, randomized, parallel group, blinded study to assess the efficacy and safety of QVA149 (110/50µg q.d.) in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD), using tiotropium plus formoterol as an active control: study CQVA149ADE01; clinical study report [unveröffentlicht]. 2013.
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung der stabilen COPD ab Schweregrad Stufe II festgelegt:

- langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol, Salmeterol) und / oder Tiotropium,
- bei COPD Stufe III/IV mit mehr als 2 Exazerbationen pro Jahr sollten zusätzlich inhalative Corticosteroide eingesetzt werden.

Diese Festlegung folgt der Empfehlung der letztgültigen Version der NVL [6].

Der pU folgt der Festlegung des G-BA und wählt aus den verschiedenen Alternativen Tiotropium in Kombination mit Formoterol aus.

Patienten mit Schweregrad Stufe I


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

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

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

**Einsatz von ICS**


Im Gegensatz zu diesem Vorgehen wird diese Einschränkung in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt. Die sich daraus ergebenden Konsequenzen hinsichtlich des Einschließens von Studiendaten werden in Abschnitt 2.7.2.3.2 kommentiert.

**Endpunkte**


**Studiendauer**

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

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

Verzerrungsaspekte

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

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCTs. Dieser Methodik wird gefolgt.

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

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

Studiendesign

Der pU gibt an, relevante Studien gemäß den Anforderungen des CONSORT-Statements darzustellen. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Patientencharakteristika

Der pU wählt zur Charakterisierung der Patientenpopulation die Kriterien Alter, Geschlecht, Body Mass Index (BMI), COPD-Erkrankungsdauer, Raucherstatus (Raucher / Ex-Raucher), ICS-Gebrauch (ja / nein) und Schweregrad (gemäß GOLD-Leitlinie [9]). Er begründet diese Auswahl nicht.


Endpunkte

Der pU führt als patientenrelevante Endpunkte die gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ-C), die Morbiditätsendpunkte TDI, CAT, Exazerbationsraten, Krankenhausaufenthalte, unerwünschte Ereignisse und Mortalität (Gesamttodesfälle und COPD-bedingte Todesfälle) an. Zudem werden „supportiv“ die Spirometriereendpunkte FEV₁ und FVC eingeschlossen.

Die abschließende Auswahl der für die Bewertung des Zusatznutzens von Indacaterol/Glycopyrronium relevanten Endpunkte erfolgt unter Berücksichtigung von Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung und wird im Abschnitt 2.7.2.4.3 beschrieben.
Statistische Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers. Zudem macht er am Ende von Abschnitt 4.2.5.2 Angaben zur Darstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.

Der pU präsentiert für binäre Endpunkte vorrangig als Effektmaß das Odds Ratio. Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens basiert auf dem Effektmaß relatives Risiko, daher wurden die Angaben zu relativen Risiken (Effektschätzer, Konfidenzintervalle, p-Werte) für die Nutzenbewertung für die relevante Teilpopulation selbst berechnet und für die berücksichtigten Subgruppenergebnisse aus Anhang 4-H des Dossiers entnommen. Bei Ereignisraten von $\leq 1\%$ in mindestens einer Zelle wurde das Peto Odds Ratio statt des relativen Risikos als Effektmaß berechnet und zur Bewertung verwendet. Um eine mögliche Effektmodifikation zu analysieren, wurden die jeweiligen Interaktionen mittels Cochran’s Q-Test untersucht. Im Falle unterschiedlicher Effektmaße in den Subgruppen, wurde der Q-Test sowohl auf Basis des relativen Risikos als auch auf Basis des Peto Odds Ratios durchgeführt.

Meta-Analysen

Da im Dossier nur eine relevante Studie identifiziert wurde, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Sensitivitätsanalysen

Der pU gibt in Abschnitt 4.2.5.4 von Modul 4 als Sensitivitätsanalyse die Auswertung der Per Protocol Population an. Da diese Analysen nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden, wird das entsprechende Vorgehen des pU nicht kommentiert.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Das Dossier enthält in Abschnitt 4.2.5.5 von Modul 4 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d. h. zur Analyse der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe eingesetzt wurde. Dieser Methodik wird gefolgt.

Sämtliche im Dossier präsentierten Subgruppenanalysen beziehen sich auf die Gesamtpopulation der Studie QUANTIFY. Für die Nutzenbewertung ist jedoch nur eine Teilpopulation dieser Studie relevant (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.3.2). Hierzu liegen bis auf die Ergebnisse zur Auswertung nach COPD-Stufe keine separaten Subgruppenanalysen vor. Von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der Gesamtpopulation auf die relevante Teilpopulation kann nicht ausgegangen werden, da 41 % der Studienpopulation nicht zur relevanten Teilpopulation gehört.

Die im Dossier präsentierten Subgruppenanalysen sind somit für die Nutzenbewertung größtenteils nicht relevant und es können – abgesehen von der COPD-Stufe – keine Aussagen über potenzielle Effektmodifikatoren gemacht werden.
Bei den Subgruppen nach der Kombination aus COPD-Schweregrad und ICS-Behandlung fasst der pU die Patienten der COPD-Stufen I und II sowie III und IV jeweils zusammen. Da insgesamt nur 9 Patienten der Stufen I und IV in die Studie eingeschlossen wurden, ist das Vorgehen hinsichtlich der Bewertung der Subgruppen der Patienten der Stufen II und III vernachlässigbar. Die Subgruppen wurden aber in Abweichung vom Vorgehen des pU nicht mit „COPD ≤ II“ und „COPD ≥ III“ bezeichnet sondern als Stufe II und III (siehe auch Abschnitt 2.7.2.3.2).

**Indirekte Vergleiche**

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

### 2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

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

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

#### 2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

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

**Studienliste des pU**

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

**Bibliografische Literaturrecherche**

Zur Identifizierung von relevanten Studien zu Indacaterol/Glycopyrronium war keine bibliografische Literaturrecherche gefordert, da keine Zulassungen vorliegen, die mehr als 12 Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden.


**Suche in Studienregistern**

Der pU führte die laut Dossiervorlagen geforderte Suche in Studienregistern (RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) durch.
Zusammenfassung
Die Suche des pU zum direkten Vergleich ist geeignet, die Vollständigkeit der
Suchergebnisse sicherzustellen.

Trotzdem wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine
Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials

Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien zu Indacaterol/Glycopyrronium
identifiziert.

2.7.2.3.2 Studienpool
Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.1, Anhang
4-D, 4-E) des Dossiers.

Der Studienpool des pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Indacaterol/
Glycopyrronium gegenüber Tiotropium plus Formoterol enthält eine relevante Studie. Hierbei
handelt es sich um die randomisierte kontrollierte, Studie QUANTIFY (QVA149ADE01).
Eingeschlossen waren erwachsene Patienten ab 40 Jahre mit stabiler COPD der Schweregrade
Stufe II und III. Die Studie wurde laut pU für die Bewertung des Zusatznutzens im Rahmen
der frühen Nutzenbewertung durchgeführt.

Daten für Patienten der COPD-Stufen I und IV
In der Studie QUANTIFY wurden gemäß Einschlusskriterien – abgesehen von einzelnen
Fällen, die als Protokollverletzer anzusehen sind – keine Patienten der COPD-Stufe I (leicht
erkrankt) und IV (sehr schwer erkrankt) eingeschlossen.

Dem Vorgehen des pU, Patienten der COPD-Stufe I beim Vergleich nicht zu berücksichtigen,
wird gefolgt, wie bereits in Abschnitt 2.7.1 dargelegt.

Den Ausschluss von Patienten der COPD-Stufe IV begründet der pU in Abschnitt 4.2.5.2 von
Modul 4 damit, dass deren Morbidität häufig so ausgeprägt sei, dass ein Einschluss in
klinische Studien „nicht möglich“ sei. Außerdem seien bei Patienten dieses Schweregrades
andere therapeutische Einflüsse, wie z. B. Langzeitsauerstofftherapie, nicht-invasive
Beatmung und Pharmaka wie Roflumilast zu berücksichtigen. Daher würden diese Patienten
üblicherweise nicht in Studien aufgenommen.

Der Aussage, dass Patienten der COPD-Stufe IV üblicherweise nicht in Studien
aufgenommen würden, ist nicht zuzustimmen. So ließen die Einschlusskriterien eines großen
Teils der RCT zum Wirkstoff Tiotropium auch Studienteilnehmer mit einem FEV₁-Wert von
weniger als 30 % vom Sollwert zu [10]. Für die relevante Teilpopulation der Patienten in
COPD-Stufe IV liegen somit keine Daten für die Bewertung vor.
ICS-Behandlung in der Studie QUANTIFY

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt, dass entsprechend den Empfehlungen der letztgültigen Version der NVL COPD bei Patienten der COPD-Stufen III und IV mit mehr als 2 Exazerbationen pro Jahr zusätzlich ICS eingesetzt werden sollen. In der Studie QUANTIFY wurde dieses Behandlungsschema nicht berücksichtigt.

So sah das Protokoll der Studie QUANTIFY die Fortführung einer bereits seit mindestens 30 Tagen bestehenden Behandlung mit ICS vor, unabhängig vom Schweregrad und der Exazerbationshäufigkeit.

Der pU geht dennoch davon aus, dass die Patienten vor Studieneinschluss entsprechend der G-BA-Vorgaben behandelt wurden.


Dem Argument des pU, dass es keine Option gewesen wäre, die ICS-Behandlung von Teilnehmern abzubrechen, ist zuzustimmen. Es wäre aber möglich gewesen die Zusammensetzung der Studienpopulation über Einschlusskriterien zu steuern, die dem genannten Behandlungsschema folgen.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass sich aufgrund der genannten Argumente des pU und der Verteilung der Patienten in COPD-Stufen in Verbindung mit der Zahl der Exazerbationen im Vorjahr nicht begründen lässt, dass die Teilnehmer der Studie QUANTIFY unter ICS-


2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

2.7.2.4.1 Studiendesign und Population

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

Die Darstellung der Charakteristika der Studienpopulation und des Studiendesigns ist im Wesentlichen nachvollziehbar. Der pU stellt Patientencharakteristika der Gesamtpopulation der Studie QUANTIFY dar. Angaben für die relevante Teilpopulation der Patienten ohne ICS-Behandlung liegen lediglich für die Merkmale COPD-Stufe und Anzahl der Exazerbationen im Vorjahr vor. Da die Angaben zu Alter, Geschlecht, COPD-Erkrankungsdauer, Raucherstatus, Packungsjahre und Therapieabbrücher für die relevante Teilpopulation nicht vorliegen, werden in diesen Fällen in Abschnitt 2.3.2 die Angaben der Gesamtpopulation dargestellt.

2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial

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

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der Bewertung wird gefolgt.
Da die vom pU betrachteten Endpunkte Krankenhausaufenthalte und Spirometrie nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden (Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3), erfolgt an dieser Stelle keine Kommentierung der Bewertung des Verzerrungspotenzials für diese Endpunkte. Gleiches gilt für die Gesamtrate der UE, da diese lediglich deskriptiv dargestellt wird.

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte auf Basis der Gesamtpopulation der Studie QUANTIFY. Für die Nutzenbewertung wird aber lediglich die relevante Teilpopulation herangezogen, weswegen das Verzerrungspotenzial nachträglich bewertet und für alle Endpunkte als niedrig eingestuft wurde.

2.7.2.4.3 Ergebnisse

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

Berücksichtigte Endpunkte

Im Folgenden werden alle im Dossier (Modul 4) dargestellten Endpunkte gelistet. Dabei wird der Einschluss bzw. Nichteinschluss der vom pU dargestellten Endpunkte in die vorliegende Nutzenbewertung dargelegt.

Mortalität

- Gesamtmortalität: eingeschlossen
- COPD-bedingte Todesfälle: nicht eingeschlossen

Der pU stellt sowohl die Anzahl der Todesfälle insgesamt wie auch die der COPD-bedingten Todesfälle dar. COPD-bedingte Todesfälle wurden in Abweichung vom Vorgehen des pU nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt, da die Betrachtung von krankheitsbedingten Todesfällen allenfalls zur Erforschung einer der möglichen Ursachen einer erhöhten Gesamtmortalität, der primär patientenrelevanten Auswertung, dient.

Morbidität

- Transition Dyspnea Index (TDI): eingeschlossen

wird als Responsekriterium ein Wert des Focal Score von $\geq 1$ verwendet, da es sich um einen validierten Wert handelt [13].

- COPD Assessment Test (CAT): eingeschlossen


- Exazerbationen: eingeschlossen

Für die Nutzenbewertung werden die in Modul 4 des Dossiers dargestellten Auswertungen zu Exazerbationen als relevant eingestuft, und zwar getrennt für moderate und schwere Exazerbationen. Exazerbationen sind als eine akute Verschlechterung der COPD-Hauptsymptome definiert. Eine genaue Beschreibung der Operationalisierung findet sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.3 in Modul 4 des Dossiers. Im Unterschied zu moderaten Exazerbationen sind schwere Exazerbationen durch die Notwendigkeit einer Hospitalisierung für mindestens 24 Stunden operationalisiert. Eine gemeinsame Auswertung moderater und schwerer Exazerbationen wird in Abweichung vom Vorgehen des pU als nicht sinnvoll erachtet, da die Kombination unterschiedlicher Schweregrade in einem Endpunkt schwer interpretierbar ist. Beispielsweise war im vorliegenden Fall die Effektrichtung gegenläufig. Für die Auswertung der Zeit bis zur ersten moderaten Exazerbation bzw. der Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation lagen keine Daten für die relevante Teilpopulation vor, daher konnte lediglich der Anteil der Patienten mit Exazerbation in die Nutzenbewertung einfließen.

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

- St. George’s Respiratory Questionnaire COPD: eingeschlossen

Spirometrie-Endpunkte (supportiv)

- forciertes exspiratorisches Volumen in einer Sekunde (FEV₁): nicht eingeschlossen
- forcierte Vitalkapazität (FVC): nicht eingeschlossen

Die Lungenfunktionswerte FEV₁ und FVC, die auch vom pU lediglich „supportiv“ dargestellt werden, finden als nicht patientenrelevante Endpunkte keine Berücksichtigung in der Nutzenbewertung.

Nebenwirkungen

Für die Nebenwirkungen liefert der pU die folgenden Operationalisierungen.

- Gesamtrate UE: ergänzend dargestellt
- Gesamtrate SUE: eingeschlossen
- Abbrüche wegen UE: eingeschlossen
- Anzahl Patienten mit relevanten UE: nicht eingeschlossen

Abweichend vom Vorgehen des pU werden die Ergebnisse zur Gesamtrate UE nur ergänzend ohne Effektschätzer dargestellt und fließen nicht in die Bewertung ein, da auch nicht patientenrelevante Ereignisse enthalten sind.

Abweichend von Abschnitt 4.3.1.3.1.6 von Modul 4 des Dossiers werden in der vorliegenden Nutzenbewertung jeweils die Ereignisse exklusive Exazerbationen dargestellt, da diese bereits in einem separaten Endpunkt erfasst werden und zudem eher den Nutzen als Nebenwirkungen abbilden.

Spezifische unerwünschte Ereignisse

Im Dossier werden Daten zu diversen einzelnen unerwünschten Ereignissen angeführt, die im Risk-Management-Plan genannt sind. Da keine entsprechenden Auswertungen innerhalb der relevanten Teilpopulation vorlagen, wurden spezifische UE nicht betrachtet.

- Krankenhausaufenthalte jedweder Ursache: nicht eingeschlossen

Krankenhausaufenthalte jedweder Ursache wurden abweichend vom Vorgehen des pU nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen, da Krankenhausaufenthalte zum einen als SUE, zum anderen als schwere Exazerbationen bereits berücksichtigt werden.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Da keine Ergebnisse zu Subgruppenanalysen für die relevante Teilpopulation dargestellt wurden, werden die Ergebnisse zu Subgruppenanalysen nicht kommentiert.
2.7.2.5  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 Indacaterol/Glycopyrronium herangezogen.

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

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Indacaterol/Glycopyrronium herangezogen.

2.7.2.7  Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Indacaterol/Glycopyrronium herangezogen.

2.7.2.8  Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1  Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Die Aussagekraft der Nachweise bestimmt die Ergebnissicherheit der Aussagen zum Zusatznutzen. Hierzu können Kategorien wie Beleg, Hinweis und Anhaltspunkt herangezogen werden, welche je nach Datenlage angewendet werden [5].

Der pU sieht aufgrund des Vorliegens der Evidenzstufe 1b (ein RCT), des jeweils niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene, der Fallzahl und Studiendauer, der Validität und Patientenrelevanz aller von ihm eingeschlossenen Endpunkte sowie der für Deutschland repräsentativen Studienpopulation die Aussagekraft der Ergebnisse als „sehr hoch“ an.

Wie in Abschnitt 2.7.2.3.2 dargestellt, weicht die Einschätzung der Relevanz der Gesamtpopulation der eingereichten Studie QUANTIFY von der des pU ab. Es werden 41 % der Studienteilnehmer als nicht relevant für die Nutzenbewertung eingestuft, da die Teilnehmer mit ICS-Behandlung nicht entsprechend der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt wurden.

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

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


Für Patienten mit COPD-Stufe IV leitet der pU einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab, für die er jedoch keine Daten vorgelegt hat. Da die Atemnot der Patienten mit COPD der Stufe IV verglichen mit solchen der Stufe III zunehme, geht er jedoch davon aus, dass auch diese Patienten von einer Therapie mit Indacaterol/Glycopyrronium maßgeblich profitieren. Das Ausmaß des Therapieerfolges lasse sich jedoch aufgrund des fehlenden direkten Vergleichs nicht quantifizieren.


Die detaillierte Bewertung zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Indacaterol/Glycopyrronium ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Indacaterol/Glycopyrronium eingesetzt.
2.7.2.9.2 **Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen**

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weitere Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Indacaterol/Glycopyrronium herangezogen.

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

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

2.7.2.9.4 **Verwendung von Surrogatendpunkten**

Der pU zieht im Rahmen der Nutzenbewertung keine Ergebnisse zu Surrogatendpunkten heran. Die dargestellten Surrogatendpunkte der spirometrischen Untersuchung werden vom pU lediglich unterstützend dargestellt und im Rahmen der vorliegenden Bewertung nicht berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).
3 Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation


3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt an, dass der duale Wirkansatz von Indacaterol/Glycopyrronium die Anzahl an Exazerbationen reduzieren, während die nur einmal tägliche Anwendung die Adhärenz erhöhe.

3.1.3 Prävalenz und Inzidenz

GKV-Patienten in der Zielpopulation


**Bewertung des Instituts**


**Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz**


### 3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Der pU reklamiert einen therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen für die gesamte GKV- Zielpopulation. Das Ergebnis der Nutzenbewertung identifizierte jedoch 4 Patientengruppen, für die unterschiedliche Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens zu treffen sind (siehe Abschnitt 2.5). Dies sind (i) COPD-Patienten der Stufe II, (ii) COPD-Patienten der Stufe III mit höchstens 2 Exazerbationen pro Jahr, (iii) COPD-Patienten der Stufe IV mit höchstens 2 Exazerbationen pro Jahr sowie (iv) COPD-Patienten der Stufen III und IV mit mehr als 2 Exazerbationen pro Jahr.

Ausschließlich zur ersten Subgruppe (i) liegen aussagekräftige Angaben im Dossier vor. Zur Schätzung der Anzahl der Zielpopulation für die anderen 3 Subgruppen durch das Institut wurden zum einen auf Grund der Zusammenfassung der COPD Stufen III und IV in der
Indacaterol/Glycopyrronium – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

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

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

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fach- und Gebrauchsinformationen [3,21,22].

3.2.2 Verbrauch

Den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient gibt der pU basierend auf den Fach- und Gebrauchsinformationen korrekt an [3,21,22].

3.2.3 Kosten

Die Kosten von Indacaterol/Glycopyrronium sowie von Tiotropium plus Formoterol stellt der pU nachvollziehbar dar. Für die Add-on-Therapie mit ICS bei bestimmten Patientengruppen gibt der pU keine Kosten an, da diese Kosten sowohl beim zu bewertenden Arzneimittel als auch bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie anfallen. Auf Grund der Identifikation von Subgruppen in Rahmen der Nutzenbewertung nimmt das Institut eine Ermittlung der Kosten
der Add-on-Therapie mit ICS vor. Hierzu wird stellvertretend für die ICS-Behandlung der Wirkstoff Budesonid für die Kostenermittlung herangezogen.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen

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

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patient sind für Indacaterol/Glycopyrronium mit 851,26 € sowie für Tiotropium (612,95 €) plus Formoterol (374,69 €) mit insgesamt 987,64 € korrekt.

Für die Gabe von Budesonid im Rahmen der ICS-Behandlung wurden Jahrestherapiekosten von 120,38 € ermittelt.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht für 3 bis 5 Jahre nach der Zulassung von Indacaterol/Glycopyrronium von einem Versorgungsanteil von 9 bis 10 % aus. Dies entspricht etwa 250 000 bis 270 000 Patienten.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

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

4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel
Der pU beschreibt in nachvollziehbarer Weise den Wirkmechanismus und die Anwendung von Indacaterol/Glycopyrronium im Vergleich zu anderen in Deutschland für die Therapie von COPD zugelassenen Arzneimitteln.

Zugelassene Anwendungsgebiete
Die Angaben zum zugelassenen Anwendungsgebiet von Indacaterol/Glycopyrronium in Deutschland entsprechen der Fachinformation. Auch der internationale Zulassungsstatus ist dargestellt. Es lagen in dem für die vorliegende Bewertung relevanten Anwendungsgebiet keine Zulassungen vor, die mehr als 12 Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden.

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

Die vom pU in Abschnitt 3.4 von Modul 3 des Dossiers beschriebenen Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind im Abgleich mit den geforderten Quellen (Fach- und Gebrauchsinformation, Risk-Management-Plan [23,24]) vollständig.
5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie


Tabelle 16: Indacaterol/Glycopyrronium: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

<table>
<thead>
<tr>
<th>Anwendungsgebiet</th>
<th>Zweckmäßige Vergleichstherapiea</th>
<th>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Erwachsene Patienten mit COPD Stufe II</td>
<td>LABA (Formoterol, Salmeterol) und/oder LAMA (Tiotropiumbromid)</td>
<td>Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen (Ausmaß: gering)</td>
</tr>
<tr>
<td>Erwachsene Patienten mit COPD und höchstens 2 Exazerbationen pro Jahr COPD Stufe III</td>
<td>LABA (Formoterol, Salmeterol) und/oder LAMA (Tiotropiumbromid)</td>
<td>Hinweis auf einen Zusatznutzen (Ausmaß: gering)</td>
</tr>
<tr>
<td>COPD Stufe IV</td>
<td>LABA (Formoterol, Salmeterol) und/oder LAMA (Tiotropiumbromid)</td>
<td>Zusatznutzen nicht belegt</td>
</tr>
<tr>
<td>Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und mehr als 2 Exazerbationen pro Jahr</td>
<td>LABA (Formoterol, Salmeterol) und/oder LAMA (Tiotropiumbromid) und zusätzlich inhalative Corticosteroide</td>
<td>Zusatznutzen nicht belegt</td>
</tr>
</tbody>
</table>


COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; ICS: inhalative Kortikosteroide; LABA: long-acting beta2-agonist (langwirksame Beta-2-Sympathomimetika); LAMA: long-acting muscarinic antagonist (langwirksame Anticholinergika)

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

5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen
### Tabelle 17: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<table>
<thead>
<tr>
<th>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</th>
<th>Bezeichnung der Patientengruppe</th>
<th>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation</th>
<th>Kommentar des Instituts</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>Erwachsene Patienten mit COPD und höchstens 2 Exazerbationen pro Jahr Patienten COPD Stufe III</td>
<td>127 013-158 773&lt;sup&gt;b&lt;/sup&gt;</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Patienten COPD Stufe IV</td>
<td>14 727-18 410&lt;sup&gt;b&lt;/sup&gt;</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und mehr als 2 Exazerbationen pro Jahr</td>
<td>183 726-2 29 667&lt;sup&gt;b&lt;/sup&gt;</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

<sup>a</sup> Angaben des pU  
<sup>b</sup> Schätzung des Instituts auf Grundlage der Angaben in Modul 3; COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung, GKV: gesetzliche Krankenversicherung, NVL: Nationale Versorgungsleitlinie, DMP: Disease-Management-Programm; pU: pharmazeutischer Unternehmer
5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Der pU wählt Tiotropium plus Formoterol als zweckmäßige Vergleichstherapie. Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patient sind für Indacaterol/Glycopyrronium sowie für Tiotropium und Formoterol korrekt.
Tabelle 18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

<table>
<thead>
<tr>
<th>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</th>
<th>Bezeichnung der Patientengruppe</th>
<th>Jahrestherapiekosten pro Patient in €</th>
<th>Kommentar des Instituts</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>Indacaterol/Glycopyrronium</strong></td>
<td>Erwachsene Patienten mit COPD Stufe II</td>
<td>851,26&lt;sup&gt;a&lt;/sup&gt;</td>
<td>Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patient sind korrekt. Die Ergebnisse der Nutzenbewertung machen eine vom pU abweichende Aufteilung der Zielpopulation in Patientengruppen notwendig. In Folge dieser Subgruppenbildung wurde bei Patienten mit mehr als 2 Exazerbationen pro Jahr zusätzlich noch die Kosten für die Behandlung mit Budesonid (120,38 €) berücksichtigt.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Erwachsene Patienten mit COPD und höchstens 2 Exazerbationen pro Jahr</td>
<td>851,26&lt;sup&gt;c&lt;/sup&gt;</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Patienten COPD Stufe III</td>
<td>851,26&lt;sup&gt;c&lt;/sup&gt;</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Patienten COPD Stufe IV</td>
<td>851,26&lt;sup&gt;c&lt;/sup&gt;</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und mehr als 2 Exazerbationen pro Jahr</td>
<td>971,64&lt;sup&gt;b&lt;/sup&gt;</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>LABA (Formoterol, Salmeterol) und/oder LAMA (Tiotropiumbromid)</strong></td>
<td>Erwachsene Patienten mit COPD Stufe II</td>
<td>987,64&lt;sup&gt;a&lt;/sup&gt;</td>
<td>Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patient (d. h. die Addition von Tiotropium mit 612,95 €&lt;sup&gt;a&lt;/sup&gt; plus Formoterol mit 374,69 €&lt;sup&gt;e&lt;/sup&gt;) sind korrekt. Die Ergebnisse der Nutzenbewertung machen eine vom pU abweichende Aufteilung der Zielpopulation in Patientengruppen notwendig. In Folge dieser Subgruppenbildung wurde bei Patienten mit mehr als 2 Exazerbationen pro Jahr zusätzlich noch die Kosten für die Behandlung mit Budesonid (120,38 €) berücksichtigt. Zu den Jahrestherapiekosten von Salmeterol macht der pU keine Angaben.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Erwachsene Patienten mit COPD und höchstens 2 Exazerbationen pro Jahr</td>
<td>987,64&lt;sup&gt;a&lt;/sup&gt;</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Patienten COPD Stufe III</td>
<td>987,64&lt;sup&gt;a&lt;/sup&gt;</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Patienten COPD Stufe IV</td>
<td>987,64&lt;sup&gt;a&lt;/sup&gt;</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und mehr als 2 Exazerbationen pro Jahr</td>
<td>1108,02&lt;sup&gt;b&lt;/sup&gt;</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

*a*: Angaben des pU  
*b*: Schätzung des Instituts auf Grundlage der Angaben in Modul 3; COPD: chronisch obstruktive Lungenkrankung, GKV: gesetzliche Krankenversicherung, NVL: Nationale Versorgungsleitlinie, pU: pharmazeutischer Unternehmer
5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

„Aufgrund fehlender Daten sollte Ultibro® Breezhaler® nicht zur Behandlung von Asthma angewendet werden.

Ultibro® Breezhaler® ist nicht für die Behandlung akuter Bronchospasmus-Anfälle angezeigt.

Es wurden unmittelbare Überempfindlichkeitsreaktionen nach der Anwendung von Indacaterol berichtet. Falls Anzeichen auftreten, die auf eine allergische Reaktion hindeuten, muss die Behandlung sofort abgesetzt und eine Alternativbehandlung eingeleitet werden.

In klinischen Studien mit Ultibro® Breezhaler® wurden keine Fälle von paradoxem Bronchospasmus beobachtet, jedoch unter anderen Inhalationstherapien; diese können lebensbedrohlich sein. Sollte ein paradoxe Bronchospasmus auftreten, muss die Behandlung sofort abgesetzt und eine Alternativbehandlung eingeleitet werden.

Ultibro® Breezhaler® ist bei Patienten mit Engwinkelglaukom, mit Harnverhalt sowie bei Patienten mit Krampfanfällen oder Hyperthyreose und bei Patienten, die auf beta-2-adrenerge Agonisten besonders empfindlich reagieren, mit Vorsicht anzuwenden.

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung war eine moderate mittlere Erhöhung der systemischen Gesamtexposition (AUCτau) gegenüber Glycopyrronium bis auf das 1,4-Fache, bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung und terminaler Niereninsuffizienz (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate unter 30 ml/min/1,73 m²) bis auf das 2,2-Fache zu beobachten. Bei diesen Patienten ist Ultibro® Breezhaler® nur anzuwenden, wenn der erwartete Nutzen die möglichen Risiken überwiegt.

linksventrikulärer Herzinsuffizienz, früherem Myokardinfarkt, Arrhythmien (mit Ausnahme von chronisch stabilem Vorhofflimmern), früherem Long-QT-Syndrom oder verlängerter QT-Zeit nach der Fridericia-Methode (> 450 ms) mit Vorsicht einzusetzen.

Beta-2-adrenerge Agonisten können bei manchen Patienten eine signifikante Hypokaliämie verursachen, die möglicherweise unerwünschte kardiovaskuläre Wirkungen verursachen kann. In klinischen Studien mit Ultibo® Breezhaler® wurden bei der empfohlenen therapeutischen Dosis keine klinisch relevanten Auswirkungen einer Hypokaliämie beobachtet.


Patienten mit der seltenen hereditären Galaktose-Intoleranz, Laktase-Mangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden."
6 Literatur


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

Externe Sachverständige


<table>
<thead>
<tr>
<th>Name</th>
<th>Frage 1</th>
<th>Frage 2 / Ergänzende Frage</th>
<th>Frage 3 / Ergänzende Frage</th>
<th>Frage 4 / Ergänzende Frage</th>
<th>Frage 5</th>
<th>Frage 6</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Wagner, Thomas O. F.</td>
<td>nein</td>
<td>ja / nein</td>
<td>ja / nein</td>
<td>nein / nein</td>
<td>ja</td>
<td>nein</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

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 darüber hinaus 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 darüber hinaus 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 die Einrichtung4, die Sie vertreten, 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 darüber hinaus 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 Einrichtung, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, 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?