

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Umeclidinium/Vilanterol gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 14.07.2014 übermittelt.

Fragestellung

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

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

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Umeclidinium/Vilanterol

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

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

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

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

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

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

Zusätzliche Fragestellung

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

Ergebnisse

Studienpool und Patientenpopulationen

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

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

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

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

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

COPD-Symptome (TDI)

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

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ)

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

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

Endpunkte ohne verwertbare Ergebnisse

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

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

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

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

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

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

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

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung

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

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

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

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

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