

IQWiG-Berichte – Nr. 649

**Fluticasonfuroat/Umeclidinium/
Vilanterol
(COPD) –
Addendum zum Auftrag A18-15**

Addendum

Auftrag: A18-46
Version: 1.0
Stand: 26.07.2018

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol (COPD) – Addendum zum Auftrag A18-15

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

09.07.2018

Interne Auftragsnummer:

A18-46

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG:

- Cornelia Rüdig
- Ulrich Grouven
- Charlotte Guddat
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Fluticasonfuroat, Umeclidinium, Vilanterol, Lungenkrankheiten – chronisch obstruktive, Nutzenbewertung, NCT02729051

Keywords: Fluticasone Furoate, Umeclidinium, Vilanterol, Pulmonary Disease – Chronic Obstructive, Benefit Assessment, NCT02729051

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|-----------|
| Tabellenverzeichnis | iv |
| Abbildungsverzeichnis | v |
| Abkürzungsverzeichnis..... | vi |
| 1 Hintergrund..... | 1 |
| 2 Bewertung..... | 2 |
| 2.1 Sensitivitätsanalysen zur Auswirkung des abrupten Absetzens von ICS im Vergleichsarm..... | 2 |
| 2.2 Auswertung der UE auf Ebene der SOC/PT | 8 |
| 2.3 Zusammenfassung..... | 8 |
| 3 Literatur | 10 |
| Anhang A – Sensitivitätsanalysen zu Exazerbationen der Studie IMPACT | 11 |
| Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen zur Studie IMPACT..... | 12 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 1: Ergebnisse (Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität zu Woche 4, stetig) – RCT, direkter Vergleich: FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI..... | 4 |
| Tabelle 2: Ergebnisse (Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität zu Woche 4, Responderanalysen) – RCT, direkter Vergleich: FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI | 5 |
| Tabelle 3: FF/UMEC/VI – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens..... | 9 |
| Tabelle 4: Ergebnisse (Morbidität - Exazerbationen exklusive Exazerbationen bis Tag 28) – RCT, direkter Vergleich: FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI..... | 11 |
| Tabelle 5: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 2 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI..... | 12 |
| Tabelle 6: Häufige SUEs, (in der SOC oder im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI..... | 13 |
| Tabelle 7: Häufige UEs, die zum Therapie- oder Studienabbruch führten (in der SOC oder im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI..... | 14 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zur Zeit bis zum Therapieabbruch, Studie IMPACT | 6 |
| Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zur Zeit bis zum Studienabbruch, Studie IMPACT | 7 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| CAT | COPD Assessment Test |
| COPD | Chronic obstructive pulmonary Disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung) |
| FF | Fluticasonfuroat |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| ICS | Inhaled Corticosteroid (inhalatives Kortikosteroid) |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| LABA | Long-acting β_2 adrenergic Receptor Agonist (langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum) |
| LAMA | Long-acting muscarinic Receptor Antagonist (langwirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist) |
| PT | Preferred Term (bevorzugter Begriff) |
| pU | pharmazeutischer Unternehmer |
| RCT | Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie) |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SGRQ | St. George`s Respiratory Questionnaire |
| SOC | System Organ Class (Systemorganklasse) |
| SUE | schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis |
| UE | unerwünschtes Ereignis |
| UMEC | Umeclidinium |
| VI | Vilanterol |

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 09.07.2018 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A18-15 (Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat in seinem Dossier [2] Ergebnisse der randomisierten, kontrollierten, 3-armigen Studie IMPACT zum Vergleich der Dreifachkombination Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol (FF/UMEC/VI) mit UMEC/VI bzw. mit FF/VI vorgelegt. Für die Nutzenbewertung hat der pU die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten herangezogen, die unter einer Therapie mit einem inhalativen Kortikosteroid und einem langwirksamen Beta-2-Sympathomimetikum (ICS + LABA) nicht ausreichend eingestellt waren und weiterhin Symptome der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) wie Exazerbationen aufwiesen, sowie ausschließlich den Vergleich von FF/UMEC/VI mit UMEC/VI. In der Nutzenbewertung wurde diese Studie nicht eingeschlossen, weil die zweckmäßige Vergleichstherapie, eine patientenindividuelle Therapieoptimierung nach Maßgabe des Arztes – unter Berücksichtigung der Vortherapie – mit LABA und einem langwirksamen Muskarinrezeptor-Antagonisten (LAMA) und ggf. ICS, im vom pU herangezogenen Vergleichsarm der Studie IMPACT nicht ausreichend umgesetzt ist.

In seiner Stellungnahme [3] hat der pU Sensitivitätsanalysen vorgelegt, die aus seiner Sicht zeigen, dass diese Therapieumstellung im Vergleichsarm durch das abrupte Absetzen von ICS nicht zu einem vermehrten Auftreten von Exazerbationen geführt habe und die zweckmäßige Vergleichstherapie (patientenindividuelle Therapieoptimierung) damit umgesetzt sei. Des Weiteren hat der pU Analysen der unerwünschten Ereignisse (UE) auf Ebene der Systemorganklassen (SOC) und bevorzugten Begriffe (Preferred Term, PT) vorgelegt. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieser nachgelieferten Analysen beauftragt.

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

2 Bewertung

2.1 Sensitivitätsanalysen zur Auswirkung des abrupten Absetzens von ICS im Vergleichsarm

Bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat der G-BA festgelegt, dass eine patientenindividuelle Therapieoptimierung die Substanzklassen LABA und LAMA umfasst und ICS nur ggf. zusätzlich indiziert ist. Wie in der Dossierbewertung beschrieben, deuten bei den in die Studie IMPACT eingeschlossenen Patientinnen und Patienten die trotz einer ICS + LABA-Vorbehandlung weiterhin bestehende Symptomatik sowie die Exazerbationshistorie darauf hin, dass zumindest für einen Teil dieser Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn die Indikation für eine Kombinationstherapie mit ICS + LABA + LAMA bestand. Dies wurde im Vergleichsarm nicht umgesetzt. Vielmehr erfolgte mit der Umstellung auf die ICS-freie Studienmedikation im Vergleichsarm eine Deeskalation der zu diesem Zeitpunkt bereits trotz der Gabe von ICS unzureichenden Therapie. Das abrupte Absetzen von ICS kann wiederum Exazerbationen begünstigen. Damit ist insgesamt infrage gestellt, ob die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm UMEC/VI der Studie IMPACT adäquat behandelt worden sind.

Um zu zeigen, dass das abrupte Absetzen von ICS im Vergleichsarm in den ersten 4 Wochen unter der Studienmedikation nicht zu vermehrten Exazerbationen führte und daher die zweckmäßige Vergleichstherapie als umgesetzt angesehen werden kann, hat der pU mit der Stellungnahme verschiedene Sensitivitätsanalysen vorgelegt: eine Analyse der jährlichen Exazerbationsrate ohne Berücksichtigung von Exazerbationen innerhalb der ersten 28 Tage, Auswertungen zur Symptomatik (COPD Assessment Test [CAT]-Score) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (St. George`s Respiratory Questionnaire [SGRQ]) in den ersten 4 Wochen sowie zur Zeit bis zum Therapieabbruch und bis zum Studienabbruch.

Diese vom pU vorgelegten Analysen werden nachfolgend bewertet.

Analysen zu Exazerbationen

Um zu zeigen, welchen Einfluss die Exazerbationen in den ersten 4 Wochen auf das Ergebnis der jährlichen Exazerbationsrate im gesamten Studienverlauf hat, legt der pU Auswertungen zur jährlichen Exazerbationsrate unter Ausschluss der Exazerbationen bis Tag 28 vor. Er argumentiert, dass der Ausschluss der frühen Exazerbationen nicht zu einer relevanten Änderung des Therapieeffektes von FF/UMEC/VI führe und die Auswertungen aus diesem Grund die Aussage in der Dossierbewertung, dass das abrupte Absetzen von ICS Exazerbationen begünstigen könne, nicht stützen würde.

Die vom pU vorgelegten Auswertungen sind nicht geeignet, das Argument, dass das abrupte Absetzen von ICS vermehrt zu Exazerbationen zu Beginn der Studie führt, zu entkräften. Dazu wären allenfalls Auswertungen der Exazerbationen in den ersten Wochen und eine vergleichende Betrachtung der Exazerbationen vor und nach Tag 28 geeignet. Solche Analysen legt der pU aber nicht vor.

In die vom pU nachgereichten Auswertungen (ohne Berücksichtigung von Exazerbationen innerhalb der ersten 28 Tage) wurden nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, die nach den ersten 28 Tagen mindestens 1 Tag unter Risiko waren. Der Anteil ausgeschlossener Patientinnen und Patienten war im Vergleichsarm UMEC/VI und im Interventionsarm FF/UMEC/VI unterschiedlich (5 % vs. 1,4 %). Bei den verbleibenden Patientinnen und Patienten verbesserte sich die Exazerbationsrate im Vergleichsarm deutlich gegenüber dem Interventionsarm (-10 % vs -4 %). Daraus ließe sich sogar schließen, dass im Vergleichsarm UMEC/VI mehr frühe Exazerbationen aufgetreten sein müssen als unter FF/UMEC/VI.

Die vorgelegten Analysen könnten allenfalls für die Aussage herangezogen werden, dass der Effekt auf die Exazerbationen, der sich in der Studie zeigt, auch bestehen bleibt, wenn man die Exazerbationen zu Beginn nicht berücksichtigt. Doch selbst diese Aussage wäre nur unter der Annahme zulässig, dass einzelne Exazerbationen unabhängig voneinander sind. Vielmehr ist jedoch anzunehmen, dass für Patientinnen und Patienten, die bereits zu Beginn unter einer für sie nur unzureichenden Therapie Exazerbationen zeigen, die Wahrscheinlichkeit steigt, im weiteren Studienverlauf vermehrt Exazerbationen zu erleiden [4,5].

Die vom pU vorgelegten Auswertungen sind demnach vor dem Hintergrund der Fragestellung, ob das abrupte Absetzen von ICS bei den Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie IMPACT vermehrt zu Exazerbationen geführt hat, nicht interpretierbar und werden nicht weiter betrachtet. Die vom pU vorgelegten Auswertungen sind in Anhang A dargestellt.

Auswertungen zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogene Lebensqualität

Um zu zeigen, dass nach der Randomisierung kein unmittelbarer negativer Effekt auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen mittels St. George's Respiratory Questionnaire [SGRQ]) und die Symptomatik (gemessen mittels COPD Assessment Test [CAT]) festzustellen ist, legt der pU in der Stellungnahme Analysen der mittleren Änderung des CAT Scores und des SGRQ Total Score zu Woche 4 vor. Diese sind in Tabelle 1 dargestellt. Im Anhang der Stellungnahme liegen zudem Responderanalysen zum CAT und zum SGRQ zu Woche 4 vor. Diese sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 1: Ergebnisse (Morbidity und gesundheitsbezogene Lebensqualität zu Woche 4, stetig) – RCT, direkter Vergleich: FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI

| Studie Endpunktkategorie Endpunkt | FF/UMEC/VI | | | UMEC/VI | | | FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI MD [95 %-KI]; p-Wert ^b Hedges' g [95 %- KI] ^c |
|---|----------------|--|--|----------------|--|--|---|
| | N ^a | Werte Studien- beginn MW (SD) | Änderung zu Woche 4 MW (SE) ^b | N ^a | Werte Studien- beginn MW (SD) | Änderung zu Woche 4 MW (SE) ^b | |
| IMPACT | | | | | | | |
| Morbidity | | | | | | | |
| CAT Score zu Woche 4 | 1152 | 18,0 (7,0) | -1,5 (0,2) | 530 | 17,5 (7,0) | -0,8 (0,2) | -0,7 [-1,2; -0,2] 0,007 -0,14 [-0,24, -0,03] |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | | | | | | |
| SGRQ Total Score zu Woche 4 | 1178 | 50,4 (17,5) | -4,2 (0,3) | 542 | 49,0 (17,7) | -2,6 (0,5) | -1,6 [-2,7; -0,5] 0,005 -0,15 [-0,25; -0,04] |
| <p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effekts berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: MMRM mit den Kovariablen Behandlungsgruppe, Raucherstatus, geografische Region, Visite, Baseline und den Interaktionstermen für Baseline und Visite sowie Behandlungsgruppe und Visite.</p> <p>c: eigene Berechnung</p> <p>CAT: COPD Assessment Test; COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; FF: Fluticasonfuroat; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; vs.: versus; VI: Vilanterol</p> | | | | | | | |

Tabelle 2: Ergebnisse (Morbidity und gesundheitsbezogene Lebensqualität zu Woche 4, Responderanalysen) – RCT, direkter Vergleich: FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI

| Studie Endpunktkategorie Endpunkt | FF/UMEC/VI | | UMEC/VI | | FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI |
|---|------------|--|---------|--|--------------------------------------|
| | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | RR [95 %-KI]; p-Wert ^a |
| IMPACT | | | | | |
| Morbidity (zu Woche 4) | | | | | |
| COPD-Symptomatik | | | | | |
| CAT-Responder ^b | 1220 | 562 (46) | 576 | 221 (38) | 1,20 [1,06; 1,35]; 0,002 |
| gesundheitsbezogene Lebensqualität (zu Woche 4) | | | | | |
| SGRQ-Responder ^c | 1220 | 585 (48) | 576 | 215 (37) | 1,28 [1,14; 1,45]; < 0,001 |
| a: Eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [6]. | | | | | |
| b: Patientinnen und Patienten mit einer Reduktion des CAT-Scores um ≥ 2 Punkte (eine Reduktion des Scores bedeutet eine Verbesserung). Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten zu Studienbeginn oder zum Auswertungszeitpunkt wurden als Non-Responder eingestuft. | | | | | |
| c: Patientinnen und Patienten mit einer Reduktion des SGRQ-Gesamtscores um ≥ 4 Punkte (eine Reduktion des Scores bedeutet eine Verbesserung). Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten zu Studienbeginn oder zum Auswertungszeitpunkt wurden als Non-Responder eingestuft. | | | | | |
| CAT: COPD Assessment Test; COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; FF: Fluticasonfuroat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; UMEC: Umeclidinium; vs.: versus; VI: Vilanterol | | | | | |

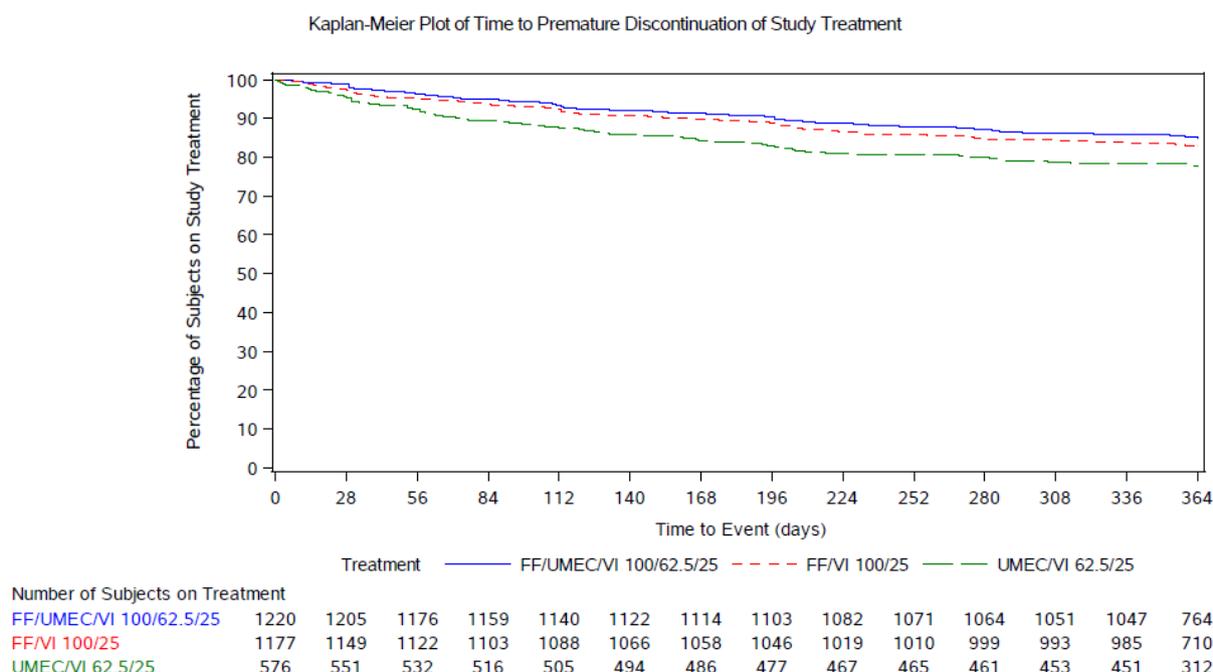
Der pU argumentiert anhand der mittleren Änderungen bis Woche 4, dass sich in beiden Studienarmen die Symptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität verbessert habe und dass keine relevanten Unterschiede zu Woche 4 zwischen den Patientinnen und Patienten bestehen würden, die ICS abgesetzt haben (UMEC/VI-Arm) und denjenigen, deren ICS beibehalten wurde (FF/VI) und somit durch das Absetzen des ICS keine Verschlechterung der Lebensqualität festzustellen sei.

Dieser Argumentation wird nicht gefolgt. Zunächst ist zu berücksichtigen, dass alle in die Teilpopulation eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine Kombination aus LABA und ICS in der Vorbehandlung erhalten hatten und mit dieser nur unzureichend eingestellt waren und weiterhin Symptome einschließlich Exazerbationen aufwiesen. Der FF/VI-Arm, der für die Patientinnen und Patienten eine Fortführung ihrer unzureichenden ICS + LABA-Therapie bedeutet, ist deshalb nicht sinnvoll interpretierbar in Bezug auf die Fragestellung, ob das abrupte Absetzen von ICS zu vermehrten Exazerbationen führt. Die Ergebnisse zum FF/VI-Arm werden deshalb nicht weiter betrachtet.

In Bezug auf die mittlere Änderung von CAT-Score und SGRQ Total Score zu Woche 4 zeigen sich unter Berücksichtigung von Hedges' g zwar keine relevanten Unterschiede zwischen der Dreifachkombination (FF/UMEC/VI) und dem UMEC/VI-Arm. Betrachtet man hingegen die Responderanalysen, fällt auf, dass der Effekt sowohl bei der Symptomatik als auch bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bereits zu Woche 4 besteht. Diese Ergebnisse lassen sich am ehesten dahin gehend interpretieren, dass sie gegen die Argumentation des pU sprechen.

Zeit bis Therapie- bzw. Studienabbruch

Als weitere Sensitivitätsanalyse legt der pU Kaplan-Meier-Kurven zur Zeit bis zum Therapieabbruch (Abbildung 1) bzw. zur Zeit bis zum Studienabbruch (Abbildung 2) in der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, die mit ICS + LABA vorbehandelt wurden, vor.



Note: Kaplan-Meier estimate of time to premature discontinuation of study treatment. Subjects are represented from their Day 1 date to the date of last dose of study treatment (or date of death). Subjects that complete the treatment period per protocol are censored at the earliest of date of last dose of study treatment and day 365.

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zur Zeit bis zum Therapieabbruch, Studie IMPACT

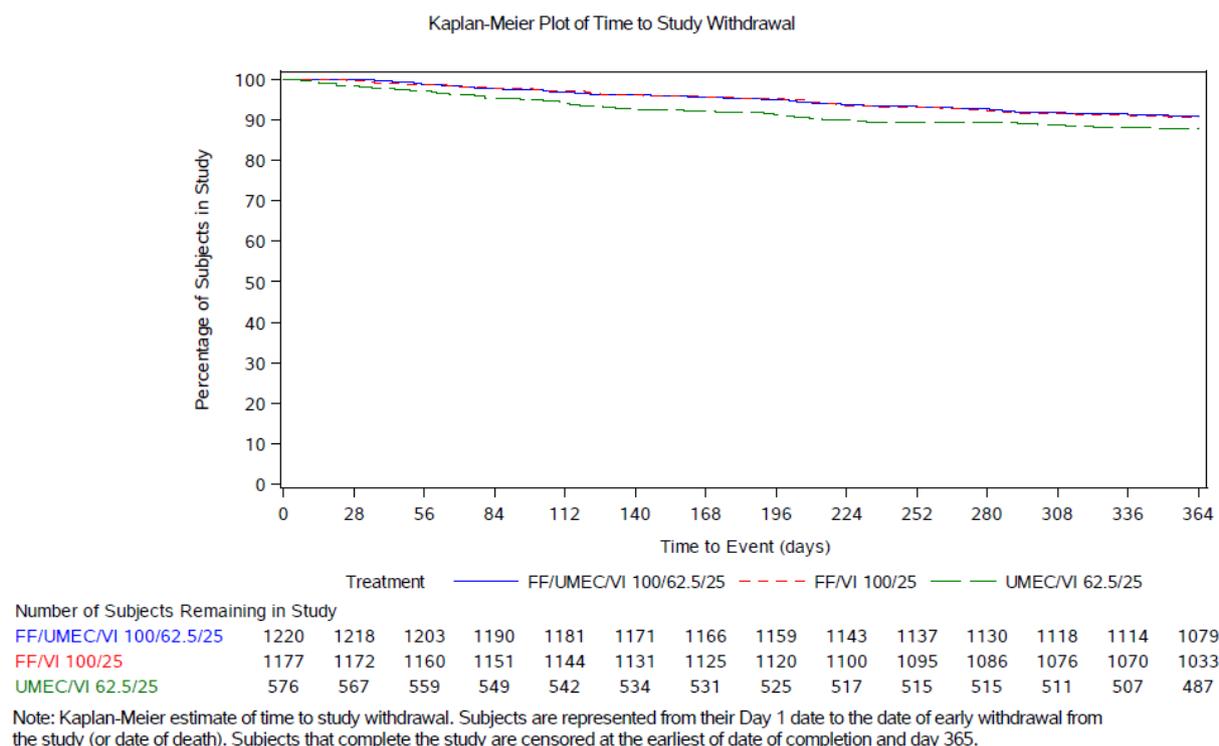


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zur Zeit bis zum Studienabbruch, Studie IMPACT

Aus Sicht des pU sei nicht zu erkennen, dass sich Patientinnen und Patienten, deren ICS abgesetzt wurde (UMEC/VI), hinsichtlich des frühen Therapie- bzw. Studienabbruchs von denjenigen Patientinnen und Patienten unterscheiden würden, die ICS beibehalten haben (FF/VI).

Bei der Zeit bis zum Therapie- bzw. Studienabbruch zeigen sich keine auffälligen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen UMEC/VI und FF/VI während der ersten 28 Tage. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass dem Studienprotokoll nach ein Abbruch der Therapie oder der Studie bei Exazerbationen auch nicht vorgesehen war. Es besteht demnach kein direkter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Exazerbationen und dem Therapie- bzw. Studienabbruch. Im weiteren Studienverlauf zeigt sich tendenziell ein erhöhter Anteil an Therapie- bzw. Studienabbrechern im Behandlungsarm UMEC/VI. Es liegen weder Informationen dazu vor, wie viele Patientinnen und Patienten in den ersten 4 Wochen noch wie viele im gesamten Studienverlauf wegen Exazerbationen abgebrochen haben. Die Daten sind deshalb nicht zu interpretieren.

Schlussfolgerungen

Die vom pU mit der Stellungnahme vorgelegten Sensitivitätsanalysen sind insgesamt nicht geeignet, die Aussage der Dossierbewertung zu entkräften, das abrupte Absetzen von ICS könne in der Studie IMPACT zu vermehrten Exazerbationen geführt haben. Die vorgelegten Auswertungen sind entweder nicht dahin gehend interpretierbar (Exazerbationen, Zeit bis

zum Therapie- bzw. Studienabbruch) oder sie sprechen eher gegen die Argumentation des pU (Auswertungen zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität).

Davon unabhängig ist zu beachten, dass ein Teil der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm UMEC/VI der Studie durch das Absetzen von ICS nicht nur zu Beginn der Studie, sondern über den gesamten Studienverlauf ggf. unzureichend behandelt wurde.

Aussagekräftige Daten wären nur durch einen Vergleich mit einem zusätzlichen Studienarm möglich, in dem die Patientinnen und Patienten tatsächlich gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie patientenindividuell auf eine Behandlung mit LABA + LAMA bzw. LABA + LAMA + ICS umgestellt werden.

Es bleibt daher weiterhin unklar, ob im Vergleichsarm LABA + LAMA die adäquate Therapie im Sinne der patientenindividuellen Therapieoptimierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Patientinnen und Patienten darstellte.

2.2 Auswertung der UE auf Ebene der SOC/PT

Der pU hat für die Studie IMPACT Auswertungen der UE auf Ebene der SOC / PT für die relevante Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit ICS + LABA-Vorbehandlung nachgeliefert. Die häufigen UE, schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) und Abbrüche wegen UE sind in Tabelle 5 bis Tabelle 7 im Anhang A dargestellt.

Anhand dieser Auswertungen wurden keine relevanten spezifischen UE für die Bewertung von FF/UMEC/VI gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

2.3 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von FF/UMEC/VI aus der Dossierbewertung A18-15 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 3 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von FF/UMEC/VI unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A18-15 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 3: FF/UMEC/VI – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

| Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|--|--|---|
| Erhaltungstherapie bei Erwachsenen mit moderater bis schwerer COPD, die mit einer Kombination aus einem ICS und einem LABA nicht ausreichend eingestellt sind ^b | eine patientenindividuelle Therapieoptimierung nach Maßgabe des Arztes – unter Berücksichtigung der Vortherapie – mit LABA und LAMA und ggf. ICS | Zusatznutzen nicht belegt |
| <p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b: Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten, für die die Wirkstoffkombination FF/UMEC/VI infrage kommt, mit der vorangegangenen Therapie ihrer COPD nicht ausreichend therapiert werden konnten und weiterhin Symptome (einschließlich Exazerbationen) aufweisen.</p> <p>COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; FF: Fluticasonfuroat; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum; LAMA: langwirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist; UMEC: Umeclidinium; VI: Vilanterol</p> | | |

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.
Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol (COPD): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-15 [online]. 30.05.2018 [Zugriff: 17.07.2018]. (Band 632).
2. GlaxoSmithKline. Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol (Trelegy Ellipta): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 26.02.2018 [Zugriff: 07.06.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/352/#tab/dossier>.
3. GlaxoSmithKline. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 632: Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol (COPD): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-15. 2018: [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/352/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Mullerova H, Tal-Singer R et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2010; 363(12): 1128-1138.
5. Hurst JR, Donaldson GC, Quint JK, Goldring JJ, Baghai-Ravary R, Wedzicha JA. Temporal clustering of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2009; 179(5): 369-374.
6. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574.

Anhang A – Sensitivitätsanalysen zu Exazerbationen der Studie IMPACT

Tabelle 4: Ergebnisse (Morbidität - Exazerbationen exklusive Exazerbationen bis Tag 28) – RCT, direkter Vergleich: FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI

| Studie Endpunktkategorie Endpunkt | FF/UMEC/VI | | UMEC/VI | | FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI |
|--|-------------------|---|------------------|---|--|
| | N | Jährliche Exazerbationsrate [95 %-KI] | N | Jährliche Exazerbationsrate [95 %-KI] | Rate Ratio [95 %-KI]; p-Wert ^a |
| IMPACT | | | | | |
| Morbidität | | | | | |
| Jährliche Exazerbationsrate ^b | | | | | |
| moderate oder schwere Exazerbationen | 1200 ^c | 0,68 [0,62; 0,75] | 547 ^c | 0,84 [0,74; 0,96] | 0,81 [0,69; 0,95]; 0,010 |
| schwere Exazerbationen | | k. A. | | k. A. | k. A. |
| <p>a: Negativ-Binomial-Modell adjustiert nach Geschlecht, Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme, Raucherstatus, geografische Region und FEV₁ % Sollwert an Tag 1</p> <p>b: Ausgeschlossen sind Exazerbationen, die vor oder am Tag 28 beginnen.</p> <p>c: Es wurden nur Patientinnen und Patienten in die Auswertung eingeschlossen, die nach den ersten 28 Tagen mindestens 1 Tag unter Risiko waren. Patientinnen und Patienten, die innerhalb der ersten 28 Tage die Studie abgebrochen hatten, wurden nicht eingeschlossen.</p> <p>FEV₁: forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; FF: Fluticasonfuroat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UMEC: Umeclidinium; vs.: versus; VI: Vilanterol</p> | | | | | |

Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen zur Studie IMPACTTabelle 5: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 2 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI

| Studie | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
|---|--|--------------------|
| | FF/UMEC/VI N = 1220 | UMEC/VI N = 576 |
| SOC^a | | |
| PT^a | | |
| IMPACT | | |
| Gesamtrate UEs | 799 (65) | 378 (66) |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 492 (40) | 214 (37) |
| virale Infektion der oberen Atemwege | 152 (12) | 56 (10) |
| Infektion der oberen Atemwege NNB | 82 (7) | 35 (6) |
| Pneumonie | 81 (7) | 20 (3) |
| Bronchitis | 56 (5) | 31 (5) |
| Grippe | 38 (3) | 13 (2) |
| orale Candidose | 33 (3) | 12 (2) |
| Pharyngitis | 28 (2) | 17 (3) |
| Harnwegsinfektion | 24 (2) | 12 (2) |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 243 (20) | 133 (23) |
| chronisch-obstruktive Lungenerkrankung | 112 (9) | 74 (13) |
| Husten | 33 (3) | 17 (3) |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | 152 (12) | 62 (11) |
| Rueckenschmerzen | 32 (3) | 16 (3) |
| Arthralgie | 28 (2) | 9 (2) |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 137 (11) | 63 (11) |
| Diarrhö | 27 (2) | 16 (3) |
| Erkrankungen des Nervensystems | 126 (10) | 38 (7) |
| Kopfschmerz | 67 (5) | 26 (5) |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 70 (6) | 41 (7) |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | 67 (5) | 24 (4) |
| Herzerkrankungen | 68 (6) | 25 (4) |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 52 (4) | 34 (6) |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | 46 (4) | 19 (3) |
| Untersuchungen | 38 (3) | 26 (5) |
| Psychiatrische Erkrankungen | 41 (3) | 15 (3) |
| Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | 22 (2) | 12 (2) |

(Fortsetzung)

Tabelle 5: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 2 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI (Fortsetzung)

a: MedDRA-Version 20.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
 MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten;
 PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse;
 UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 6: Häufige SUEs, (in der SOC oder im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI

| Studie | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
|--|--|--------------------|
| | FF/UMEC/VI N = 1220 | UMEC/VI N = 576 |
| SOC^a | | |
| PT^a | | |
| IMPACT | | |
| Gesamtrate SUEs | 207 (17) | 102 (18) |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 111 (9) | 69 (12) |
| chronisch-obstruktive Lungenerkrankung | 102 (8) | 68 (12) |
| Infektionen und parasitaere Erkrankungen | 57 (5) | 19 (3) |
| Pneumonie | 44 (4) | 13 (2) |
| Herzerkrankungen | 26 (2) | 7 (1) |

a: MedDRA-Version 20.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
 MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten;
 PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 7: Häufige UEs, die zum Therapie- oder Studienabbruch führten (in der SOC oder im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI

| Studie SOC ^a PT ^a | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
|--|--|--------------------|
| | FF/UMEC/VI N = 1220 | UMEC/VI N = 576 |
| IMPACT | | |
| Gesamtrate Abbruch wegen UEs | 49 (4) | 48 (8) |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 24 (2) | 28 (5) |
| chronisch-obstruktive Lungenerkrankung | 18 (1) | 21 (4) |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 11 (< 1) | 7 (1) |
| Herzerkrankungen | 5 (< 1) | 6 (1) |
| a: MedDRA-Version 20.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus | | |