

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 COPD². 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.

Der pU folgt der Festlegung des G-BA und hat aus den genannten Optionen Formoterol in Kombination mit Tiotropium als zweckmäßige Vergleichstherapie ausgewählt. Er ließ aber beim Einschluss von Studien die oben genannten Bedingungen für den ICS-Einsatz unberücksichtigt.

Abweichend hiervon wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung die vom G-BA festgelegten Kriterien zur ICS-Behandlung herangezogen. Die Bewertung erfolgte für Patienten der COPD-Stufen II bis IV bezüglich patientenrelevanter Endpunkte. In die Bewertung gingen ausschließlich direkt vergleichende, randomisierte kontrollierte Studien (RCT) einer Mindestdauer von 6 Monaten ein.

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.

Zulassungsverfahrens durchgeführt wurde. Eingeschlossen wurden 934 Patienten mit COPD der Stufen II und III. Eine bei den Patienten bereits bestehende ICS-Therapie wurde in der Studie beibehalten. Bei den Studienteilnehmern mit ICS-Therapie entsprach diese bis auf wenige Ausnahmen nicht den durch die zweckmäßige Vergleichstherapie vorgegebenen Bedingungen. Daher wurden diese Patienten, die 41 % der Studienteilnehmer darstellen, von der Bewertung ausgeschlossen. Somit lagen für Patienten, die die G-BA-Vorgaben für eine ICS-Therapie erfüllen (mindestens COPD-Stufe III und mehr als 2 Exazerbationen pro Jahr) sowie Patienten der Stufe IV keine relevanten Daten vor. Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene wie auch für alle eingeschlossenen Endpunkte als niedrig eingestuft.

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigte sich bei der relevanten Teilpopulation der Studie QUANTIFY kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher ist ein Zusatznutzen von Indacaterol/Glycopyrronium im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für diesen Endpunkt nicht belegt.

Morbidität

Transition Dyspnea Index

Beim Endpunkt Transition Dyspnea Index (TDI) handelt es sich um einen Fragebogen zur direkten Messung der Änderung der Dyspnoe gegenüber dem Zustand bei Studienbeginn. Für diesen Endpunkt zeigte sich bei der relevanten Teilpopulation der Studie QUANTIFY (ohne ICS-Behandlung) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Indacaterol/Glycopyrronium. Hinsichtlich des Schweregrads zeigte sich ein Hinweis auf eine Interaktion. Während sich bei den Patienten in COPD-Stufe III ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Indacaterol/Glycopyrronium zeigt, ist der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der Patienten der COPD-Stufe II nicht statistisch signifikant. Da dieses Ergebnis nur auf einer Studie basiert, ergibt sich daraus ein Hinweis auf einen Zusatznutzen für Patienten der COPD-Stufe III mit höchstens 2 Exazerbationen pro Jahr und ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen für Patienten der COPD-Stufe II jeweils von Indacaterol/Glycopyrronium im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

COPD Assessment Test

Beim Endpunkt COPD Assessment Test (CAT) handelt es sich um einen Fragebogen zur Messung von COPD-Symptomen und der damit verbundenen Alltagsbeeinträchtigung. Für diesen Endpunkt zeigte sich bei der relevanten Teilpopulation der Studie QUANTIFY ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, der jedoch nur eine geringfügige Effektstärke zeigt. Insgesamt ergibt sich aus diesem Ergebnis kein Zusatznutzen von Indacaterol/Glycopyrronium im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für diesen Endpunkt.

Moderate und schwere Exazerbationen

Für die Endpunkte moderate Exazerbationen und schwere Exazerbationen zeigte sich bei der relevanten Teilpopulation der Studie QUANTIFY jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Hinsichtlich des Schweregrads zeigte sich in beiden Fällen ein Hinweis auf eine Interaktion. Bei moderaten Exazerbationen zeigt sich für Patienten in COPD-Stufe III ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Indacaterol/Glycopyrronium, der jedoch nur eine geringfügige Effektstärke zeigt. Der entsprechende Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der Patienten der COPD-Stufe II ist hingegen nicht statistisch signifikant. Bei schweren Exazerbationen ist der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in beiden Schweregradsubgruppen nicht statistisch signifikant. Insgesamt ist ein Zusatznutzen von Indacaterol/Glycopyrronium im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die beiden Endpunkte moderate und schwere Exazerbationen nicht belegt.

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

Anwendungsgebiet		Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit COPD Stufe II		LABA (Formoterol , Salmeterol) und /oder LAMA (Tiotropiumbromid)	Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen (Ausmaß: gering)
Erwachsene Patienten mit COPD und höchstens 2 Exazerbationen pro Jahr	COPD Stufe III	LABA (Formoterol , Salmeterol) und /oder LAMA (Tiotropiumbromid)	Hinweis auf einen Zusatznutzen (Ausmaß: gering)
	COPD Stufe IV	LABA (Formoterol , Salmeterol) und /oder LAMA (Tiotropiumbromid)	Zusatznutzen nicht belegt
Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und mehr als 2 Exazerbationen pro Jahr		LABA (Formoterol , Salmeterol) und /oder LAMA (Tiotropiumbromid) und zusätzlich inhalative Corticosteroide	Zusatznutzen nicht belegt
<p>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: long-acting beta2-agonist (langwirksame Beta-2-Sympathomimetika); LAMA: long-acting muscarinic antagonist (langwirksame Anticholinergika)</p>			

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