

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Aclidiniumbromid/Formoterol gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.02.2015 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Aclidiniumbromid/Formoterol (im Folgenden als Aclidinium/Formoterol bezeichnet) als bronchodilatatorische Erhaltungstherapie zur Linderung von Symptomen bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Gemäß der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich die folgenden beiden Fragestellungen für die Nutzenbewertung (Tabelle 2).

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Aclidinium/Formoterol

Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
1	Erwachsene Patienten mit COPD ab einem mittleren Schweregrad ( $50\% \leq FEV_1 < 80\%$ Soll) <sup>b</sup>	LABA ( <b>Formoterol</b> , Salmeterol) und / oder LAMA (Tiotropium)
2	Erwachsene Patienten mit COPD mit darüber hinausgehenden Schweregraden ( $30\% \leq FEV_1 < 50\%$ Soll bzw. $FEV_1 < 30\%$ oder respiratorische Insuffizienz) mit $\geq 2$ Exazerbationen pro Jahr <sup>c</sup>	LABA ( <b>Formoterol</b> , Salmeterol) und / oder LAMA (Tiotropium) <b>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: Zur besseren Verständlichkeit wird im Bericht die Bezeichnung „Patienten mit COPD Stufe II und Patienten mit COPD-Stufen  $\geq$  III mit  $< 2$  Exazerbationen pro Jahr“ verwendet.  
c: Zur besseren Verständlichkeit wird im Bericht die Bezeichnung „Patienten mit COPD-Stufen  $\geq$  III mit  $\geq 2$  Exazerbationen pro Jahr“ verwendet.  
COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; FEV<sub>1</sub>: expiratorische Einsekundenkapazität; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICS: inhalative Kortikosteroide; LABA: langwirksame Beta-2-Sympathomimetika; LAMA: langwirksame Anticholinergika; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Aus den vom G-BA genannten Optionen wählt der pU für Fragestellung 1 Formoterol und für Fragestellung 2 Formoterol und zusätzlich inhalative Kortikosteroide (ICS) als zweckmäßige Vergleichstherapie aus. Die Bewertung wird für die in Tabelle 2 beschriebenen Populationen mit den vom pU gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapien durchgeführt.

Die Bewertung erfolgt bezüglich patientenrelevanter Endpunkte und auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten. Für die Ableitung des Zusatznutzens wurden randomisierte kontrollierte Studien (RCT) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

## **Ergebnisse**

### ***Studienpool und Patientenpopulation***

Zum direkten Vergleich von Aclidinium/Formoterol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden 3 doppelblinde, multizentrische, randomisierte kontrollierte Zulassungsstudien (LAC-MD-32, ACLIFORM und AUGMENT mit Verlängerungsstudie LAC-MD-36) eingeschlossen. Alle 3 Studien untersuchten den Vergleich jeweils einer morgendlichen und abendlichen Inhalation der Fixkombination aus 400 µg Aclidinium und 12 µg Formoterol gegenüber 12 µg Formoterol. Die Studiendauer betrug 24 Wochen (ACLIFORM, AUGMENT) und 52 Wochen (LAC-MD-32, AUGMENT mit Verlängerungsstudie LAC-MD-36). Eingeschlossen wurden Patienten im Alter von mindestens 40 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer COPD, d. h. der Schweregradstufen II und III. Die Patienten mussten zudem beim Studieneinschluss eine Raucheranamnese von mindestens 10 Packungsjahren aufweisen.

Eine Behandlung mit ICS konnte in allen 3 Studien unabhängig vom Schweregrad und der Exazerbationshäufigkeit der Patienten als Begleittherapie fortgeführt werden. Da bei einem Großteil der Studienteilnehmer die Behandlung nicht den durch die zweckmäßige Vergleichstherapie vorgegebenen Bedingungen entsprach, wurden vom pU Analysen von Teilpopulationen für die beiden Fragestellungen durchgeführt.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studien ACLIFORM, AUGMENT und LAC-MD-32 für Fragestellung 1 als niedrig beurteilt. Für Fragestellung 2 wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene hingegen für die Studien AUGMENT und LAC-MD-32 als hoch bewertet. Die Ergebnisse der Verlängerungsstudie LAC-MD-36 weisen generell aufgrund einer hohen Abbruchrate ein hohes Verzerrungspotenzial auf und werden daher nur ergänzend dargestellt.

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

Die bewerteten Teilpopulationen der 3 eingeschlossenen Studien für Fragestellung 1 enthalten gemäß der Auswertung des pU alle Patienten mit COPD Stufe II und III, die keine Begleittherapie mit ICS erhielten. Für Patienten mit COPD Stufe IV liegen keine aussagekräftigen Daten zur Beantwortung der Fragestellung 1 vor. In der vom pU dargestellten Teilpopulation (Patienten ohne ICS-Begleittherapie) finden sich auch 36 Patienten, die eine COPD der Stufe III und zugleich 2 oder mehr Exazerbationen im Vorjahr hatten, diese sind daher für die Fragestellung 1 nicht relevant. Insgesamt handelt es sich dabei jedoch je nach Studie nur um maximal 5,3 % der Patienten. Daher wird die vom pU ausgewertete Teilpopulation für Fragestellung 1 näherungsweise als verwendbar für die

Nutzenbewertung eingeschätzt und die entsprechenden Analysen werden in die Bewertung eingeschlossen.

Folgende Auswertungen liegen für die Beantwortung der Fragestellung 1 vor.

#### *COPD-Symptome (TDI-Responder)*

Für den Endpunkt COPD-Symptome (Transition-Dyspnea-Index[TDI]-Responder) zeigte sich bei der relevanten Teilpopulation der Fragestellung 1 in der Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Aclidinium/Formoterol. Dieser zeigte nur eine geringfügige Effektstärke. Im weiteren Verlauf der Bewertung von Subgruppenmerkmalen ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal COPD-Schweregrad. Im Ergebnis der Subgruppenanalyse zeigte sich in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Effekt ausschließlich bei den Patienten mit COPD Stufe III. Dieser zeigte ebenfalls nur eine geringfügige Effektstärke. Insgesamt ergibt sich weder für die Patienten mit COPD Stufe II noch für die Patienten mit COPD Stufe III mit weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Aclidinium/Formoterol im Vergleich zu Formoterol, ein Zusatznutzen ist damit für den Endpunkt TDI-Responder nicht belegt.

#### *COPD-Symptome (E-RS-Responder)*

Der E-RS (Exacerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool Respiratory Symptoms) ist ein Fragebogen, der die Schwere respiratorischer COPD-Symptome misst. Für diesen Endpunkt zeigte sich bei der relevanten Teilpopulation der Fragestellung 1 in der Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Aclidinium/Formoterol. Hinsichtlich des COPD-Schweregrads ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation. Im Ergebnis der Subgruppenanalyse zeigte sich in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Effekt ausschließlich bei den Patienten mit COPD Stufe III. Insgesamt ergibt sich ein Beleg für einen Zusatznutzen bei Patienten mit COPD Stufe III mit weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr für den Endpunkt COPD-Symptome (E-RS-Responder). Für Patienten mit COPD Stufe II ergibt sich – trotz eines nicht signifikanten Effekts – ein Hinweis auf einen Zusatznutzen für den Endpunkt COPD-Symptome (E-RS-Responder), weil nur ein Hinweis auf Interaktion vorliegt und das Ergebnis der Gesamtpopulation statistisch signifikant ist.

#### *Schwere Exazerbationen (HCRU)*

Für den Endpunkt Anteil Patienten mit schweren Exazerbationen (Health Care Resource Utilization – HCRU) zeigte sich bei der relevanten Teilpopulation der Fragestellung 1 in der Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Hinsichtlich des COPD-Schweregrads ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation. Im Ergebnis der Subgruppenanalyse zeigte sich in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Effekt ausschließlich bei den Patienten mit COPD Stufe III. Insgesamt ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen bei Patienten mit COPD

Stufe III mit weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr für den Endpunkt schwere Exazerbationen (HCRU). Für Patienten mit COPD Stufe II ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Aclidinium/Formoterol im Vergleich zu Formoterol, ein Zusatznutzen ist damit für schwere Exazerbationen nicht belegt.

#### *Weitere Endpunkte*

Für die weiteren untersuchten Endpunkte zeigte sich bei der relevanten Teilpopulation der Fragestellung 1 in der Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Mortalität, Gesundheitszustand [EQ-5D VAS], gesundheitsbezogene Lebensqualität [SGRQ] und Nebenwirkungen [SUE, Abbruch wegen UE]) oder bedeutsame nicht erklärbare Heterogenität ohne eindeutige Ergebnisrichtung (moderate Exazerbationen [HCRU]). Damit ergibt sich für keinen dieser Endpunkte ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. für einen größeren oder geringeren Schaden von Aclidinium/Formoterol im Vergleich zu Formoterol, ein Zusatznutzen bzw. ein größerer oder geringerer Schaden ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

#### ***Fragestellung 2: Patienten mit COPD-Stufen $\geq$ III mit $\geq$ 2 Exazerbationen pro Jahr***

Die bewerteten Teilpopulationen der 3 eingeschlossenen Studien für Fragestellung 2 enthalten ausschließlich Patienten mit COPD Stufe III mit 2 oder mehr Exazerbationen im Jahr, die eine Begleittherapie mit ICS erhielten. Es liegen somit keine Daten von Patienten mit COPD Stufe IV zur Beantwortung der Fragestellung 2 vor.

Für erwachsene Patienten mit COPD der Stufe III mit 2 oder mehr Exazerbationen pro Jahr ergaben sich bei keinem der untersuchten Endpunkte (Mortalität, COPD-Symptome [TDI-Responder, E-RS-Responder], moderate Exazerbationen, schwere Exazerbationen, Gesundheitszustand [EQ-5D VAS], gesundheitsbezogene Lebensqualität [SGRQ] und Nebenwirkungen [SUE, Abbruch wegen UE]) statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Damit ergibt sich für keinen der untersuchten Endpunkte ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. für einen größeren oder geringeren Schaden von Aclidinium/Formoterol + ICS im Vergleich zu Formoterol + ICS, ein Zusatznutzen bzw. ein größerer oder geringerer Schaden ist damit für diese Endpunkte 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 Aclidinium/Formoterol 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***

Aus den vorgelegten Daten ergibt sich für Patienten mit COPD der Stufe II ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen und für Patienten mit COPD der Stufe III mit weniger als

2 Exazerbationen pro Jahr ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen jeweils von Aclidinium/Formoterol im Vergleich zu Formoterol.

Da für die Teilpopulation der Patienten mit COPD Stufe IV mit weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr keine Daten vorgelegt wurden, ist ein Zusatznutzen von Aclidinium/Formoterol im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Teilpopulation nicht belegt.

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

Für erwachsene Patienten mit COPD der Stufe III mit 2 oder mehr Exazerbationen pro Jahr ergeben sich aus den vorgelegten Daten weder positive noch negative Effekte. Für die Teilpopulation der Patienten mit COPD Stufe IV mit 2 oder mehr Exazerbationen pro Jahr wurden keine Daten vorgelegt.

Zusammenfassend ist ein Zusatznutzen von Aclidinium/Formoterol + ICS für erwachsene Patienten mit COPD der Stufen III und IV mit 2 oder mehr Exazerbationen pro Jahr gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Formoterol + ICS) nicht belegt.

***Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung***

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

Tabelle 3: Acclidinium/Formoterol – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	
1	Erwachsene Patienten mit COPD mit einem mittleren Schweregrad ( $50\% \leq FEV_1 < 80\%$ Soll) <sup>b</sup>	LABA ( <b>Formoterol</b> , Salmeterol) und / oder LAMA (Tiotropium)	Hinweis auf einen Zusatznutzen (Ausmaß: gering)	
	Erwachsene Patienten mit COPD mit < 2 Exazerbationen pro Jahr	$30\% \leq FEV_1 < 50\%$ Soll <sup>c</sup>	LABA ( <b>Formoterol</b> , Salmeterol) und / oder LAMA (Tiotropium)	Beleg für einen Zusatznutzen (Ausmaß: beträchtlich)
		$FEV_1 < 30\%$ Soll oder respiratorische Insuffizienz <sup>d</sup>	LABA ( <b>Formoterol</b> , Salmeterol) und / oder LAMA (Tiotropium)	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erwachsene Patienten mit einer über einen mittleren Schweregrad hinausgehenden COPD ( $30\% \leq FEV_1 < 50\%$ Soll bzw. $FEV_1 < 30\%$ oder respiratorische Insuffizienz) <sup>e</sup> mit $\geq 2$ Exazerbationen pro Jahr	LABA ( <b>Formoterol</b> , Salmeterol) und / oder LAMA (Tiotropium) <b>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: entspricht gemäß spirometrischer Schweregradeinteilung COPD Stufe II

c: entspricht gemäß spirometrischer Schweregradeinteilung COPD Stufe III

d: entspricht gemäß spirometrischer Schweregradeinteilung COPD Stufe IV

e: entspricht gemäß spirometrischer Schweregradeinteilung COPD Stufe III und IV

COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; FEV<sub>1</sub>: expiratorische Einsekundenkapazität; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICS: inhalative Kortikosteroide; LABA: langwirksame Beta-2-Sympathomimetika; LAMA: langwirksame Anticholinergika

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