

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol (FF/UMEC/VI) gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 27.02.2018 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens der fixen Kombination FF/UMEC/VI als Erhaltungstherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit moderater bis schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die mit einer Kombination aus einem inhalativen Kortikosteroid (ICS) und einem langwirksamen Beta-2-Sympathomimetikum (LABA) nicht ausreichend eingestellt sind.

Tabelle 2 zeigt die Fragestellung der Nutzenbewertung und die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von FF/UMEC/VI

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	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

a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
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.
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

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

Ergebnisse

Studienpool

Die Studie 200812 ist geeignet, anhand einer Teilpopulation Aussagen zum Zusatznutzen von FF/UMEC/VI abzuleiten. Neben der in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie 200812 berücksichtigt der pU in seiner Bewertung eine weitere RCT (CTT116855, im Folgenden als Studie IMPACT bezeichnet). Diese Studie ist jedoch zur Bewertung des Zusatznutzens von FF/UMEC/VI gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet (siehe unten).

Studie 200812

Studiencharakteristika

In die Nutzenbewertung wird die Studie 200812 eingeschlossen. Es handelt sich dabei um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Nichtunterlegenheitsstudie zum Vergleich der fixen Dreifachkombination FF/UMEC/VI mit der freien Dreifachkombination aus FF/VI und UMEC (im Folgenden FF/VI + UMEC) mit Patientinnen und Patienten im Alter von mindestens 40 Jahren mit bestätigter COPD der spirometrischen Schweregrade GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) 2 bis 4 (moderat bis sehr schwer). Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mussten mindestens die letzten 3 Monate vor Screening eine tägliche COPD-Erhaltungstherapie erhalten haben.

Die insgesamt 1055 Patientinnen und Patienten der Studie wurden randomisiert im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit der fixen (N = 527) oder der freien (N = 528) Kombination aus FF, UMEC und VI zugeteilt.

Die Gabe der Studienmedikation erfolgte in beiden Armen gemäß Fachinformation jeweils 1-mal täglich inhalativ. FF wurde in der zugelassenen Dosierung 100 µg eingesetzt. Um die Verblindung aufrecht zu erhalten, erfolgte im Studienarm mit der fixen Dreifachkombination FF/UMEC/VI zusätzlich eine 1-mal tägliche inhalative Gabe von Placebo. Im Falle von Exazerbationen oder Pneumonie war eine kurzzeitige Behandlung (≤ 14 Tage) mit systemischen Kortikosteroiden, Antibiotika oder nach Ermessen des Arztes mit weiteren COPD-Medikamenten möglich. Zudem war im gesamten Behandlungszeitraum der Einsatz von Salbutamol als Notfallmedikation erlaubt.

Die Studie 200812 umfasst eine 2-wöchige Run-in-Phase, in der die COPD-Erhaltungstherapie vor Studieneinschluss beibehalten wurde, sowie eine randomisierte Behandlungsphase von 24 Wochen. Mit Beginn der Behandlungsphase wurden die Patientinnen und Patienten auf die Studienmedikation umgestellt. Nach geplantem sowie vorzeitigem Ende der Therapie wurden die Patientinnen und Patienten 7 Tage nachbeobachtet.

Primärer Endpunkt der Studie 200812 war die Änderung des FEV₁-Talspiegels nach 24 Wochen im Vergleich zu Studienbeginn. Sekundäre patientenrelevante Endpunkte waren

Symptomatik (Exazerbationen, Transition Dyspnea Index [TDI]), gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben über den St. George's Respiratory Questionnaire [SGRQ]) und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Relevante Teilpopulation

In die Studie 200812 wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die seit mindestens 3 Monaten eine tägliche COPD-Erhaltungstherapie erhielten. FF/UMEC/VI ist indiziert zur Erhaltungstherapie bei Erwachsenen mit moderater bis schwerer COPD, die mit einer Kombination aus ICS + LABA nicht ausreichend eingestellt sind. Die Vortherapie der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten in der Studie 200812 ist damit nicht auf die von der Zulassung von FF/UMEC/VI umfasste Erhaltungstherapie mit ICS + LABA beschränkt. Aus diesem Grund werden in der vorliegenden Nutzenbewertung ausschließlich Patientinnen und Patienten betrachtet, deren Erhaltungstherapie vor Studieneinschluss mindestens aus einem ICS und einem LABA bestand. Weiterhin werden nur die Patientinnen und Patienten herangezogen, deren Erhaltungstherapie keine langwirksamen Muskarinrezeptor-Antagonisten (LAMA) umfasste. Diese Teilpopulation umfasst 147 Patientinnen und Patienten im FF/UMEC/VI-Arm und 142 Patientinnen und Patienten im FF/VI + UMEC-Arm.

Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene

Das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene wird für die Studie 200812 jeweils als niedrig eingestuft.

Studie IMPACT zur Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet

Unzureichende Therapie im Vergleichsarm UMEC/VI

Die vom pU zusätzlich herangezogene Studie IMPACT ist zur Bewertung des Zusatznutzens von FF/UMEC/VI gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. Bei der Studie IMPACT handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, 3-armige Studie zum Vergleich von FF/UMEC/VI mit den Zweifachkombinationen FF/VI und UMEC/VI über 52 Wochen. Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten hatten vor Screening seit mindestens 3 Monaten eine tägliche COPD-Erhaltungstherapie erhalten.

Entsprechend dem Anwendungsbiet von FF/UMEC/VI betrachtet der pU ausschließlich Patientinnen und Patienten, deren Erhaltungstherapie vor Studieneinschluss mindestens aus einem ICS und einem LABA bestand. Zudem wurden solche Patientinnen und Patienten ausgeschlossen, die gleichzeitig auch eine Behandlung mit einem LAMA erhalten hatten. Da die Therapie im FF/VI-Arm nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht, zieht der pU nur die beschriebene Teilpopulation aus dem FF/UMEC/VI-Arm und dem UMEC/VI-Arm heran.

Gemäß der Einteilung nach GOLD handelt es sich bei den in die Studie IMPACT eingeschlossenen Patientinnen und Patienten überwiegend um solche der Gruppe D. Dieser

Patientengruppe mit aktueller ICS + LABA-Therapie wird entsprechend dem Behandlungsalgorithmus nach GOLD bei weiterhin bestehender Symptomatik sowie Exazerbationen eine Eskalation der Therapie durch die zusätzliche Gabe eines LAMA empfohlen. Während diese Empfehlung im Interventionsarm mit der Gabe von FF/UMEC/VI umgesetzt wurde, wurden bei den Patientinnen und Patienten im UMEC/VI-Arm trotz vorangegangener Exazerbationen mit Beginn der Studienmedikation ICS abrupt abgesetzt. Damit 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.

Zwar hat der G-BA bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgelegt, dass eine patientenindividuelle Therapieoptimierung die Substanzklassen LABA und LAMA umfasst und ICS nur ggf. zusätzlich indiziert sind. Allerdings steht dies unter dem Vorbehalt, dass die patientenindividuelle Therapieoptimierung unter Berücksichtigung der (unzureichenden) Vortherapie erfolgt. Im konkreten Fall deuten die weiterhin bestehende Symptomatik sowie die Exazerbationshistorie der Teilpopulation mit ICS + LABA-Vorbehandlung darauf hin, dass zumindest für den Großteil dieser Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn die Indikation für eine Kombinationstherapie mit ICS + LABA + LAMA bestand. Da dies im UMEC/VI-Arm nicht umgesetzt wurde, wird die Studie IMPACT für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Ergebnisse der Studie 200812

Gesamtmortalität

In der Studie 200812 wurden Todesfälle über die Erhebung von unerwünschten Ereignissen erfasst. Bis Woche 24 ist 1 Todesfall aufgetreten. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von FF/UMEC/VI gegenüber FF/VI + UMEC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität – Exazerbationen

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden jeweils unter Studienmedikation aufgetretene Exazerbationen, operationalisiert als moderate oder schwere Exazerbationen sowie schwere Exazerbationen, in Form der jährlichen Exazerbationsraten zu Woche 24 eingeschlossen. Ergänzend wird der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis dargestellt. Für beide Operationalisierungen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Exazerbationen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von FF/UMEC/VI gegenüber FF/VI + UMEC, ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

Morbidität –TDI-SAC

Für das mittels TDI-SAC erhobene COPD-Symptom Dyspnoe wird die mittlere Veränderung des TDI Focal Score zu Woche 24 gegenüber Studienbeginn herangezogen. Für diesen Endpunkt zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von FF/UMEC/VI gegenüber FF/VI + UMEC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – SGRQ

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität werden Responderanalysen des SGRQ für eine Verbesserung ≥ 4 Punkte zu Woche 24 herangezogen. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von FF/UMEC/VI gegenüber FF/VI + UMEC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen – SUEs

In die vorliegende Nutzenbewertung werden diejenigen nicht tödlichen SUEs eingeschlossen, die keine Exazerbationsereignisse umfassen. Es zeigt sich zu Woche 24 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von FF/UMEC/VI gegenüber FF/VI + UMEC. Ein höherer oder geringerer Schaden ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Nebenwirkungen – Abbruch wegen UEs

In die vorliegende Nutzenbewertung werden – entsprechend dem Endpunkt SUEs – UEs, die zum Abbruch der Therapie führten, eingeschlossen, die keine Exazerbationsereignisse umfassen. Es zeigt sich für Abbruch wegen UEs zu Woche 24 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher gibt es für diesen Endpunkt keinen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von FF/UMEC/VI im Vergleich zu FF/VI + UMEC. Ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen – Spezifische UEs

Kardiovaskuläre Ereignisse

Für den Endpunkt kardiovaskuläre Ereignisse liegen keine verwertbaren Daten vor. Es ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von FF/UMEC/VI gegenüber FF/VI + UMEC. Ein höherer oder geringerer Schaden ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Pneumonie

Für den Endpunkt Pneumonie zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen höheren oder

geringeren Schaden von FF/UMEC/VI gegenüber FF/VI + UMEC. Ein höherer oder geringerer Schaden ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von FF/UMEC/VI.

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. 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. 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>		

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