

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung der fixen 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 15.11.2018 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von 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 lang wirksamen Beta-2-Sympathomimetikum (LABA) und einem lang wirksamen Muskarinrezeptor-Antagonisten (LAMA) 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 LABA und einem LAMA nicht ausreichend eingestellt sind (d. h. weiterhin Symptome aufweisen)	patientenindividuelle Therapieoptimierung der bestehenden LABA + LAMA-Therapie mit LABA + LAMA und ggf. ICS
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; FF: Fluticasonfuroat; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: lang wirksames Beta-2-Sympathomimetikum; LAMA: lang wirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist; UMEC: Umeclidinium; VI: Vilanterol</p>		

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 Bewertung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

Ergebnisse

Der pU bewertet den Zusatznutzen auf Basis von 2 randomisierten kontrollierten Studien (RCT) – den Studien IMPACT und FULFIL. Diese Studien eignen sich nicht zur Ableitung des Zusatznutzens von FF/UMEC/VI im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Studie IMPACT

Die Studie IMPACT ist eine 3-armige doppelblinde RCT zum Vergleich der fixen Dreifachkombination FF/UMEC/VI mit den fixen Zweifachkombinationen FF/VI und UMEC/VI. Beim Einschluss in die Studie musste eine schwere bis sehr schwere Atemwegsobstruktion vorliegen ($FEV_1 < 50\%$) und ≥ 1 Episode einer moderaten oder schweren Exazerbation innerhalb der letzten 12 Monate vor Screening aufgetreten sein oder eine moderate Atemwegsobstruktion ($50\% \leq FEV_1 < 80\%$) vorliegen und ≥ 2 Episoden einer moderaten oder ≥ 1 Episode einer schweren Exazerbation innerhalb der letzten 12 Monate vor Screening aufgetreten sein.

Die Studie IMPACT eignet sich aus folgenden Gründen nicht zur Ableitung des Zusatznutzens.

Im UMEC/VI-Arm der Studie IMPACT ist die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt, weil die Behandlung mit UMEC/VI für die Patientinnen und Patienten dieses Arms nicht patientenindividuell bestimmt wurde. Die Umstellung auf UMEC/VI ist vermutlich in vielen Fällen keine Therapieoptimierung. Etwa 2/3 der Patientinnen und Patienten hatten im Jahr vor dem Screening ≥ 2 moderate oder ≥ 1 schwere Exazerbationen und sind gemäß der Einteilung der Schweregrade nach GOLD der Gruppe D zuzuordnen. Für diese Patientinnen und Patienten empfehlen die Leitlinien bei weiterhin bestehender Symptomatik und Exazerbationen trotz Therapie mit LABA + LAMA eine Eskalation auf eine Dreifachkombination aus ICS + LAMA + LABA.

Im FF/VI-Arm der Studie IMPACT ist die zweckmäßige Vergleichstherapie – wie im UMEC/VI-Arm – nicht umgesetzt, weil die Patientinnen und Patienten einem fixen Behandlungsregime zugewiesen wurden und die Therapie somit nicht patientenindividuell bestimmt wurde, und weil die Studienmedikation kein LAMA als Bestandteil enthält. Es ist auch hier davon auszugehen, dass bei einem Teil der Patientinnen und Patienten aufgrund der Atemwegsobstruktion und der Vorgeschichte an Exazerbationen eine Eskalation auf eine Dreifachtherapie aus ICS + LAMA + LABA indiziert gewesen wäre.

Studie FULFIL

Die Studie FULFIL ist eine 2-armige doppelblinde RCT zum Vergleich der fixen Dreifachkombination FF/UMEC/VI mit der fixen Zweifachkombination von Budesonid/Formoterol (BUD/FOR). Beim Einschluss in die Studie musste eine schwere bis sehr schwere Atemwegsobstruktion ($FEV_1 < 50\%$) oder eine moderate Atemwegsobstruktion ($50\% \leq FEV_1 < 80\%$) vorliegen. Im letzteren Fall mussten zusätzlich ≥ 2 moderate Exazerbationen oder ≥ 1 schwere Exazerbation innerhalb von 12 Monaten vor Screening aufgetreten sein.

Die Studie FULFIL eignet sich aus folgenden Gründen nicht zur Ableitung des Zusatznutzens.

Etwa die Hälfte der Patientinnen und Patienten der Studie FULFIL hatte im Jahr vor dem Screening ≥ 2 moderate oder ≥ 1 schwere Exazerbationen (Gruppe D nach GOLD). Für diese Patientinnen und Patienten empfehlen die Leitlinien bei weiterhin bestehender Symptomatik und Exazerbationen trotz Therapie mit LABA + LAMA eine Eskalation auf eine Dreifach-

kombination aus ICS + LAMA + LABA. Für Patientinnen und Patienten, die im Jahr vor dem Screening ≤ 1 moderate und keine schwere Exazerbation gehabt hatten, ist gemäß Leitlinien eine Therapie mit LAMA + LABA aber ohne ICS zu bevorzugen. Daher war das ICS im Kontrollarm (BUD/FOR) der Studie FULFIL bei einem Gutteil der Patientinnen und Patienten vermutlich nicht indiziert, während die Behandlung bei einem anderen Teil der Patientinnen und Patienten aufgrund der fehlenden Eskalation auf eine Dreifachtherapie unzureichend war.

Im Vergleichsarm der Studie FULFIL ist die zweckmäßige Vergleichstherapie daher – wie in der Studie IMPACT – nicht umgesetzt, weil die Patientinnen und Patienten einem fixen Behandlungsregime zugewiesen wurden und die Therapie somit nicht patientenindividuell bestimmt wurde. Außerdem ist die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt, weil die Studienmedikation kein LAMA als Bestandteil enthält.

Zusammenfassung

Der pU hat in seinem Dossier keine Daten vorgelegt, die zur Bewertung des Zusatznutzens von FF/UMEC/VI im Anwendungsgebiet geeignet sind. Daher gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von FF/UMEC/VI gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Laufende Studie INTREPID

Derzeit führt der pU die bis Dezember 2019 laufende Studie INTREPID zum Vergleich einer Dreifachkombination aus FF/UMEC/VI vs. einer anderen patientenindividuell bestimmten Dreifachkombination aus ICS + LAMA + LABA durch. Die Studie INTREPID ist möglicherweise für die Prüfung eines Zusatznutzens geeignet, da die Studienbehandlung im Kontrollarm einer patientenindividuellen Therapieoptimierung deutlich näher kommt als in den Studien IMPACT und FULFIL.

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 LABA und einem LAMA nicht ausreichend eingestellt sind (d. h. weiterhin Symptome aufweisen)	patientenindividuelle Therapieoptimierung der bestehenden LABA + LAMA-Therapie mit LABA + LAMA und ggf. ICS	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; FF: Fluticasonfuroat; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: lang wirksames Beta-2-Sympathomimetikum; LAMA: lang wirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist; UMEC: Umeclidinium; VI: Vilanterol</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.