

IQWiG-Berichte – Nr. 725

**Fluticasonfuroat/Umeclidinium/  
Vilanterol  
(mit LABA + LAMA  
vorbehandelte COPD) –  
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Dossierbewertung**

Auftrag: A18-79  
Version: 1.0  
Stand: 13.02.2019

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol (mit LABA + LAMA vorbehandelte COPD) –  
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

15.11.2018

**Interne Auftragsnummer:**

A18-79

**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](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**Medizinisch-fachliche Beratung:**

- Thomas Wagner, Universitätsklinikum Frankfurt am Main, Frankfurt am Main

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

**An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:**

- Helmut Hörn
- Katharina Hirsch
- Michaela Florina Kerekes
- Ulrike Lampert
- Min Ripoll
- Cornelia Rüdiger
- Carolin Weigel
- Beate Wieseler

**Schlagwörter:** Fluticasonfuroat, Umeclidinium, Vilanterol, Lungenkrankheiten – Chronisch Obstruktive, Nutzenbewertung, NCT02164513, NCT02345161

**Keywords:** Fluticasonfuroat, Umeclidinium, Vilanterol, Pulmonary Disease – Chronic Obstructive, Benefit Assessment, NCT02164513, NCT02345161

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.2 Fragestellung</b> .....	<b>7</b>
<b>2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool</b> .....	<b>7</b>
<b>2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen</b> .....	<b>13</b>
<b>2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b> .....	<b>13</b>
<b>2.6 Liste der eingeschlossenen Studien</b> .....	<b>13</b>
<b>2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers</b> .....	<b>14</b>
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	14
2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A) .....	15
2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4) .....	15
2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung .....	15
2.7.3.2 Studienpool .....	16
2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A) .....	16
2.7.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A) .....	17
2.7.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A) .....	17
2.7.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A).....	17
2.7.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A).....	17
2.7.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	17
2.7.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	17

2.7.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A) .....	18
2.7.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche .....	18
2.7.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen .....	18
2.7.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ....	18
2.7.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	18
<b>3</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie .....</b>	<b>19</b>
<b>3.1</b>	<b>Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2) .....</b>	<b>19</b>
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	19
3.1.2	Therapeutischer Bedarf .....	19
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	19
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	22
<b>3.2</b>	<b>Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....</b>	<b>22</b>
3.2.1	Behandlungsdauer .....	23
3.2.2	Verbrauch .....	23
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	23
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	23
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	23
3.2.6	Versorgungsanteile .....	24
<b>3.3</b>	<b>Konsequenzen für die Bewertung.....</b>	<b>24</b>
<b>4</b>	<b>Zusammenfassung der Dossierbewertung.....</b>	<b>25</b>
<b>4.1</b>	<b>Zugelassene Anwendungsgebiete.....</b>	<b>25</b>
<b>4.2</b>	<b>Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>25</b>
<b>4.3</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....</b>	<b>26</b>
<b>4.4</b>	<b>Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....</b>	<b>27</b>
<b>4.5</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>29</b>
<b>5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>31</b>
	<b>Anhang A – Charakterisierung der Studien IMPACT und FULFIL .....</b>	<b>38</b>
	<b>Anhang B – Patientencharakteristika in den Studien IMPACT und FULFIL .....</b>	<b>41</b>
	<b>Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....</b>	<b>42</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von FF/UMEC/VI.....	3
Tabelle 3: FF/UMEC/VI – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	6
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von FF/UMEC/VI.....	7
Tabelle 5: FF/UMEC/VI – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	13
Tabelle 6: FF/UMEC/VI – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	25
Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	26
Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient .....	27
Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCTs mit FF/UMEC/VI als Intervention .....	38
Tabelle 10: Charakterisierung der Interventionen – vom pU eingeschlossene RCTs mit FF/UMEC/VI als Intervention .....	40
Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulationen – vom pU eingeschlossene RCTs mit FF/UMEC/VI als Intervention .....	41

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
BUD	Budesonid
CAT	COPD Assessment Test
COPD	Chronic obstructive pulmonary Disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
FVC	Forced Vital Capacity (forcierte Vitalkapazität)
FEV <sub>1</sub>	Forced Expiratory Volume in 1 Second (expiratorische Einsekundenkapazität)
FF	Fluticasonfuroat
FF/UMEC/VI	fixe Wirkstoffkombination Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol
FOR	Formoterol
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
ICS	Inhaled Corticosteroid (inhalatives Kortikosteroid)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LABA	Long-acting $\beta$ 2 adrenergic Receptor Agonist (lang wirksames Beta-2-Sympathomimetikum)
LAMA	Long-acting muscarinic Receptor Antagonist (lang wirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist)
PDE-4	Phosphodiesterase-4
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
UMEC	Umeclidinium
VI	Vilanterol

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung der fixen Wirkstoffkombination Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol (FF/UMEC/VI) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.11.2018 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

### **1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung**

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Kapitel 2 – Nutzenbewertung</b>	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li> </ul>
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li> <li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li> </ul>
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie)</li> <li>▪ Modul 4 A (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> </ul>
<b>Kapitel 3 – Kosten der Therapie</b>	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li> </ul>
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung</li> </ul>
<b>Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung</b>	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]</li> </ul>
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## 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 <sup>a</sup>
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  $\geq 1$  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  $\geq 2$  Episoden einer moderaten oder  $\geq 1$  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  $\geq 2$  moderate oder  $\geq 1$  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  $\geq 2$  moderate Exazerbationen oder  $\geq 1$  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  $\geq 2$  moderate oder  $\geq 1$  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  $\leq 1$  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 <sup>a</sup>	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.

## 2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens der fixen Wirkstoffkombination Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol (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 4 zeigt die Fragestellung der Nutzenbewertung und die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von FF/UMEC/VI

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
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 Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

## 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu FF/UMEC/VI (Stand zum 24.09.2018)
- bibliografische Recherche zu FF/UMEC/VI (letzte Suche am 24.09.2018)
- Suche in Studienregistern zu FF/UMEC/VI (letzte Suche am 24.09.2018)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu FF/UMEC/VI (letzte Suche am 20.11.2018)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

## **Studienpool des pU**

Der pU schließt in seinem Dossier die RCTs IMPACT [3-9] und FULFIL [10-16] zur Ableitung des Zusatznutzens ein. Wie im Folgenden gezeigt wird, eignen sich diese beiden Studien nicht zur Ableitung des Zusatznutzens von FF/UMEC/VI im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Charakteristika der Studien IMPACT und FULFIL sind in Anhang A und Anhang B dargestellt.

### ***Studie IMPACT***

Die Studie IMPACT [3-9] ist eine 3-armige doppelblinde RCT zum Vergleich der fixen Dreifachkombination FF/UMEC/VI mit den fixen Zweifachkombinationen FF/VI und UMEC/VI. Es wurden Patientinnen und Patienten im Alter von  $\geq 40$  Jahren mit bestätigter symptomatischer COPD und einer Raucheranamnese von  $\geq 10$  Packungsjahren eingeschlossen. Zusätzlich mussten eine schwere bis sehr schwere Atemwegsobstruktion vorliegen ( $FEV_1 < 50\%$ ) und  $\geq 1$  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  $\geq 2$  Episoden einer moderaten oder  $\geq 1$  Episode einer schweren Exazerbation innerhalb der letzten 12 Monate vor Screening aufgetreten sein. Schließlich mussten die Patientinnen und Patienten mindestens die letzten 3 Monate vor Studieneinschluss eine tägliche COPD-Erhaltungstherapie erhalten haben. Patientinnen und Patienten mit Asthma beim Screening waren ausgeschlossen.

Die Studie IMPACT begann mit einer 2-wöchigen Run-in-Phase, in der die beim Screening bestehende COPD-Erhaltungstherapie weitergeführt wurde. Im Anschluss daran wurden die Patientinnen und Patienten randomisiert einer 52-wöchigen Behandlung mit der Studienmedikation zugeteilt. Daran schloss sich eine Nachbeobachtungsphase von 7 Tagen an.

Die insgesamt 10 367 Patientinnen und Patienten der Studie wurden randomisiert (2:2:1) wie folgt den Behandlungsarmen zugeteilt: FF/UMEC/VI (N = 4155), FF/VI (N = 4139) oder UMEC/VI (N = 2073). Die Anwendung in den Behandlungsarmen erfolgte entsprechend der jeweiligen Fachinformation [17-19]. Im Falle von Exazerbationen oder Pneumonien war eine Behandlung für  $\leq 14$  Tage mit systemischen Kortikosteroiden, Antibiotika oder weiteren COPD-Medikamenten möglich. Zusätzlich war während der Behandlungsphase der Einsatz von Salbutamol als Notfallmedikation erlaubt. Eine dauerhafte Umstellung der Therapie mit LABA, LAMA oder ICS beziehungsweise eine Eskalation der Therapie (z. B. mit Phosphodiesterase-4[PDE-4]-Inhibitoren oder Xanthinen) war während der Behandlungsphase nicht erlaubt.

### ***Relevante Teilpopulation der Studie IMPACT***

Der pU betrachtet entsprechend dem hier zu bewertenden Anwendungsbiet von FF/UMEC/VI ausschließlich die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, deren Erhaltungstherapie vor

dem Screening mindestens aus einem LAMA und einem LABA (LAMA + LABA) bestand und kein ICS enthielt. Diese vom pU als „ITT-LAMA+LABA-Population“ bezeichnete Teilpopulation der Studie IMPACT umfasst 389 Patientinnen und Patienten im FF/UMEC/VI-Arm, 349 Patientinnen und Patienten im FF/VI-Arm und 196 Patientinnen und Patienten im UMEC/VI-Arm. Zusätzlich zu LAMA + LABA hatten 9 % dieser Patientinnen und Patienten ein Xanthin oder einen PDE-4-Inhibitor erhalten.

#### *Unzureichende Behandlung im Vergleichsarm UMEC/VI der Studie IMPACT*

Im UMEC/VI-Arm der Studie IMPACT ist die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt, weil die Patientinnen und Patienten fixen Behandlungsregimen zugewiesen wurden und die Therapie somit nicht patientenindividuell bestimmt wurde. Die Zuteilung der Patientinnen und Patienten zu einer Behandlung mit UMEC/VI bedeutet zwar für den Großteil (90 %) – gemäß der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie – eine Umstellung der Vortherapie; 10 % der Patientinnen und Patienten waren bereits mit UMEC + VI behandelt worden. Diese Umstellung ist vermutlich in vielen Fällen keine Therapieoptimierung. Etwa 2/3 der Patientinnen und Patienten hatten im Jahr vor dem Screening  $\geq 2$  moderate oder  $\geq 1$  schwere Exazerbationen (siehe Tabelle 11 in Anhang B) und sind gemäß der Einteilung der Schweregrade nach GOLD [20] der Gruppe D zuzuordnen. Für diese Patientinnen und Patienten empfehlen die Leitlinien (z. B. GOLD 2018 [20] und Vogelmeier 2018 [21]) bei weiterhin bestehender Symptomatik und Exazerbationen trotz Therapie mit LABA + LAMA eine Eskalation auf eine Dreifachkombination aus ICS + LAMA + LABA. Die im Januar 2019 publizierte Version der GOLD-Leitlinie [22] steht mit diesen Empfehlungen insoweit im Einklang, dass beim Vorliegen einer Eosinophilenzahl  $\geq 100/\mu\text{l}$  zur Behandlung von Exazerbationen weiterhin die Therapieeskalation auf die Dreifachkombination aus ICS + LAMA + LABA empfohlen wird. Bei einer Eosinophilenzahl  $< 100/\mu\text{l}$  hingegen wird zur Behandlung von Exazerbationen die Therapieeskalation mit Roflumilast empfohlen, wenn die  $\text{FEV}_1 < 50\%$  beträgt und eine chronische Bronchitis vorliegt, und eine Therapieeskalation auf Azithromycin vorgeschlagen, falls es sich um eine frühere Raucherin oder einen früheren Raucher handelt. Diese Empfehlungen sind in der Studie IMPACT ebenfalls nicht umgesetzt. In der relevanten Teilpopulation der Studie IMPACT wiesen 61 % der Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn eine Eosinophilenzahl  $\geq 150/\mu\text{l}$  im Blut auf.

Zusammengenommen ist daher davon auszugehen, dass gemäß Leitlinien für einen Großteil der Patientinnen und Patienten im UMEC/VI-Vergleichsarm zu Studienbeginn die Indikation für eine Eskalation auf ICS + LAMA + LABA bestanden hatte und diese Patientinnen und Patienten somit im Rahmen der Studie IMPACT unzureichend behandelt wurden.

Auch im Verlauf der Studie waren die Möglichkeiten zur Therapieoptimierung sehr begrenzt. Zwar war eine kurzfristige Therapieänderung zur Behandlung von Exazerbationen möglich, eine langfristige Änderung der Studientherapie mit LAMA, LABA oder ICS oder eine Eskalation der Studientherapie (z. B. mit PDE-4-Inhibitoren oder Xanthinen) war jedoch laut Studienprotokoll verboten. Daher ist auch für Patientinnen und Patienten mit  $< 2$  moderaten

und keinen schweren Exazerbationen in der Vorgeschichte die patientenindividuelle Therapieoptimierung im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht adäquat umgesetzt. Die im Januar 2019 publizierte Version der GOLD-Leitlinie [22] empfiehlt zusätzlich, dass alternativ nach anderen Ursachen der Kurzatmigkeit gesucht und diese gegebenenfalls behandelt werden. Diese Option ist in der Studie IMPACT nicht beschrieben.

Darüber hinaus liegt keine Dokumentation darüber vor, inwieweit der Studieneinschluss selbst trotz der oben beschriebenen Einschränkungen als Therapieoptimierung aufgefasst werden könnte. Aus den Angaben zur Vorbehandlung der COPD lässt sich nicht ableiten, dass die Umstellung von LAMA + LABA auf UMEC/VI für alle oder zumindest für die Mehrheit der Studienpatientinnen und -patienten eine Therapieoptimierung war. Zusätzlich kann nicht – wie vom pU angegeben – angenommen werden, dass UMEC/VI die beste Therapieoption im vorliegenden Anwendungsgebiet ist (siehe z. B. die systematische Übersicht von Aziz 2018 [23] und die Ausführungen in Abschnitt 2.7.1) und sich daraus allein durch die Umstellung von LAMA + LABA auf UMEC/VI generell eine Therapieoptimierung ergeben würde.

*Zweckmäßige Vergleichstherapie ist im Vergleichsarm FF/VI der Studie IMPACT nicht umgesetzt*

Im FF/VI-Arm der Studie IMPACT ist die zweckmäßige Vergleichstherapie zum einen – 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. Zum anderen ist die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt, 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 + LABA + LABA indiziert gewesen wäre.

### **Studie FULFIL**

Die Studie FULFIL [10-16] ist eine 2-armige doppelblinde RCT zum Vergleich der fixen Dreifachkombination FF/UMEC/VI mit der fixen Zweifachkombination von Budesonid/Formoterol (BUD/FOR). Es wurden Patientinnen und Patienten im Alter von  $\geq 40$  Jahren mit bestätigter symptomatischer COPD und einer Raucheranamnese von  $\geq 10$  Packungsjahren eingeschlossen. Darüber hinaus 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  $\geq 2$  moderate Exazerbationen oder  $\geq 1$  schwere Exazerbation innerhalb von 12 Monaten vor Screening aufgetreten sein. Schließlich mussten die Patientinnen und Patienten mindestens die letzten 3 Monate vor Screening eine tägliche COPD-Erhaltungstherapie erhalten haben. Patientinnen und Patienten mit Asthma beim Screening waren ausgeschlossen.

Die Studie FULFIL begann mit einer 2-wöchigen Run-in-Phase, in der die beim Screening bestehende COPD-Erhaltungstherapie weitergeführt wurde. Im Anschluss daran wurden die

Patientinnen und Patienten randomisiert einer 24-wöchigen Behandlung mit der Studienmedikation zugeteilt, die für eine Subpopulation von 400 Patientinnen und Patienten 52 Wochen umfasste. Nach dem Ende der Studienbehandlung folgte eine 7-tägige Nachbeobachtungsphase.

Die insgesamt 1811 Patientinnen und Patienten der Studie wurden randomisiert (1:1) wie folgt den Behandlungsarmen zugeteilt: FF/UMEC/VI (N = 911) oder BUD/FOR (N = 900). Die Anwendung in den Behandlungsarmen erfolgte entsprechend der jeweiligen Fachinformation [17,24]. Im Falle von Exazerbationen oder Pneumonien war eine Behandlung für  $\leq 14$  Tage mit systemischen Kortikosteroiden, Antibiotika oder weiteren COPD-Medikamenten möglich. Zusätzlich war während der Behandlungs- und der Extensionsphase der Einsatz von Salbutamol als Notfallmedikation erlaubt. Eine dauerhafte Umstellung der Therapie mit LABA, LAMA oder ICS beziehungsweise eine Eskalation der Therapie (z. B. mit PDE-4-Inhibitoren oder Xanthinen) war während der randomisierten Studienphase nicht erlaubt.

#### *Relevante Teilpopulation der Studie FULFIL*

Wie in der Studie IMPACT betrachtet der pU ausschließlich die ITT-LAMA + LABA-Population. In der Studie FULFIL besteht diese Teilpopulation aus 114 Patientinnen und Patienten im FF/UMEC/VI-Arm und 98 Patientinnen und Patienten im BUD/FOR-Arm. Zusätzlich zu LAMA + LABA hatten 12 % der Patientinnen und Patienten ein Xanthin oder einen PDE-4-Inhibitor erhalten.

#### *Zweckmäßige Vergleichstherapie ist im Vergleichsarm der Studie FULFIL nicht umgesetzt*

Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit  $\geq 2$  moderate oder  $\geq 1$  schwere Exazerbationen im Jahr vor dem Screening (Gruppe D nach GOLD [20]) ist in der Studie FULFIL etwas geringer als in der Studie IMPACT. Etwa die Hälfte der Patientinnen und Patienten der Studie FULFIL hatte im Jahr vor dem Screening  $\geq 2$  moderate oder  $\geq 1$  schwere Exazerbationen. Für diese Patientinnen und Patienten empfehlen die Leitlinien (z. B. [20,21]) bei weiterhin bestehender Symptomatik und Exazerbationen trotz Therapie mit LABA + LAMA eine Eskalation auf eine Dreifachkombination aus ICS + LAMA + LABA. Für Patientinnen und Patienten, die im Jahr vor dem Screening  $\leq 1$  moderate und keine schwere Exazerbation gehabt hatten, ist gemäß Leitlinien (z. B. [20,21]) 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 zum einen – 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. Zum anderen ist die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt, weil die Studienmedikation kein LAMA als Bestandteil enthält.

***Laufende Studie INTREPID***

Derzeit führt der pU die bis Dezember 2019 laufende Studie INTREPID [25,26] (Protokoll Nummer 206854) durch. In diese Studie werden 3000 Patientinnen und Patienten mit COPD im Alter von  $\geq 40$  Jahren eingeschlossen, deren COPD-Assessment-Test(CAT)-Wert  $\geq 10$  Punkte beträgt, die in den letzten 3 Jahren  $\geq 1$  moderate oder schwere Exazerbation hatten, und die an  $\geq 60$  Tagen der letzten 16 Wochen vor Screening mit einer COPD-Erhaltungstherapie behandelt worden sind. Die Patientinnen und Patienten müssen beim Studieneinschluss eine Zweifachkombination aus LAMA + LABA oder ICS + LABA oder eine Dreifachkombination aus ICS + LAMA + LABA erhalten haben. Für Patientinnen und Patienten mit einer Zweifachkombination muss die Eskalation auf eine Dreifachkombination indiziert sein, wobei der Grund der Therapieeskalation dokumentiert werden muss. Die Patientinnen und Patienten werden randomisiert (1:1) zur fixen Dreifachkombination aus FF/UMEC/VI oder zu einer anderen Dreifachkombination aus ICS + LAMA + LABA zugeteilt, die 2-mal am Tag zu geben ist. Die Therapie im Kontrollarm soll patientenindividuell gemäß der normalen Praxis und im Einklang mit der Zulassung ausgewählt und gegeben werden. Änderungen der Behandlung der COPD während der Studie unterliegen deutlich weniger Einschränkungen als in den Studien IMPACT und FULFIL.

Die Studie INTREPID ist möglicherweise zur Prüfung eines Zusatznutzens geeignet, da die Studienbehandlung im Kontrollarm einer patientenindividuellen Therapieoptimierung deutlich näher kommt als in den Studien IMPACT und FULFIL.

***Zusammenfassung***

In den Studien IMPACT und FULFIL war eine patientenindividuelle Anpassung der Therapie entsprechend der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht möglich. Gemäß Leitlinien (z. B. [20,21]) wäre im Rahmen einer patientenindividuellen Therapieoptimierung für einen relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten des UMEC/VI-Arms der Studie IMPACT der Beginn eines ICS angezeigt gewesen, wohingegen im FF/VI-Arm der Studie IMPACT und im Kontrollarm der Studie FULFIL eine Therapie mit LAMA + LABA beziehungsweise LAMA + LABA + ICS statt einer Therapie mit ICS + LABA für einen relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten indiziert gewesen wäre. Daher bleibt unklar, ob und zu welchem Teil die Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulationen in den Kontrollarmen der Studien eine adäquate Behandlung ihrer COPD erhielten.

Die Studienbehandlung im Kontrollarm der derzeit laufenden Studie INTREPID kommt einer patientenindividuellen Therapieoptimierung deutlich näher als in den Studien IMPACT und FULFIL. Ob die Studie INTREPID für die frühe Nutzenbewertung geeignet ist, kann derzeit nicht abschließend geprüft werden.

## 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU hat in seinem Dossier keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von FF/UMEC/VI im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von FF/UMEC/VI gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## 2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Für die Bewertung des Zusatznutzens von FF/UMEC/VI hat der pU keine geeigneten Daten vorgelegt. Ein Zusatznutzen von FF/UMEC/VI gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von FF/UMEC/VI im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: FF/UMEC/VI – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	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
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		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt hat.

## **2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers**

### **2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)**

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU benennt eine patientenindividuelle Therapieoptimierung der bestehenden LABA + LAMA-Therapie mit LABA + LAMA und ggf. ICS als Vergleichstherapie. Damit folgt der pU der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA.

In den Ausführungen zur Begründung seiner Wahl der Vergleichstherapie will der pU zeigen, dass die fix zugewiesenen Therapieregime in den Kontrollarmen seiner beiden vorgelegten Studien eine adäquate Umsetzung einer patientenindividuellen Therapieoptimierung sind. Die Argumentation des pU ist jedoch nicht stichhaltig. Dies wird im Folgenden erläutert.

Der pU gibt an, dass eine Umstellung einer bestehenden LAMA + LABA-Therapie auf andere Wirkstoffe innerhalb der LAMA bzw. LABA-Klasse eine Optimierung der Therapie darstellen könne. Weiter gibt der pU an, dass der Wechsel auf UMEC/VI aufgrund der Überlegenheit dieser Wirkstoffkombination als Optimierung innerhalb der Wirkstoffklasse gesehen werden kann. Die vom pU zitierten Quellen [27-30] zeigen jedoch nicht die Überlegenheit von UMEC/VI gegenüber anderen Therapiekombinationen aus LAMA + LABA im Anwendungsgebiet (Studiendauer zu kurz bzw. keine Daten enthalten). Darüber hinaus spricht beispielsweise auch die systematische Übersicht Aziz 2018 [23] gegen die Angaben des pU. Danach lässt sich keine Rangreihe der Zweifachkombinationen aus LAMA + LABA mit UMEC/VI an der Spitze ableiten. Die fixe Zuteilung der Patientinnen und Patienten in den UMEC/VI-Arm der Studie ist daher keine angemessene Operationalisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Sinne einer patientenindividuellen Therapieoptimierung.

Des Weiteren möchte der pU die Kombination ICS + LABA ebenfalls als zweckmäßige Vergleichstherapie heranziehen. Dies begründet er damit, dass der Stellenwert einer LAMA + LABA-Kombination gegenüber ICS + LABA hinsichtlich der Exazerbationsprävention von Patienten der Gruppe D nach GOLD Gegenstand aktueller Diskussionen sei und nach aktuellen Leitlinien auch ein Therapiewechsel von LAMA + LABA auf ICS + LABA erwogen werden könne. Zudem sei ICS + LABA in einem früheren Beratungsgespräch als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt worden, und gemäß der aktuellen Beratung könnten die Ergebnisse einer Umstellung auf ICS + LABA dargestellt und diskutiert werden.

Aus den vom pU zitierten Quellen [20,21,31-39] lässt sich jedoch nicht die vom pU postulierte Austauschbarkeit von LAMA + LABA und ICS + LABA im Anwendungsgebiet ableiten. Ableiten lässt sich hingegen die herausragende Rolle einer patientenindividuellen Therapieoptimierung bei der Behandlung der COPD. Die Autoren der Quelle Singh 2018 [31] fordern entsprechend in der Diskussion der Rolle der ICS, dass bei der Wahl der jeweiligen Therapie der Nutzen und Schaden auf individueller Basis sorgfältig abzuwägen sind. In den

Studien des pU war eine patientenindividuelle Therapieoptimierung jedoch nicht umgesetzt, da die Therapie fix und nicht auf Basis eines patientenindividuellen Abwägungsprozesses zugewiesen wurde.

Schließlich gibt der pU an, dass die in den beiden Studien erlaubte Begleittherapie genügend Spielraum für eine patientenindividuelle Therapieoptimierung bei der Behandlung der COPD offengelassen habe. Auch diese Sicht wird nicht geteilt. Die vom pU angeführten erlaubten Behandlungsoptionen einer Kurzzeitbehandlung mit SAMA, SABA, ICS und Antibiotika sind nicht präventiv, sondern greifen erst dann, wenn eine Exazerbation bereits aufgetreten ist. Eine Re-Evaluierung und erneute Umstellung oder eine Eskalation der Therapie war nicht als Teil der randomisierten Studienbehandlung vorgesehen.

### **2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A)**

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienausswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU ist zur Bewertung des Zusatznutzens von FF/UMEC/VI im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

Die Einschlusskriterien des pU sind teilweise nicht für die Dossierbewertung geeignet. Zum einen erlauben die Einschlusskriterien zur Patientenpopulation auch den Einschluss von Studien, in denen die COPD mit ICS + LABA vorbehandelt war, obwohl die Fragestellung nur die COPD umfasst, die mit LAMA + LABA vorbehandelt ist. Dieses Vorgehen bleibt ohne Konsequenz, da die Einschlusskriterien des pU zur Vergleichstherapie die korrekte Fragestellung berücksichtigen. Zum anderen erlauben die Einschlusskriterien des pU zur Vergleichstherapie den Einschluss von Studien, in denen die Kontrolle aus einer Behandlung mit ICS + LABA ohne LAMA besteht, und somit die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht adäquat umgesetzt ist. Der Sicht des pU, wonach LABA + ICS und LABA + LAMA in der Fragestellung austauschbar sind, wird nicht gefolgt (siehe Abschnitt 2.7.1).

### **2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4)**

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

#### **2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung**

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

## **Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

### ***Studienliste des pU***

Die Prüfung der Studienliste des pU ergab keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

### ***Bibliografische Recherche***

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

### ***Suche in Studienregistern***

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

### ***Zusammenfassung***

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

## **2.7.3.2 Studienpool**

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Der Studienpool des pU zur Bewertung des Zusatznutzens von FF/UMEC/VI als Erhaltungstherapie bei Erwachsenen mit moderater bis schwerer COPD, die mit einer Kombinationstherapie aus LAMA und LABA nicht ausreichend eingestellt sind, umfasst die RCTs IMPACT und FULFIL. Die Studie IMPACT vergleicht die Intervention FF/UMEC/VI mit den fix zugewiesenen Kontrollen UMEC/VI und FF/VI, während die Studie FULFIL die Intervention FF/UMEC/VI mit der fix zugewiesenen Kontrolle BUD/FOR vergleicht.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird abweichend vom pU keine der beiden RCTs eingeschlossen, da sie nicht zur Bewertung eines Zusatznutzens von FF/UMEC/VI gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet sind (siehe Abschnitt 2.3 und Abschnitt 2.7.1).

## **2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A)**

Zur Bewertung des Zusatznutzens von FF/UMEC/VI gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen keine geeigneten Studien vor (siehe die Abschnitte 2.3 und 2.7.1).

### **2.7.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A)**

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von FF/UMEC/VI herangezogen.

### **2.7.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A)**

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von FF/UMEC/VI herangezogen.

### **2.7.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A)**

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von FF/UMEC/VI herangezogen.

### **2.7.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A)**

#### **2.7.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial der beiden eingeschlossenen RCTs auf Studien- und auf Endpunktebene als niedrig. Daher erachtet er die Aussagekraft der Nachweise als sehr hoch und uneingeschränkt valide für die Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens.

Des Weiteren geht der pU davon aus, dass die Ergebnisse der beiden RCTs auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind, da sowohl die Interventionen als auch die Populationen weitgehend den deutschen Versorgungsalltag widerspiegeln.

Da die zweckmäßige Vergleichstherapie in den beiden vom pU eingeschlossenen RCTs nicht umgesetzt ist, sind sie nicht zur Bewertung des Zusatznutzens geeignet (siehe Abschnitt 2.3). Auf eine Kommentierung der Angaben des pU zur Aussagekraft der Nachweise wird daher verzichtet.

#### **2.7.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht**

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU beansprucht einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von FF/UMEC/VI im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Einschätzung des pU beruht zum einen auf den statistisch signifikanten Unterschieden zwischen FF/UMEC/VI und FF/VI in der Studie IMPACT bei Endpunkten zu Exazerbationen und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie zum anderen auf den statistisch signifikanten Unterschieden zwischen FF/UMEC/VI und BUD/FOR zu den Endpunkten Kurzatmigkeit und globale Einschätzung der Veränderung der COPD in der 24-wöchigen Behandlungsphase der Studie FULFIL. Für den Vergleich von FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI – also dem Vergleich, der der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung am nächsten kommt – wurde keiner der statistischen Tests signifikant. Der pU gibt dazu an, dass die Effektschätzungen zum Vergleich von FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI eine vergleichbare Größenordnung zeigten wie die Effektschätzungen zum Vergleich von FF/UMEC/VI vs. FF/VI und nur wegen der geringeren Fallzahl nicht statistisch signifikant geworden seien.

Auf eine Kommentierung dieses Vorgehens wird verzichtet, da die zweckmäßige Vergleichstherapie in keinem der Kontrollarme umgesetzt ist (siehe Abschnitt 2.3) und deshalb keiner der Vergleiche auf Basis der Studien IMPACT und FULFIL für Aussagen zum Zusatznutzen von FF/UMEC/VI gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet ist.

## **2.7.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A)**

### **2.7.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche**

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von FF/UMEC/VI eingesetzt.

### **2.7.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen**

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von FF/UMEC/VI herangezogen.

### **2.7.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen**

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

### **2.7.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten**

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien.

### **3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

#### **3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)**

##### **3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Die Erkrankung COPD stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Laut Fachinformation wird Fluticason/Umeclidinium/Vilanterol (FF/UMEC/VI) angewendet zur bronchialerweiternden Erhaltungstherapie bei Erwachsenen mit moderater bis schwerer COPD, die mit einer Kombinationstherapie aus einem LABA und einem LAMA nicht ausreichend eingestellt sind. Aus diesem Grund berücksichtigt der pU nur Patientinnen und Patienten ab Schweregrad 2 der GOLD-Klassifizierung [20]. Der G-BA legt eine patientenindividuelle Therapieoptimierung der bestehenden LABA + LAMA-Therapie mit LABA + LAMA und ggf. ICS als zweckmäßige Vergleichstherapie fest. Weitere Informationen bezüglich der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und der sich daraus ergebenden Fragestellung finden sich in Abschnitt 2.2.

##### **3.1.2 Therapeutischer Bedarf**

Der pU gibt an, dass das Kombinationspräparat FF/UMEC/VI nur 1-mal täglich inhaliert werden muss und sich der Ellipta Inhalator durch eine einfache und intuitive Bedienung auszeichnet. Nach seiner Aussage erleichtere dies den Patientinnen und Patienten die inhalative Dauertherapie.

##### **3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Die Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation durch den pU erfolgt in mehreren Schritten, die im Folgenden beschrieben sind.

###### **(1) COPD-Prävalenz in der Altersgruppe $\geq 40$ Jahre ab COPD-Schweregrad 2**

Der deutsche Teil der Studie Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) stellt die Grundlage für die Hochrechnung des pU dar [40]. Im Jahr 2005 wurde im Raum Hannover eine Stichprobe von 683 Probanden im Alter von  $\geq 40$  Jahren unter anderem mittels Spirometrie untersucht. Die Studie ergab eine Prävalenz für COPD der Schweregrade 1 bis 4 von 13,2 %. Davon entfallen 5,8 % auf Patientinnen und Patienten mit COPD-Schweregraden 2 bis 4. Als Basis für die Berechnung der Zielpopulation verwendet der pU Bevölkerungsdaten des Statistischen Bundesamts zum Stichtag 31.12.2017 [41]. Im 1. Schritt rechnet der pU die stadienspezifische Prävalenz aus der BOLD-Studie auf die Anzahl der Bevölkerung in der Altersgruppe  $\geq 40$  Jahre (47 185 969) hoch. Der pU berechnet so 2 736 786 Patientinnen und Patienten mit COPD-Schweregraden 2 bis 4 in der Altersgruppe  $\geq 40$  Jahre.

**(2) Patientinnen und Patienten mit symptomatischer COPD**

Den Anteil der Patientinnen und Patienten, die nicht ausreichend eingestellt sind und somit trotz bestehender Behandlung weiterhin Symptome aufweisen, leitet der pU aus 2 Studien ab.

Die Untergrenze von 50 % stammt aus einer Auswertung von Smid et al. (2017) [42]. Bei einer Teilpopulation der niederländischen Longitudinal Aging Study Amsterdam (LASA) [43] wurde eine Spirometrie durchgeführt und der COPD Assessment Test (CAT) erhoben. Bei 68 von 810 Probanden im Alter von 55 bis 65 Jahren wurde COPD diagnostiziert. Für 66 Probanden mit diagnostizierter COPD liegen Ergebnisse des CAT vor. Davon wiesen 50 % einen Wert  $\geq 10$  auf.

Die Obergrenze von 79,3 % leitet der pU aus einer Publikation von Gläser et al. (2010) ab [44]. Bei der Studienpopulation handelt es sich um eine Teilpopulation der deutschen Study of Health in Pomerania (SHIP-Studie). Interviewbasiert wurde bei 29 Patientinnen und Patienten  $\geq 40$  Jahren mit identifizierter COPD die ärztliche Diagnose einer chronisch obstruktiven Bronchitis innerhalb der letzten 5 Jahre (20,7 %), Symptome wie Kurzatmigkeit in Ruhe und Atemnot bei körperlicher Belastung (41,4 %), sowie die Kombination von Bronchitis und Atemnot (17,2 %) erhoben. Die Summe der Anteilswerte für diese 3 Ausprägungen wertet der pU als Obergrenze.

Mithilfe der Unter- und Obergrenze berechnet der pU eine Spanne von 1 368 393 bis 2 170 271 symptomatischen Patientinnen und Patienten.

**(3) Patientinnen und Patienten, die mit einer Kombination aus ICS + LABA, LAMA + LABA oder ICS + LABA + LAMA behandelt werden**

Hinweise zur medikamentösen Behandlungssituation, insbesondere die Anteile der Patientinnen und Patienten, die mit ICS + LABA, LAMA + LABA sowie ICS + LABA + LAMA behandelt werden entnimmt der pU dem deutschen COPD-Register DACCORD [45] und der nationalen COPD-Kohorte COSYCONET [46].

Die Daten des deutschen COPD-Register DACCORD beziehen sich auf die Ausgangswerte der Teilnehmer aus den Jahren 2012 bis 2013. Demnach erhielten 47,5 % aller 5827 COPD-Patientinnen und -Patienten eine COPD-Erhaltungstherapie der Wirkstoffgruppen ICS + LABA (3,96 %), LAMA + LABA (15,33 %) sowie ICS + LABA + LAMA (28,24 %) [45].

Eine Sonderauswertung der COSYCONET-Kohorte bezieht sich hauptsächlich auf Teilnehmerinnen und Teilnehmer mit einem CAT-Wert  $\geq 10$ . Davon erhielten 78,7 % eine COPD Erhaltungstherapie der Wirkstoffgruppen ICS + LABA (14,9 %), LABA + LAMA (13,4 %) sowie mit ICS + LABA + LAMA (50,4 %) [46].

Mit diesen Anteilswerten (47,5 % für die Untergrenze und 78,7 % für die Obergrenze) berechnet der pU eine Spanne von 649 987 bis 1 708 004 Patientinnen und Patienten, die mit einer Kombination aus ICS + LABA, LABA + LAMA oder ICS + LABA + LAMA behandelt werden.

Unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils von 87,9 % [47] berechnet der pU eine Spanne von 571 338 bis 1 501 335 symptomatischen Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation mit einer COPD ab Schweregrad 2 in der Altersgruppe  $\geq 40$  Jahre, die eine COPD-Erhaltungstherapie der Wirkstoffgruppen ICS + LABA, LAMA + LABA sowie ICS + LABA + LAMA erhalten.

Diese Zahlen stellen nach Ansicht des pU die Untergrenze der GKV-Zielpopulation dar, da die Berechnung auf der Prävalenz des Jahres 2005 basiert und keine Patientinnen und Patienten in der Altersgruppe  $< 40$  Jahren berücksichtigt wurden. Zudem weist der pU auf zusätzliche Limitationen der verwendeten Daten hin.

### **Bewertung des Vorgehens des pU**

Zu (1): Die verwendeten Prävalenzdaten sind unsicher. Die Angaben zur Prävalenz bei Personen in der Altersgruppe  $\geq 40$  Jahren, die anhand des deutschen Teils der BOLD-Studie ermittelt wurden, stammen aus einer kleinen und regional begrenzten Stichprobe (683 Probanden aus dem Raum Hannover) aus dem Jahr 2005 [40].

Zu (2): Das Anwendungsgebiet von FF/UMEC/VI ist eingeschränkt auf COPD-Patientinnen und -Patienten, die mit einer Kombinationstherapie aus LABA + LAMA nicht ausreichend eingestellt sind. Die Obergrenze von 79,3 % leitet der pU aus einer kleinen Stichprobe (29 Probanden) ab [44]. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass in dieser Stichprobe auch Patientinnen und Patienten mit Schweregrad 1 enthalten sind. Die Symptomatik wurde in dieser Erhebung nicht mithilfe eines validierten Fragebogens wie dem CAT gemessen. Das Vorgehen des pU bei der Ermittlung des Anteils an symptomatischen COPD-Patientinnen und -Patienten berücksichtigt zudem nicht die Anzahl und Schwere der jährlichen Exazerbationen.

Zu (3): Der pU berechnet aus den Angaben der Publikation zum deutschen COPD-Register DACCORD [45] den Anteil aller COPD-Patientinnen und -Patienten, die zu Beginn der Studie mit einer COPD-Erhaltungstherapie der Wirkstoffgruppen ICS + LABA, LABA + LAMA sowie ICS + LABA + LAMA behandelt wurden. Er nimmt dabei keine Einschränkung auf symptomatische COPD-Patientinnen und -Patienten vor. Dadurch bezieht sich die Untergrenze von 47,5 % auf eine falsche Grundgesamtheit. Die Wirkstoffgruppe ICS + LABA entspricht zudem nicht dem betrachteten Anwendungsgebiet laut Fachinformation. Des Weiteren enthalten die Auswertungen zur Berücksichtigung der COPD-Patientinnen und -Patienten, die mit ICS + LABA + LAMA, LAMA + LABA oder ICS + LABA behandelt werden, auch Patientinnen und Patienten mit Schweregrad 1 der GOLD-Klassifizierung (7,5 % in der COPD-Kohorte COSYCONET und 17,6 % im COPD-Register DACCORD) beziehungsweise 16,4 % mit fehlenden Angaben zum GOLD-Schweregrad in der COPD-Kohorte COSYCONET [45,46].

Insgesamt berücksichtigt der pU bei der Abschätzung der Zielpopulation keine Patientinnen und Patienten in der Altersgruppe  $< 40$  Jahren.

Aufgrund der Berücksichtigung der Wirkstoffgruppe ICS + LABA ist die Spanne in Schritt (3) überschätzt. Insgesamt sind die Angaben des pU zur GKV-Zielpopulation aufgrund der oben aufgeführten Kritikpunkte unsicher. Der pU selbst weist im Dossier auf diese Punkte hin und diskutiert sie kritisch.

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Der pU geht von einem weltweiten Anstieg der Prävalenz, Morbidität und Mortalität der COPD in den nächsten Jahren aus. Er begründet dies unter anderem mit einer zunehmenden Häufigkeit der Erkrankung im höheren Lebensalter und der steigenden Lebenserwartung [40].

#### **3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

Da der pU nur für Patientinnen und Patienten einen Zusatznutzen beansprucht, die aktuell eine Erhaltungstherapie mit LABA + LAMA erhalten, gibt er, abweichend von der in Abschnitt 3.1.3 dargelegten Berechnung der GKV-Zielpopulation, eine Spanne von 161 178 bis 291 873 für die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen an. Bei dieser Berechnung wurde nur der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer aktuellen LABA + LAMA-Therapie berücksichtigt. Die Untergrenze von 13,4 % und die Obergrenze von 15,3 % leitet der pU aus den oben beschriebenen Quellen ab [45,46]. Die oben aufgeführten Kritikpunkte gelten auch für diese Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen.

### **3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G BA bestimmt für die Behandlung von Erwachsenen mit moderater bis schwerer COPD, die mit einer Kombinationstherapie aus LABA + LAMA nicht ausreichend eingestellt sind als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapieoptimierung der bestehenden LABA + LAMA-Therapie mit LABA + LAMA und ggf. ICS.

Der pU stellt im Dossier folgende Kosten dar:

- Wirkstoffklasse ICS: Beclometason, Fluticason
- Wirkstoffklasse LABA: Formoterol, Indacaterol, Salmeterol und Olodaterol
- Wirkstoffklasse LAMA: Aclidinium, Tiotropium, Umeclidinium und Glycopyrronium
- Fixkombinationen der Wirkstoffklassen LABA + LAMA: Indacaterol/Glycopyrronium, Umeclidinium/Vilanterol, Aclidinium/Formoterol, Tiotropium/Olodaterol

- Fixkombinationen der Wirkstoffklassen ICS + LABA: Budesonid/Formoterol, Salmeterol/Fluticason, Fluticason/Vilanterol, Beclometason/Formoterol
- Fixkombinationen der Wirkstoffklassen ICS + LABA + LAMA: Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium

### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar, plausibel und entsprechen den Fachinformationen [17-19,48-65]. Der pU geht für alle Wirkstoffe von einer kontinuierlichen Therapie aus.

### **3.2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch sind nachvollziehbar und plausibel. FF/UMEC/VI wird 1-mal täglich inhaliert.

### **3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Der pU entnimmt die Preise der Lauer-Taxe mit Stand vom 01.11.2018.

Für die Festbeträge von Indacaterol, Olodaterol und Beclometason/Formoterol berücksichtigt der pU jeweils einen Herstellerrabatt nach § 130a SGB V, obwohl kein generischer Wettbewerb vorliegt.

Für den Festbetrag von Fluticason/Vilanterol vernachlässigt der pU den Herstellerrabatt nach § 130a SGB V, seit 01.09.2018 ist ein Generikum erhältlich.

Die Kosten für alle anderen Wirkstoffe werden vom pU korrekt dargestellt.

### **3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Der pU gibt korrekt an, dass gemäß der Fachinformationen keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig sind [17-19,48-65].

### **3.2.5 Jahrestherapiekosten**

Für FF/UMEC/VI berechnet der pU Jahrestherapiekosten in Höhe von 1009,47 € Diese Berechnung sowie die Angaben zu den Jahrestherapiekosten für Fluticason, Formoterol, Salmeterol, Aclidinium, Tiotropium, Umeclidinium, Glycopyrronium, Indacaterol/Glycopyrronium, Umeclidinium/Vilanterol, Aclidinium/Formoterol, Tiotropium/Olodaterol, Budesonid/Formoterol, Fluticason/Salmeterol und Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium sind plausibel.

Für Beclometason legt der pU entsprechend der Angaben in der Fachinformation einen Verbrauch von 400 bis 800 µg zugrunde (2-mal täglich 1 bis 2 Sprühstöße à 0,2 mg) [48]. Auf Basis dieses Verbrauchs ergeben sich höhere Jahrestherapiekosten als vom pU berechnet.

Ohne Berücksichtigung des Herstellerrabattes ergeben sich für Indacaterol, Olodaterol und Beclometason/Formoterol jeweils höhere Jahrestherapiekosten.

Für Fluticason/Vilanterol ergeben sich unter Berücksichtigung des Herstellerrabattes niedrigere Jahrestherapiekosten.

Die vom pU angegebenen Kosten enthalten jeweils ausschließlich die Arzneimittelkosten.

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten befindet sich in Tabelle 8 in Abschnitt 4.4.

### **3.2.6 Versorgungsanteile**

Der pU macht keine Zahlenangaben zu einem Versorgungsanteil. Er führt jedoch aus, dass die ermittelte Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unter anderem aufgrund von vorhandenen Therapiealternativen als Obergrenze anzusehen ist.

### **3.3 Konsequenzen für die Bewertung**

Aufgrund mehrerer methodischer Unklarheiten (Operationalisierung von symptomatisch, Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten mit Schweregrad 1 bzw. unklarem Schweregrad usw.) sind die Angaben des pU zur GKV-Zielpopulation unsicher.

Für Beclometason, Indacaterol, Olodaterol, Beclometason/Formoterol und Fluticason/Vilanterol ergeben sich abweichende Jahrestherapiekosten. Alle anderen vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind plausibel.

## 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

FF/UMEC/VI ist angezeigt für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die mit einer Kombination aus einem inhalativen Kortikosteroid und einem lang wirksamen Beta<sub>2</sub>-Agonisten oder mit einer Kombination aus einem lang wirksamen Beta<sub>2</sub>-Agonisten und einem lang wirksamen Muskarinrezeptor-Antagonisten nicht ausreichend eingestellt sind.

Die vorliegende Nutzenbewertung betrifft ausschließlich die Behandlung von Erwachsenen mit moderater bis schwerer COPD, die mit einer Kombination aus LABA + LAMA nicht ausreichend eingestellt sind.

### 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 6 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 6: FF/UMEC/VI – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	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.

### 4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
FF/UMEC/VI	Erwachsene mit moderater bis schwerer COPD, die mit einer Kombination aus einem LABA und einem LAMA nicht ausreichend eingestellt sind.	571 338 bis 1 501 335	Aufgrund mehrerer methodischer Unklarheiten (Operationalisierung von symptomatisch, Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten mit Schweregrad 1 bzw. unklarem Schweregrad usw.) sind die Angaben des pU zur GKV-Zielpopulation unsicher.
<p>a: Angabe des pU            GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer            COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; FF: Fluticasonfuroat; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; LABA: lang wirksames Beta-2-Sympathomimetikum; LAMA: lang wirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UMEC: Umeclidinium; VI: Vilanterol</p>			

#### 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
FF/UMEC/VI	Erwachsene mit moderater bis schwerer COPD, die mit einer Kombination aus einem LABA und einem LAMA nicht ausreichend eingestellt sind	1009,47	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten sind plausibel.
patientenindividuelle Therapieoptimierung der bestehenden LABA + LAMA-Therapie mit LABA + LAMA und ggf. ICS			
ICS:			
Beclometason		59,44–108,47	Auf Basis des angegebenen Verbrauchs ergeben sich höhere Jahrestherapiekosten als vom pU berechnet.
Fluticason		284,04–568,08	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten sind plausibel.
LABA:			
Formoterol		308,83	Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten sind plausibel.
Indacaterol		208,71–313,99 <sup>b</sup>	Ohne Berücksichtigung des Herstellerrabattes ergeben sich höhere Jahrestherapiekosten.
Salmeterol		446,45	Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten sind plausibel.
Olodaterol		308,83	Ohne Berücksichtigung des Herstellerrabattes ergeben sich höhere Jahrestherapiekosten.
LAMA:			
Aclidinium		485,00	Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten sind plausibel.
Tiotropium		548,23	
Umeclidinium	447,00		
Glycopyrronium	645,32		

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient (Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar	
Fixkombinationen aus LAMA und LABA:	Erwachsene mit moderater bis schwerer COPD, die mit einer Kombination aus einem LABA und einem LAMA nicht ausreichend eingestellt sind			
Indacaterol/Glycopyrronium		849,56	Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten sind plausibel.	
Umeclidinium/Vilanterol		589,35		
Aclidinium/Formoterol		778,46		
Tiotropium/Olodaterol		778,46		
Fixkombinationen aus ICS und LABA:				
Budesonid/Formoterol		550,29	Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten sind plausibel.	
Salmeterol/Fluticason		495,28		
Fluticason/Vilanterol		418,61	Unter Berücksichtigung des Herstellerrabattes ergeben sich niedrigere Jahrestherapiekosten.	
Beclometason/Formoterol		916,86	Ohne Berücksichtigung des Herstellerrabattes ergeben sich höhere Jahrestherapiekosten.	
Fixkombinationen aus ICS und LABA und LAMA:				
Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium	1022,73	Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten sind plausibel.		
<p>a: Angaben des pU. Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten.  b: Die Angaben für Indacaterol basieren auf einem Verbrauch von 150–300 µg täglich.  COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; FF: Fluticasonfuroat; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: lang wirksames Beta-2-Sympathomimetikum; LAMA: lang wirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UMEC: Umeclidinium; VI: Vilanterol</p>				

#### 4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

*„Die folgenden Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung sind der Fachinformation und Gebrauchsinformation von Trelegy Ellipta (Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol) entnommen. Alle Angaben gelten analog für die Dublettenzulassung Elebrato Ellipta.*

*Voraussetzung für eine fachgerechte Anwendung des Arzneimittels ist die Beachtung der zugelassenen Indikation, Gegenanzeigen, Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen, Informationen zu Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen, Informationen zur Überdosierung sowie die besonderen Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung, Beseitigung und sonstigen Hinweise zur Handhabung.*

*Es ergeben sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation keine besonderen Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen sowie des weiteren medizinischen Personals oder der Infrastruktur.*

*Aus der Fachinformation ergeben sich keine besonderen Anforderungen für die qualitätsgesicherte Anwendung in Bezug auf kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen. Außerdem ergeben sich keine besonderen Anforderungen bezüglich der behandelnden Personen oder Einrichtungen hinsichtlich der Ausrüstung für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen.*

*Es sind allerdings die Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen zu akuten Atemwegsbeschwerden zu beachten: Entsprechend den Angaben in Fach- und Gebrauchsinformation darf Trelegy Ellipta nicht zur Akutbehandlung angewendet werden.*

*Trelegy Ellipta stellt eine Dauertherapie dar. Dosierung und Art der Anwendung sind in der Fachinformation beschrieben: Die empfohlene Dosis und Höchstdosis ist eine Inhalation von Trelegy Ellipta (Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol 92/55/22 Mikrogramm) einmal täglich, jeweils zur gleichen Tageszeit. Falls eine Dosis ausgelassen wurde, ist die nächste Dosis am nächsten Tag zur üblichen Zeit anzuwenden.*

*Es gibt im Anwendungsgebiet COPD keinen relevanten Nutzen von Trelegy Ellipta bei Kindern und Jugendlichen (im Alter von unter 18 Jahren).*

*Bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Einschränkung der Leberfunktion sollte die Anwendung von Trelegy Ellipta mit Vorsicht erfolgen.*

*Trelegy Ellipta ist ausschließlich zur Inhalation bestimmt. Hinweise hierzu finden sich in der Fachinformation.*

*Hinweise zu Gegenanzeigen, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, Nebenwirkungen, Verhalten bei Überdosierung, Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung und Beseitigung sowie sonstige Hinweise zur Handhabung sind in der Fachinformation beschrieben.*

*Gegenwärtig sind keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die über die in der Fach- und Gebrauchsinformation von Trelegy Ellipta benannten hinausgehen, bekannt.*

*Für Trelegy Ellipta existiert kein Anhang IV des EPAR. Im Anhang II „D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS“ der Produktinformation des zu bewertenden Arzneimittels werden Standard-Angaben zur Einreichung des Risikomanagement-Plans (RMP) und PSURs gemacht. Weiterhin ist dort beschrieben, dass Trelegy Ellipta der Verschreibungspflicht unterliegt.*

*Die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung (siehe Abschnitt VI.1.4 Summary Table of risk minimisation measures des EU-Risk-Management-Plans) umfassen die Aufnahme von Informationen in verschiedene Abschnitte in den Produktinformationstexten, um Ärzte, medizinisches Fachpersonal und Patienten adäquat zu informieren.“*

## 5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 04.05.2017 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. GlaxoSmithKline. A phase III, 52 week, randomised, double-blind, 3-arm parallel group study, comparing the efficacy, safety and tolerability of the fixed dose triple combination FF/UMEC/VI with the fixed dose dual combinations of FF/VI and UMEC/VI, all administered once-daily in the morning via a dry powder inhaler in subjects with chronic obstructive pulmonary disease: study CTT116855; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.
4. GlaxoSmithKline. A phase III, 52 week, randomised, double-blind, 3-arm parallel group study, comparing the efficacy, safety and tolerability of the fixed dose triple combination FF/UMEC/VI with the fixed dose dual combinations of FF/VI and UMEC/VI, all administered once-daily in the morning via a dry powder inhaler in subjects with chronic obstructive pulmonary disease: study CTT116855; protocol amendment 5 [unveröffentlicht]. 2016.
5. GlaxoSmithKline. A phase III, 52 week, randomized, double-blind, 3-arm parallel group study, comparing the efficacy, safety and tolerability of the fixed dose triple combination FF/UMEC/VI with the fixed dose dual combinations of FF/VI and UMEC/VI, all administered once-daily in the morning via a dry powder inhaler in subjects with chronic obstructive pulmonary disease: study CTT116855; reporting and analysis plan [unveröffentlicht]. 2017.
6. GlaxoSmithKline. A study comparing the efficacy, safety and tolerability of fixed dose combination (FDC) of FF/UMEC/VI with the FDC of FF/VI and UMEC/VI: administered once-daily via a Dry Powder Inhaler (DPI) in subjects with chronic obstructive pulmonary disease (COPD); study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 10.10.2018 [Zugriff: 11.12.2018]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02164513>.
7. GlaxoSmithKline. A phase III, 52 week, randomised, double-blind, 3-arm parallel group study, comparing the efficacy, safety and tolerability of the fixed dose triple combination FF/UMEC/VI with the fixed dose dual combinations of FF/VI and UMEC/VI, all administered once-daily in the morning via a dry powder inhaler in subjects with chronic obstructive pulmonary disease: study CTT116855; clinical study report [unveröffentlicht]. 2018.

8. GlaxoSmithKline Research & Development. A phase III, 52 week, randomized, double-blind, 3-arm parallel group study, comparing the efficacy, safety and tolerability of the fixed dose triple combination fluticasone furoate/ umeclidinium/vilanterol, with the fixed dose dual combinations of fluticasone furoate/vilanterol and umeclidinium/vilanterol, all administered once-daily in the morning via a dry powder inhaler in subjects with chronic obstructive pulmonary disease [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 11.12.2018]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-003075-35>.
9. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, Brooks J, Criner GJ, Day NC et al. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N Engl J Med* 2018; 378(18): 1671-1680.
10. GlaxoSmithKline. A comparison study between the fixed dose triple combination of fluticasone furoate/ umeclidinium/ vilanterol trifenate (FF/UMEC/VI) with budesonide/formoterol in subjects with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 13.07.2018 [Zugriff: 11.12.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02345161>.
11. GlaxoSmithKline. A phase III, 24 week, randomised, double blind, double dummy, parallel group study (with an extension to 52 weeks in a subset of subjects) comparing the efficacy, safety and tolerability of the fixed dose triple combination FF/UMEC/VI administered once daily in the morning via a dry powder inhaler with budesonide/formoterol 400mcg/12mcg administered twice-daily via a reservoir inhaler in subjects with chronic obstructive pulmonary disease: study CTT116853; clinical study report [unveröffentlicht]. 2016.
12. GlaxoSmithKline. A phase III, 24 week, randomised, double blind, double dummy, parallel group study (with an extension to 52 weeks in a subset of subjects) comparing the efficacy, safety and tolerability of the fixed dose triple combination FF/UMEC/VI administered once daily in the morning via a dry powder inhaler with budesonide/formoterol 400mcg/12mcg administered twice-daily via a reservoir inhaler in subjects with chronic obstructive pulmonary disease: study CTT116853; protocol amendment 4 [unveröffentlicht]. 2016.
13. Lipson DA, Barnacle H, Birk R, Brealey N, Locantore N, Lomas DA et al. FULFIL trial: once-daily triple therapy for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196(4): 438-446.
14. GlaxoSmithKline. A phase III, 24 week, randomised, double blind, double dummy, parallel group study (with an extension to 52 weeks in a subset of subjects) comparing the efficacy, safety and tolerability of the fixed dose triple combination FF/UMEC/VI administered once daily in the morning via a dry powder inhaler with budesonide/formoterol 400mcg/12mcg administered twice-daily via a reservoir inhaler in subjects with chronic obstructive pulmonary disease: study CTT116853; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.

15. GlaxoSmithKline Research and Development. A phase III, 24 week, randomized, double blind, double dummy, parallel group study (with an extension to 52 weeks in a subset of subjects) comparing the efficacy, safety and tolerability of the fixed dose triple combination FF/UMEC/VI administered once-daily in the morning via a dry powder inhaler with budesonide/formoterol 400mcg/12mcg administered twice-daily via a reservoir inhaler in subjects with chronic obstructive pulmonary disease [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 11.12.2018]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2013-003073-10](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003073-10).
16. GlaxoSmithKline. A phase III, 24 week, randomised, double blind, double dummy, parallel group study (with an extension to 52 weeks in a subset of subjects) comparing the efficacy, safety and tolerability of the fixed dose triple combination FF/UMEC/VI administered once daily in the morning via a dry powder inhaler with budesonide/formoterol 400mcg/12mcg administered twice-daily via a reservoir inhaler in subjects with chronic obstructive pulmonary disease: study CTT116853; reporting and analysis plan [unveröffentlicht]. 2016.
17. GSK. Trelegy Ellipta: Fachinformation [online]. 10.2018 [Zugriff: 10.12.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
18. GSK. Relvar Ellipta 92 Mikrogramm/22 Mikrogramm Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation: Fachinformation [online]. 09.2018 [Zugriff: 10.12.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
19. GSK. Anoro Ellipta: Fachinformation [online]. 06.2018 [Zugriff: 10.12.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
20. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: 2018 report [online]. 2018 [Zugriff: 26.11.2018]. URL: <http://goldcopd.org/gold-reports>.
21. Vogelmeier C, Buhl R, Burghuber O, Criée C-P, Ewig S, Godnic-Cvar J et al. S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD) [online]. 24.01.2018 [Zugriff: 22.02.2018]. URL: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/020-006l\\_S2k\\_COPD\\_chronisch-obstruktive-Lungenerkrankung\\_2018-01.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-006l_S2k_COPD_chronisch-obstruktive-Lungenerkrankung_2018-01.pdf).
22. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: 2019 report [online]. 2019 [Zugriff: 14.01.2019]. URL: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf>.
23. Aziz MIA, Tan LE, Wu DB, Pearce F, Chua GSW, Lin L et al. Comparative efficacy of inhaled medications (ICS/LABA, LAMA, LAMA/LABA and SAMA) for COPD: a systematic review and network meta-analysis. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2018; 13: 3203-3231.

24. AstraZeneca. Symbicort Turbohaler 320/9 Mikrogramm/Dosis Pulver zur Inhalation: Fachinformation [online]. 06.2017 [Zugriff: 10.12.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
25. GlaxoSmithKline. INTREPID: investigation of TRELEGY effectiveness; usual practice design; study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 12.10.2018 [Zugriff: 14.01.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03467425>.
26. GlaxoSmithKline. The clinical effectiveness of fluticasone furoate/umeclidinium bromide/vilanterol in a single inhaler (TRELEGY™ ELLIPTA™) when compared with non-ELLIPTA multiple inhaler triple therapies in COPD patients within a usual care setting: study 206854 (INTREPID); study protocol, amendment 2 [unveröffentlicht]. 2018.
27. Astra Zeneca. A randomised, double-blind, double-dummy, multicentre, parallel group study to assess the efficacy and safety of glycopyrronium/formoterol fumarate fixed-dose combination relative to umeclidinium/vilanterol fixed-dose combination over 24 weeks in patients with moderate to very severe chronic obstructive pulmonary disease (AERISTO): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 01.06.2018 [Zugriff: 21.09.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03162055>.
28. Astra Zeneca. AstraZeneca provides update on AERISTO phase IIIb trial for Bevespi Aerosphere in chronic obstructive pulmonary disease [online]. 23.08.2018 [Zugriff: 21.09.2018]. URL: <https://www.astrazeneca.com/investor-relations/Stock-exchange-announcements/2018/astrazeneca-provides-update-on-aeristo-phase-iii-b-trial-for-bevespi-aerosphere-in-chronic-obstructive-pulmonary-disease23082018.html>.
29. Feldman GJ, Sousa AR, Lipson DA, Tombs L, Barnes N, Riley JH et al. Comparative efficacy of once-daily umeclidinium/vilanterol and tiotropium/olodaterol therapy in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: a randomized study. *Adv Ther* 2017; 34(11): 2518-2533.
30. Kerwin E, Ferguson GT, Sanjar S, Goodin T, Yadao A, Fogel R et al. Dual bronchodilation with indacaterol maleate/glycopyrronium bromide compared with umeclidinium bromide/vilanterol in patients with moderate-to-severe COPD: results from two randomized, controlled, cross-over studies. *Lung* 2017; 195(6): 739-747.
31. Singh D, Barnes PJ, Stockley R, Lopez Valera MV, Vogelmeier C, Agusti A. Pharmacological treatment of COPD: the devil is always in the detail. *Eur Respir J* 2018; 51(4): 1800263.
32. Vogelmeier C, Paggiaro PL, Dorca J, Sliwinski P, Mallet M, Kirsten AM et al. Efficacy and safety of aclidinium/formoterol versus salmeterol/fluticasone: a phase 3 COPD study. *Eur Respir J* 2016; 48(4): 1030-1039.
33. Zhong N, Wang C, Zhou X, Zhang N, Humphries M, Wang L et al. LANTERN: a randomized study of QVA149 versus salmeterol/fluticasone combination in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 10: 1015-1026.

34. Singh D, Worsley S, Zhu CQ, Hardaker L, Church A. Umeclidinium/vilanterol versus fluticasone propionate/salmeterol in COPD: a randomised trial. *BMC Pulm Med* 2015; 15(1): 91.
35. Horita N, Goto A, Shibata Y, Ota E, Nakashima K, Nagai K et al. Long-acting muscarinic antagonist (LAMA) plus long-acting beta-agonist (LABA) versus LABA plus inhaled corticosteroid (ICS) for stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 2(2): CD012066.
36. Tashkin DP, Strange C. Inhaled corticosteroids for chronic obstructive pulmonary disease: what is their role in therapy? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018; 13: 2587.
37. Agusti A, Fabbri LM, Singh D, Vestbo J, Celli B, Franssen FM et al. Inhaled corticosteroids in COPD: friend or foe? *Eur Respir J* 2018; 52(6): 1801219.
38. Samp JC, Joo MJ, Schumock GT, Calip GS, Pickard AS, Lee TA. Comparative effectiveness of long-acting beta<sub>2</sub>-agonist combined with a long-acting muscarinic antagonist or inhaled corticosteroid in chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacotherapy* 2017; 37(4): 447-455.
39. Labor M, Braido F, Bikov A, Lahousse L, Rogliani P, Baiardini I. LABA/LAMA fixed dose combination in chronic obstructive pulmonary disease: the impact on health-related quality of life. *Respiration* 2018; 96(4): 370-381.
40. Geldmacher H, Biller H, Herbst A, Urbanski K, Allison M, Buist AS et al. Die Prävalenz der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) in Deutschland. *Dtsch Med Wochenschr* 2008; 133(50): 2609-2614.
41. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Alterjahre [online]. 18.09.2018 [Zugriff: 18.09.2018]. URL: [https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data;jsessionid=BEF258FAC8559267EF28D47CAAC343E4.tomcat\\_GO\\_2\\_1?operation=abruftabelleAbrufen&selectionname=12411-0005&levelindex=0&levelid=1514895442443&index=4](https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data;jsessionid=BEF258FAC8559267EF28D47CAAC343E4.tomcat_GO_2_1?operation=abruftabelleAbrufen&selectionname=12411-0005&levelindex=0&levelid=1514895442443&index=4).
42. Smid DE, Spruit MA, Deeg DJH, Huisman M, Poppelaars J, Wouters EFM et al. How to determine an impaired health status in COPD: results from a population-based study. *Neth J Med* 2017; 75(4): 151-157.
43. Huisman M, Poppelaars J, Van der Horst M, Beekman ATF, Brug J, Van Tilburg TG et al. Cohort profile: the longitudinal aging study Amsterdam. *Int J Epidemiol* 2011; 40(4): 868-876.
44. Gläser S, Schäper C, Obst A, Ittermann T, Völzke H, Felix SB et al. Impact of different definitions of airflow limitation on the prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in the general population. *Respiration* 2010; 80(4): 292-300.
45. Worth H, Buhl R, Criée C-P, Kardos P, Mailänder C, Vogelmeier C. The 'real-life' COPD patient in Germany: the DACCORD study. *Respir Med* 2016; 111: 64-71.

46. Lucke T, Herrera RF, Wacker M, Holle R, Jörres RA. Identification and description of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) patients eligible for treatment with fluticasonefuroate/umeclidinium/vilanterol/trifenatate/mepolizumab and umeclidinium/vilanterol trifenate in a German national COPD cohort called COSYCONET. 2017.
47. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Monatswerte Januar-September 2018 [online]. 08.10.2018 [Zugriff: 24.10.2018]. URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte.html>.
48. Ratiopharm. Beclometason-ratiopharm Dosieraerosol: Fachinformation [online]. 05.2017 [Zugriff: 23.01.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
49. Teva. Braltus 10 Mikrogramm Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation: Fachinformation [online]. 09.2018 [Zugriff: 28.09.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
50. Berlin-Chemie, Menarini. Brimica Genuair 340 Mikrogramm/12 Mikrogramm Pulver zur Inhalation: Fachinformation [online]. 02.2018 [Zugriff: 24.01.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
51. Orion Pharma. Bufori Easyhaler 160 Mikrogramm/4,5 Mikrogramm pro Inhalation Pulver zur Inhalation: Fachinformation [online]. 12.2017 [Zugriff: 28.09.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
52. Orion Pharma. Bufori Easyhaler 320 Mikrogramm/9 Mikrogramm pro Inhalation Pulver zur Inhalation: Fachinformation [online]. 12.2017 [Zugriff: 28.09.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
53. Astra Zeneca. Eklira Genuair 322 Mikrogramm Pulver zur Inhalation: Fachinformation [online]. 02.2018 [Zugriff: 28.09.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
54. GSK. Flutide 125 µg/Flutide forte 250 µg Dossier-Aerosol: Fachinformation [online]. 05.2018 [Zugriff: 28.09.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
55. Ratiopharm. Formoterol-ratiopharm 12 Mikrogramm Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation: Fachinformation [online]. 01.2014 [Zugriff: 24.01.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
56. Chiesi. FOSTER NEXThaler 100 Mikrogramm/6 Mikrogramm pro Dosis: Fachinformation [online]. 10.2016 [Zugriff: 24.01.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
57. GSK. Incruse: Fachinformation [online]. 07.2017 [Zugriff: 01.10.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
58. Novartis. Onbrez Breezhaler: Fachinformation [online]. 09.2017 [Zugriff: 30.11.2017]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

59. Elpen. Rolenium: Fachinformation [online]. 06.2018 [Zugriff: 01.10.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
60. Novartis. Seebri Breezhaler 44 Mikrogramm: Fachinformation [online]. 07.2018 [Zugriff: 01.10.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
61. GSK. Serevent Dosier-Aerosol Serevent Diskus: Fachinformation [online]. 05.2018 [Zugriff: 01.10.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
62. Boehringer Ingelheim. Spiolto Respimat: Fachinformation [online]. 02.2017 [Zugriff: 24.01.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
63. Boehringer Ingelheim. Striverdi Respimat: Fachinformation [online]. 02.2016 [Zugriff: 30.11.2017]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
64. Chiesi. Trimbow 87 Mikrogramm/5 Mikrogramm/9 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung: Fachinformation [online]. 07.2017 [Zugriff: 26.09.2017]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
65. Novartis. Ultibro Breezhaler: Fachinformation [online]. 07.2018 [Zugriff: 01.10.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

**Anhang A – Charakterisierung der Studien IMPACT und FULFIL**

Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCTs mit FF/UMEC/VI als Intervention

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
IMPACT	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (≥ 40 Jahre) mit bestätigter COPD: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ COPD-Schweregrad zum Screening: post-Bronchodilatator FEV<sub>1</sub>/FVC &lt; 0,70</li> <li>▪ Vorgeschichte Exazerbationen: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ post-Bronchodilatator FEV<sub>1</sub> &lt; 50 % vom Sollwert zu Screening und ≥ 1 dokumentierte moderate<sup>b</sup> oder schwere<sup>c</sup> Exazerbation innerhalb von 12 Monaten vor Screening</li> <li>oder</li> <li>▫ post-Bronchodilatator FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % bis &lt; 80 % vom Sollwert zu Screening und ≥ 2 dokumentierte moderate<sup>b</sup> Exazerbationen oder ≥ 1 dokumentierte schwere<sup>c</sup> Exazerbation innerhalb von 12 Monaten vor Screening</li> </ul> </li> <li>▪ tägliche COPD-Erhaltungstherapie mindestens die letzten 3 Monate vor Studieneinschluss</li> <li>▪ CAT-Score ≥ 10</li> <li>▪ gegenwärtiges oder ehemaliges<sup>d</sup> Rauchen mit ≥ 10 Packungsjahren</li> </ul>	Gesamtpopulation: FF/UMEC/VI (N = 4155) FF/VI (N = 4139) UMEC/VI (N = 2073)  davon vom pU ausgewertete Teilpopulation <sup>e</sup> : FF/UMEC/VI (n = 389) FF/VI (n = 349) UMEC/VI (n = 196)	Run-in <sup>f</sup> : 2 Wochen  Behandlung: 52 Wochen  Beobachtung: 1 Woche	971 Zentren in Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Chile, China, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Hong Kong, Israel, Japan, Kanada, Kolumbien, Korea, Neuseeland, Niederlande, Norwegen, Österreich, Peru, Philippinen, Polen, Puerto Rico, Rumänien, Russland, Schweden, Singapur, Spanien, Südafrika, Thailand, Tschechien, Türkei, Ukraine, USA, Vereinigtes Königreich, Vietnam  06/2014–07/2017	primär: Jahresrate moderate / schwere Exazerbationen sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCTs mit FF/UMEC/VI als Intervention (Fortsetzung)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
FULFIL	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (≥ 40 Jahre) mit bestätigter COPD: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ COPD-Schweregrad zum Screening: post-Bronchodilatator FEV<sub>1</sub>/FVC &lt; 0,70</li> <li>▪ Vorgeschichte Exazerbationen: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ post-Bronchodilatator FEV<sub>1</sub> &lt; 50 % vom Sollwert zu Screening oder</li> <li>▫ post-Bronchodilatator FEV<sub>1</sub> &lt; 80 % vom Sollwert zu Screening und ≥ 2 moderate<sup>b</sup> Exazerbationen oder ≥ 1 schwere<sup>c</sup> Exazerbation innerhalb von 12 Monaten vor Screening</li> </ul> </li> <li>▪ tägliche COPD-Erhaltungstherapie mindestens die letzten 3 Monate vor Studieneinschluss</li> <li>▪ CAT-Score ≥ 10</li> <li>▪ gegenwärtiges oder ehemaliges<sup>d</sup> Rauchen mit ≥ 10 Packungsjahren</li> </ul>	FF/UMEC/VI (N = 911) BUD/FOR (N = 900)  davon vom pU ausgewertete Teilpopulation <sup>e</sup> : FF/UMEC/VI (n = 114) BUD/FOR (n = 98)	Run-in <sup>f</sup> : 2 Wochen  Behandlung: 24 Wochen <sup>g</sup>  Beobachtung: 1 Woche	162 Zentren in Bulgarien, China, Deutschland, Estland, Griechenland, Italien, Korea, Mexiko, Polen, Rumänien, Russland, Slowakei, Tschechien, Ukraine, Ungarn  01/2015–04/2016	primär: Änderung (Woche 24 minus Baseline) FEV <sub>1</sub> (Talspiegel) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ-C)  sekundär: Morbidität gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
<p>a: Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung  b: Gemäß Studienprotokoll liegt eine moderate Exazerbation vor, wenn die Verschlechterung der COPD-Symptomatik eine Behandlung mit oralen / systemischen Kortikosteroiden und / oder Antibiotika erfordert.  c: Gemäß Studienprotokoll liegt eine schwere Exazerbation vor, wenn die Verschlechterung der COPD-Symptomatik eine Hospitalisierung erfordert.  d: rauchfrei für ≥ 6 Monate vor Screening  e: Vorbehandlung mit LABA + LABA  f: Die Patientinnen und Patienten erhielten ihre bestehende COPD-Medikation bis zur Randomisierung. Mit Beginn der Studienmedikation wurde diese abgesetzt. Mukolytika durften weiter eingenommen werden. Zusätzlich war für die gesamte Studiendauer der Einsatz von Salbutamol als Notfallmedikation möglich.  g: Verlängerung bis 52 Wochen für eine Subpopulation der Patienten  BUD: Budesonid; CAT: COPD Assessment Test; COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; FEV<sub>1</sub>: forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; FF: Fluticasonfuroat; FOR: Formoterol; FVC: forcierte Vitalkapazität; LABA: lang wirksames Beta-2-Sympathomimetikum; LAMA: lang wirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist; n: vom pU ausgewertete Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SGRQ-C: St. George's Respiratory Questionnaire for COPD; UE: unerwünschtes Ereignis; UMEC: Umeclidinium; VI: Vilanterol; vs.: versus</p>						

Tabelle 10: Charakterisierung der Interventionen – vom pU eingeschlossene RCTs mit FF/UMEC/VI als Intervention

Studie	Intervention	Vergleich 1	Vergleich 2
IMPACT	FF/UMEC/VI 100 µg/62,5 µg/25 µg 1-mal täglich morgens	FF/VI 100 µg/25 µg 1-mal täglich morgens	UMEC/VI 62,5 µg/25 µg 1-mal täglich morgens
FULFIL	FF/UMEC/VI 100 µg/62,5 µg/25 µg 1-mal täglich morgens	BUD/FOR 400 µg/12 µg jeweils morgens und abends	nicht zutreffend
beide Studien	<p><b><u>Notfallmedikation (vor und während der Studie):</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Salbutamol<sup>a</sup></li> </ul> <p><b><u>Vorbehandlung und 2-wöchige Run-in-Phase:</u></b></p> <p><b>erlaubt:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ COPD-Medikamente (z. B. ICS<sup>b</sup>, LABA, LAMA, SABA, SAMA, PDE-4-Inhibitoren, Xanthine)</li> <li>▪ unterstützende Therapie (z. B. Sauerstoff ≤ 3 l/min Flussrate, Mukolytika)</li> <li>▪ systemische Kortikosteroide</li> <li>▪ Antibiotika (≤ 14 Tage zur Behandlung von COPD-Exazerbationen oder Pneumonie)</li> </ul> <p><b>nicht erlaubt:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Langzeitbehandlung mit Antibiotika</li> <li>▪ systemische, orale und parenterale Kortikosteroide innerhalb von 30 Tagen vor Screening</li> <li>▪ jede andere Studienmedikation innerhalb von 30 Tagen oder 5 Halbwertszeiten vor Screening</li> </ul> <p><b><u>Begleitbehandlung:</u></b></p> <p><b>erlaubt:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Behandlung für ≤ 14 Tage von COPD-Exazerbationen oder Pneumonie mit oralen oder injizierbaren Kortikosteroiden, Antibiotika (zusätzlich bei akuten Infektionen<sup>c</sup>) oder – falls notwendig – jeglicher COPD-Medikation</li> <li>▪ unterstützende Therapie (Mukolytika, Langzeittherapie mit Sauerstoff ≤ 3 l/min Flussrate usw.)</li> </ul> <p><b>nicht erlaubt:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ICS, LABA, LAMA, SABA, SAMA</li> <li>▪ Eskalation der Studientherapie mit PDE-4-Inhibitoren, Xanthine, Nedocromil, Cromoglicinsäure, Zafirlukast, Montelukast, oder Zileuton</li> <li>▪ systemische Kortikosteroide oder Antibiotika &gt; 14 Tage</li> <li>▪ Beginn einer pulmonalen Rehabilitation</li> </ul>		
<p>a: keine Anwendung innerhalb von ≤ 4 Stunden vor der Spirometrie.</p> <p>b: Die Einschlusskriterien der Studien erlaubten zwar eine Behandlung mit ICS; die Zielpopulation der Nutzenbewertung durfte jedoch nicht mit ICS vorbehandelt worden sein.</p> <p>c: Bei Nichtansprechen konnte die Antibiotikagabe zur Behandlung einer Exazerbation auf bis zu 30 Tage verlängert werden.</p> <p>BUD: Budesonid; COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; FF: Fluticasonfuroat; FOR: Formoterol; ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: lang wirksames Beta-2-Sympathomimetikum; LAMA: lang wirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist; PDE-4: Phosphodiesterase-4; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SABA: kurz wirksames Beta-2-Sympathomimetikum; SAMA: kurz wirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist; UMEC: Umeclidinium; VI: Vilanterol</p>			

**Anhang B – Patientencharakteristika in den Studien IMPACT und FULFIL**

Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulationen – vom pU eingeschlossene RCTs mit FF/UMEC/VI als Intervention

Studie Charakteristika Kategorie	IMPACT			FULFIL	
	FF/UMEC/ VI	FF/VI	UMEC/VI	FF/UMEC/ VI	BUD/FOR VI
	N <sup>a</sup> = 389	N <sup>a</sup> = 349	N <sup>a</sup> = 196	N <sup>a</sup> = 114	N <sup>a</sup> = 98
Alter [Jahre], MW (SD)	65,6 (8)	65,5 (8)	65,8 (8)	65,5 (7)	64,3 (8)
Geschlecht [w / m], %	31 / 69	29 / 71	32 / 68	30 / 70	30 / 70
Dauer der COPD [Jahre], (n %)					
< 1	27 (7)	18 (5)	15 (8)	4 (4)	8 (8)
≥ 1 bis < 5	136 (35)	127 (36)	66 (34)	44 (39)	36 (37)
≥ 5 bis < 10	117 (30)	112 (32)	58 (30)	43 (38)	25 (26)
≥ 10 bis < 15	71 (18)	54 (15)	38 (19)	13 (11)	19 (19)
≥ 15 bis < 20	19 (5)	26 (7)	12 (6)	8 (7)	6 (6)
≥ 20 bis < 25	8 (2)	8 (2)	4 (2)	1 (< 1)	1 (1)
≥ 25	11 (3)	4 (1)	3 (2)	1 (< 1)	3 (3)
Raucherstatus [Raucher / Exraucher], %	33 / 67	36 / 64	34 / 66	45 / 55	52 / 48
Rauchen [Packungsjahre], MW (SD)	50,4 (27,3)	49,6 (27,6)	47,9 (28,0)	48,2 (31,6)	44,9 (19,9)
Atemwegsobstruktion nach GOLD, n (%)					
Grad 1 (mild; FEV <sub>1</sub> Sollwert ≥ 80 %)	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Grad 2 (moderat; FEV <sub>1</sub> Sollwert ≥ 50 % bis < 80 %)	136 (35)	118 (34)	63 (32)	42 (37)	38 (39)
Grad 3 (schwer; FEV <sub>1</sub> Sollwert ≥ 30 % bis < 50 %)	197 (51)	192 (55)	106 (54)	62 (55)	42 (43)
Grad 4 (sehr schwer; FEV <sub>1</sub> Sollwert < 30 %)	53 (14)	38 (11)	26 (13)	9 (8)	17 (18)
fehlend	2 (< 1)	0 (0)	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (1)
COPD-Exazerbationen <sup>b</sup> , n (%)					
< 2 moderate und keine schwere	131 (34)	119 (34)	77 (39)	60 (53)	47 (48)
≥ 2 moderate oder ≥ 1 schwere	258 (66)	230 (66)	119 (61)	54 (47)	51 (52)
CAT-Score, MW (SD)	19,0 (5,8)	19,1 (5,9)	19,5 (5,9)	18,8 (5,3)	18,2 (4,9)
Eosinophilenzahl [< 150 / ≥ 150/μl] (%)	39 / 61	39 / 61	38 / 62	k. A.	k. A.
BMI [kg/m <sup>2</sup> ], MW (SD)	26,5 (6,5)	26,7 (6,1)	26,2 (5,2)	27,0 (5,4)	27,7 (6,1)
Therapieabbruch, n (%)	60 (15)	92 (26)	51 (26)	19 (17)	17 (17)
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.					
b: innerhalb der letzten 12 Monate vor Screening					
BMI: Body-Mass-Index; BUD: Budesonid; CAT: COPD Assessment Test; COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; FEV <sub>1</sub> : expiratorische Einsekundenkapazität; FF: Fluticasonfuroat; FOR: Formoterol; GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; UMEC: Umeclidinium; VI: Vilanterol; w: weiblich					

## Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

### Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Wagner, Thomas	ja	ja / nein	nein / nein	ja / nein	ja	nein	nein

### Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Personen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung. Die Namen der Personen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Anonym, Deutsche Patientenliga Atemwegs- erkrankungen e. V. - DPLA	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

*Ergänzende Frage zu Frage 2:* Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Ergänzende Frage zu Frage 3:* Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

*Frage 4:* Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

*Ergänzende Frage zu Frage 4:* Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im

Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

*Frage 5:* Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?