

Tragende Gründe



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie
(AM-RL):**

**Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Acridiniumbromid/Formoterol**

Vom 16. Juli 2015

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Bürokratiekosten.....	12
4. Verfahrensablauf	12

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Aclidiniumbromid/Formoterol ist der 1. Februar 2015. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 2. Februar 2015 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 4. Mai 2015 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Aclidiniumbromid/Formoterol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf

die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Acclidiniumbromid/Formoterol nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Acclidiniumbromid/Formoterol gemäß Fachinformation:

Acclidiniumbromid/Formoterol (Duaklir® Genuair® / Brimica® Genuair®) ist angezeigt zur bronchodilatatorischen Erhaltungstherapie zur Linderung von Symptomen bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD).

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Wirkstoffkombination Acclidiniumbromid/Formoterol als bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) ist:

- ab einem mittleren Schweregrad² ($50 \% \leq FEV_{13} < 80 \%$ Soll): langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol) oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropium) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen
- bei darüberhinausgehenden Schweregraden ($30 \% \leq FEV_1 < 50 \%$ Soll bzw. $FEV_1 < 30 \%$ oder respiratorische Insuffizienz) mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr: zusätzlich inhalative Corticosteroide

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

² Zur besseren Verständlichkeit und Lesbarkeit werden im Text die Schweregrade der COPD entsprechend der spirometrischen Einteilung mit Stufe II, III und IV dargestellt. Diese Stufen orientieren sich an der Stufeneinteilung der NVL zu COPD, die derzeit überarbeitet wird und daher außer Kraft gesetzt ist.

4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1) Für die Behandlung von Patienten mit COPD grundsätzlich zugelassene Wirkstoffe:

Selektive Beta-2-Sympathomimetika: Bambuterol, Clenbuterol, Fenoterol, Formoterol, Indacaterol, Salbutamol, Salmeterol, Terbutalin, Reproterol, Olodaterol

Anticholinergika: Aclidinium, Glycopyrronium, Ipratropium, Tiotropium

Corticosteroide: Beclometason, Budesonid, Fluocortolon, Fluticason, Methylprednisolon, Prednisolon, Prednison, Triamcinolon

Xanthine: Aminophyllin, Theophyllin

Phosphodiesterase-Inhibitoren: Roflumilast

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.

zu 3. Es liegen im Anwendungsgebiet COPD folgende G-BA-Beschlüsse vor:

Es liegen folgende Beschlüsse des G-BA vor über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

- Aclidiniumbromid - Beschluss vom 21. März 2013 (Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: nicht belegt)
- Indacaterol/Glycopyrronium - Beschluss vom 8. Mai 2014 (Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten in Stufe II: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen; für Patienten in Stufe III mit 1 Exazerbation pro Jahr: Hinweis für einen geringen Zusatznutzen; für alle weiteren Patienten: Zusatznutzen ist nicht belegt)
- Umeclidinium/Vilanterol - Beschluss vom 8. Januar 2015 (Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: nicht belegt)

Mit folgenden Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V und über die Änderung in Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie wurden Wirkstoffe in bestehende Festbetragsgruppen eingruppiert:

- Olodaterol – Beschluss vom 17. Juli 2014
- Fluticasonfuroat / Vilanterol - Beschluss vom: 20. März 2014

Es liegt ein Beschluss des G-BA vom 16. Februar 2012 über Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patientinnen und Patienten mit chronischen obstruktiven Atemwegserkrankungen – Teil II: COPD vor.

Es liegt eine Nutzenbewertung des IQWiG (A05-18) zu Tiotropium bei COPD vom 26. Juni 2012 vor.

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine Leitlinienrecherche und eine Evidenzrecherche abgebildet. Zur Behandlung der Patienten mit COPD stehen entsprechend dem zugelassenen Anwendungsgebiet und dem Schweregrad der Erkrankung diverse Wirkstoffklassen zur Verfügung.

Kurzwirksame inhalative Bronchodilatoren wie selektive Beta-2-Sympathomimetika oder Anticholinergika gehören zur Basistherapie in der Behandlung der COPD und werden in allen Therapiestufen nach Bedarf hauptsächlich zur kurzfristigen Symptombehandlung

eingesetzt. Somit kommen diese Substanzen als alleinige Vergleichstherapie für die zur bronchialerweiternden Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung kontinuierlich einzusetzenden Bronchodilatatorenkombination Acclidiniumbromid/Formoterol nicht in Betracht. Xanthine (insbesondere Theophyllin) haben im Vergleich zu Beta-2-Sympathomimetika und Anticholinergika schwach ausgeprägte bronchodilatatorische Effekte. Hinzu kommt die relativ geringe therapeutische Breite des Wirkstoffes. Gemäß Leitlinien wird eine Anwendung von Theophyllin erst nach Einsatz von Beta-2-Sympathomimetika und Anticholinergika empfohlen und kommt folglich nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage. Roflumilast ist gemäß Zulassung für Patienten mit schwerer COPD und chronischer Bronchitis sowie häufigen Exazerbationen in der Vergangenheit, begleitend zu einer bronchodilatatorischen Therapie, indiziert. Da im vorliegenden Fall nur ein kleiner Teil des Anwendungsgebietes umfasst ist, kommt Roflumilast als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.

Es stehen für die Behandlung der COPD langwirksame Bronchodilatoren mit guter Evidenzlage zur Verfügung. Aus der Wirkstoffklasse der langwirksamen selektiven Beta-2-Sympathomimetika, die nach dem Beschluss des G-BA vom 18. Juli 2013 (BAnz AT 02.09.2013 B 2) über eine Festbetragsgruppenbildung für diese Wirkstoffe (Beta-2-Sympathomimetika, inhalativ oral) als pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar angesehen werden können, werden am häufigsten die Wirkstoffe Salmeterol und Formoterol in der Versorgung der Versicherten eingesetzt. Dies rechtfertigt die Feststellung, dass sich diese Wirkstoffe auch im Sinne des 5. Kapitels § 6 Abs.3 Satz 1 VerfO in der praktischen Anwendung bewährt haben, so dass hier diese beiden Vertreter für die Wirkstoffklasse als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt worden sind. Aus der Wirkstoffklasse der langwirksamen Anticholinergika wird Tiotropiumbromid als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt, weil es unter den Anticholinergika ein Standardmittel darstellt. Für diese Wirkstoffe konnte in prospektiven randomisierten kontrollierten Studien eine Steigerung der Lebensqualität und Reduktion von Exazerbationen gezeigt werden. Aufgrund prospektiver randomisierter Studien, ihrer vergleichbaren Wirksamkeit, sowie ihres günstigen Nebenwirkungsprofils, werden diese Wirkstoffe gleichermaßen für die Therapie der COPD eingesetzt und stehen somit gleichwertig zur Auswahl bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Inhalative Corticosteroide werden gemäß Leitlinien erst bei symptomatischer COPD – Patienten ab Schweregrad III und einer erhöhten Exazerbationsrate (mindestens 2 pro Jahr)– empfohlen. Demnach ist der Einsatz dieser Arzneimittel für diese Patientengruppe Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Therapie der COPD erfolgt eskalierend und orientiert sich an einem Stufenschema, welches die Ausprägung der Symptomatik der Patienten und der respiratorischen Insuffizienz als diagnostisches Kriterium berücksichtigt. In der Dauertherapie werden langwirksame Beta-2-Sympathomimetika und/oder langwirksame Anticholinergika als Therapiestandard eingesetzt.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden die unterschiedlichen Therapiestufen der COPD berücksichtigt. Im vorliegenden Anwendungsgebiet von Acclidiniumbromid/Formoterol liegt keine Einschränkung hinsichtlich der Schweregrade der COPD vor. Jedoch wird eine Behandlung mit Acclidiniumbromid/Formoterol unter Berücksichtigung der empfohlenen Stufentherapie aufgrund der im zugelassenen Indikationsgebiet formulierten Anwendung „[...] für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung [...]“ erst ab Therapiestufe II indiziert sein. Folglich ist eine Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Therapiestufe I entbehrlich.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

Eine Behandlung mit ICS konnte in allen 3 Studien unabhängig vom Schweregrad und der Exazerbationshäufigkeit der Patienten als Begleittherapie fortgeführt werden. Da bei einem Großteil der Studienteilnehmer die Behandlung nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprach, wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Analysen von Teilpopulationen durchgeführt.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studien ACLIFORM, AUGMENT und LAC-MD-32 für Patienten mit COPD ab einem mittleren Schweregrad ($50 \% \leq FEV_1 < 80 \%$ Soll) und weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr als niedrig beurteilt. Für Patienten mit darüber hinausgehenden Schweregraden ($30 \% \leq FEV_1 < 50 \%$ Soll bzw. $FEV_1 < 30\%$ oder respiratorische Insuffizienz) und mindestens 2 Exazerbationen pro Jahr wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene hingegen für die Studien AUGMENT und LAC-MD-32 als hoch bewertet. Die Ergebnisse der Verlängerungsstudie LAC-MD-36 weisen generell aufgrund einer hohen Abbruchrate ein hohes Verzerrungspotenzial auf und werden daher nur ergänzend dargestellt.

Der Zusatznutzen von Acridiniumbromid/Formoterol wird wie folgt bewertet:

Teilpopulation a)

(Patienten mit COPD mit einem mittleren Schweregrad ($50 \% \leq FEV_1 < 80 \%$ Soll; entspricht Stufe II)³: Hinweis für einen geringen Zusatznutzen

Teilpopulation b)

Patienten mit COPD mit < 2 Exazerbationen pro Jahr, $30 \% \leq FEV_1 < 50 \%$ Soll (entspricht Stufe III)⁴: Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Begründung:

Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für Teilpopulation a) und b)

³ Zur besseren Lesbarkeit wird im folgenden Text auf „Patientenpopulation a“ verwiesen

⁴ Zur besseren Lesbarkeit wird im folgenden Text auf „Patientenpopulation b“ verwiesen

Der Bewertung liegen die Ergebnisse der Teilpopulationen aus den Zulassungsstudien (LAC-MD-32, ACLIFORM und AUGMENT mit der Verlängerungsstudie LAC-MD-36) zugrunde. Das Verzerrungspotential wurde insgesamt als niedrig eingestuft. Jedoch werden aufgrund der hohen Therapieabbruchrate (30 – 50 %) die Ergebnisse der Studie LAC-MD-36 als hoch verzerrt bewertet und werden daher nicht dargestellt. Zudem gibt es Hinweise auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der COPD Erkrankung.

Aussagen zum Zusatznutzen lassen sich nicht in allen Endpunkten konsistent für alle Schweregrade ableiten, weshalb die Aussagekraft der vorgelegten Studien je nach Schweregrad mit unterschiedlichen Unsicherheiten behaftet ist.

Für die Patientenpopulation a) Patienten mit COPD mit einem mittleren Schweregrad $50 \% \leq FEV1 < 80 \%$ Soll (Stufe II) lassen sich Aussagen zum Zusatznutzen nur für den Endpunkt COPD-Symptome (E-RS-Responder) ableiten. Obwohl der Endpunkt nicht statistisch signifikant für die Teilpopulation a) ist, ist dennoch das statistisch signifikante Ergebnis der Gesamtpopulation auch für diese Teilpopulation a) zu berücksichtigen, da nur ein Hinweis auf Interaktion vorliegt. Aufgrund dieser Unsicherheit kann für die Teilpopulation a) kein Beleg für einen Zusatznutzen von Acclidiniumbromid/Formoterol abgeleitet werden, obwohl der Endpunkt COPD-Symptome (E-RS-Responder) in zwei randomisierten Studien erhoben wurde. Die Aussagewahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für die Patientenpopulation a) wird deshalb als Hinweis eingestuft.

Anhand der Subgruppenanalysen für die Patientenpopulation b) Patienten mit COPD mit < 2 Exazerbationen pro Jahr, $30 \% \leq FEV1 < 50 \%$ Soll (Stufe III) lässt sich in den Endpunkten COPD-Symptome (E-RS-Responder) und schwere Exazerbationen ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Acclidiniumbromid/Formoterol ableiten.

In der LAC-MD-32 Studie, die über 52 Wochen lief, wurde weder der Endpunkt TDI-Responder noch E-RS-Responder erhoben. In Anbetracht der Tatsache, dass die Symptome von Patienten mit COPD als einer chronischen Erkrankung langfristig bestehen, sind Langzeitdaten erforderlich. Die Dauer der Studie ACLIFORM betrug lediglich 24 Wochen; die Studie AUGMENT mit der Verlängerungsstudie LAC-MD-36 lief zwar 52 Wochen, weist aber infolge einer hohen Abbruchrate ein Verzerrungspotential auf. Die Aussagesicherheit zu den genannten Endpunkten ist daher über einen längeren Zeitraum stark eingeschränkt. In der Metaanalyse konnte zwar ein Vorteil für den Endpunkt E-RS-Responder gezeigt werden, allerdings beruht dieser ausschließlich auf den Ergebnissen der AUGMENT Studie, während die ACLIFORM Studie keinen statistisch signifikanten Vorteil zeigte.

Bei der Vermeidung von schweren Exazerbationen konnte in der Gesamtgruppe kein statistisch signifikantes Ergebnis gezeigt werden, während sich ein Vorteil ausschließlich in der Subgruppe nach Schweregrad Stufe II und III ergab. Dabei handelt es sich um sehr wenige Ereignisse.

Trotz des Vorliegens von 3 Studien bestehen die beschriebenen methodischen Limitationen und Inkonsistenzen in den Ergebnissen der Endpunkte, die eine belastbare Interpretation der Ergebnisse über einen längeren Zeitraum erschweren. Somit wird die Aussagewahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für die Patientenpopulation b) als Hinweis eingestuft.

Ausmaß des Zusatznutzens für Teilpopulation a) und b)

Mortalität

Für den patientenrelevanten Endpunkt Gesamtmortalität zeigte sich bei den relevanten Teilpopulationen in der Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein

Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Acridiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol, ein Zusatznutzen ist damit für das Gesamtüberleben nicht belegt.

Morbidität

Die Morbidität wird in der vorliegenden Bewertung anhand von COPD-Symptomen (TDI- und E-RS-Respondern) und moderaten sowie schweren Exazerbationen dargestellt.

COPD-Symptome (TDI-Responder)

Der Transition Dyspnea Index (TDI) wurde zur Messung der Veränderung der Schwere der Atemnot eingesetzt. Es wurde die Veränderung der Gesamtpunktzahl im Vergleich zur Baseline analysiert. Die Einschätzung, ob es sich bei dem Endpunkt Transition Dyspnea Index (TDI)-Responder um ein schwerwiegendes Symptom handelt, hängt von der Ausgangssituation des Patienten ab. Die entsprechenden Patienten der beiden relevanten Studien (ACLIFORM, AUGMENT) hatten einen mittleren Ausgangswert für den Dyspnea Index Wert (BDI), abhängig von Studie, COPD-Schweregrad und Studienarm, von minimal 5,7 bis maximal 6,9. Dieser Wert bildet die Atemnot der Patienten zu Studienbeginn ab, deren Veränderung mit dem TDI gemessen wird. Zur Bewertung der Endpunktkategorie wurden die entsprechenden Fragen des BDI betrachtet sowie die Größenordnung respiratorischer Symptome der Patienten gemäß der Subskala zur Atemlosigkeit des E-RS-Fragebogens. Insgesamt lässt sich daher auf eine eher moderate Einschränkung der Patienten schließen.

In der relevanten Teilpopulation zeigte sich für den Endpunkt COPD-Symptome (TDI-Responder) in der Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Acridiniumbromid/Formoterol. Es ergab sich ein Hinweis auf eine Interaktion bezüglich des Merkmals Schweregrad. Im Ergebnis der Subgruppenanalyse zeigte sich in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Effekt ausschließlich bei den Patienten mit COPD Stufe III. Dieser zeigte, wie auch in der Gesamtpopulation, nur eine geringfügige Effektstärke, aus der sich ein Zusatznutzen für Acridiniumbromid/Formoterol nicht ableiten lässt. Insgesamt ergibt sich weder für die Patienten mit COPD Stufe II noch für die Patienten mit COPD Stufe III mit weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Acridiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol.

COPD-Symptome (E-RS-Responder)

Der E-RS (EXACT Respiratory Symptoms) ist ein validierter Fragebogen zur Messung des Effektes einer Behandlung auf die Schwere der respiratorischen Symptome bei Patienten mit einer stabilen COPD. Die E-RS Werte der relevanten Teilpopulationen bewegten sich, abhängig von Studie und Studienarm, zu Studienbeginn im Mittel zwischen 9,8 und 12,3 (COPD Stufe II) und zwischen 12,4 und 14,6 (COPD Stufe III), was laut Fragebogen eher als leichte respiratorische Symptome einzustufen ist. Für den Endpunkt COPD-Symptome zeigte sich bei der relevanten Teilpopulation in der Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Acridiniumbromid/Formoterol im Gesamtscore (RR 1,45 [95%KI 1,16; 1,81] $p=0,001$). In der Subgruppenanalyse auf Basis des Merkmals „COPD-Schweregrad“ konnte dann bei Teilpopulation a) ein RR 1,29 (95%KI 0,96; 1,73) $p=0,095$ gezeigt werden und bei Teilpopulation b) ein RR 1,80 (95%KI 1,31; 2,47) $p<0,001$. Obwohl der Endpunkt nicht statistisch signifikant für die Teilpopulation a) ist, ist das statistisch signifikante Ergebnis der Gesamtpopulation auch für die Teilpopulation a) zu berücksichtigen, da nur ein Hinweis auf

Interaktion vorliegt. Die Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der E-RS-Responder“ werden als geringer Zusatznutzen bei den beiden Teilpopulation a) und b) gewertet.

Exazerbationen

COPD-Exazerbationen sind durch eine Zunahme bzw. Verschlechterung der COPD-Symptome (Dyspnoe, Husten, Sputumvolumen oder purulentes Sputum) an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Tagen definiert, die eine Änderung der Behandlung erfordern (Health care resource utilisation = HCRU). Schwere Exazerbationen waren in der Studie definiert als die Zunahme der COPD-Symptome an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Tagen die zu einem Aufenthalt im Krankenhaus führten (Übernachtung in Krankenhaus oder Notaufnahme). Exazerbationen sind ein patientenrelevanter Endpunkt.

Moderate Exazerbationen

Für den Endpunkt „Anteil Patienten mit moderaten Exazerbationen“ zeigte sich bei der relevanten Teilpopulation in der Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien eine bedeutsame nicht erklärbare Heterogenität ohne eindeutige Ergebnisrichtung. Daraus lässt sich insgesamt kein Zusatznutzen von Acidiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol ableiten, ein Zusatznutzen ist damit für moderate Exazerbationen nicht belegt.

Schwere Exazerbationen (HCRU)

Für den Endpunkt „Anteil Patienten mit schweren Exazerbationen (HCRU)“ zeigte sich in der Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Insgesamt wurden wenige schwere Exazerbationen beobachtet: 10 Patienten mit Ereignis von 613 insgesamt in der Behandlungsgruppe vs. 13 von 508 Patienten in der Kontrollgruppe. Im weiteren Verlauf der Bewertung von Subgruppenmerkmalen ergab sich jedoch ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal COPD-Schweregrad. Für Patientenpopulation a) zeigt sich ein nicht statistisch signifikantes Ergebnis (RR 1,38 [95%KI 0,32; 5,95] p=0,67). Ein Zusatznutzen ist damit für Teilpopulation a) nicht belegt.

Im Ergebnis der Subgruppenanalyse zeigte sich in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Effekt ausschließlich bei den Patienten mit COPD Stufe III. Für diese Teilpopulation zeigt sich eine Verbesserung bei schweren Exazerbationen für diese Behandlungsgruppe (RR 0,26 [95%KI 0,09; 0,76] p=0,014). Aus diesem Vorteil bei der Vermeidung von schweren Exazerbationen lässt sich für die Teilpopulation b) ein beträchtlicher Zusatznutzen ableiten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein patientenrelevanter Endpunkt im Rahmen der Nutzenbewertung.

St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)- Responder

Beim SGRQ handelt es sich um ein Selbsterhebungsinstrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit chronischen Atemwegserkrankungen. Erfasst werden in 3 Subskalen die Häufigkeit und Ausprägung von Symptomen, die Beeinträchtigung bei (Alltags-)Aktivitäten und die empfundene Belastung durch Krankheitsaspekte wie Symptomatik und psychosoziale Probleme. Für den Endpunkt SGRQ-Responder zeigte sich in der Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich

kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Acridiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol, ein Zusatznutzen ist damit für den Anteil SGRQ-Responder nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUE und Abbruch wegen UE

Für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE zeigte sich in der Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen größeren oder geringeren Schaden von Acridiniumbromid/Formoterol im Vergleich zu Formoterol, ein größerer oder geringerer Schaden ist damit für SUE und Abbruch wegen UE nicht belegt.

Fazit zu Teilpopulation a)

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität, zur Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen ergibt sich für Acridiniumbromid/Formoterol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Formoterol bei der Teilpopulation a) keine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere keine Abschwächung schwerwiegender Symptome, keine moderate Verlängerung der Lebensdauer, keine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder keine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen. Deshalb ist eine Einstufung als beträchtlicher Zusatznutzen nicht gerechtfertigt. Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Acridiniumbromid/Formoterol für die Teilpopulation a) auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein.

Fazit zu Teilpopulation b)

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität, zur Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Acridiniumbromid/Formoterol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Formoterol bei der Teilpopulation b) als beträchtlich ein. Die Ergebnisse zu den Endpunkten E-RS-Responder und schwere Exazerbationen werden als eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß § 5 Absatz 7 i.V.m. § 2 Absatz 3 AM-NutzenV bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens bewertet.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens zu Teilpopulation c) und d)

Teilpopulation c)

Patienten mit COPD mit < 2 Exazerbationen pro Jahr, \leq FEV1 < 30 % Soll oder respiratorische Insuffizienz (entspricht Stufe IV): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

Teilpopulation d)

Patienten mit einer über einen mittleren Schweregrad hinausgehenden COPD $30\% \leq$ FEV1 < 50 % Soll bzw. FEV1 < 30 % oder respiratorische Insuffizienz (entspricht Stufe III und IV) mit \geq 2 Exazerbationen pro Jahr: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Für Patienten mit COPD Stufe IV lagen keine auswertbaren Daten vor. Für die Teilpopulation an Patienten mit COPD Stufe III mit mindestens zwei Exazerbationen pro Jahr zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in den einzelnen Endpunkten, somit ergeben sich weder positive noch negative Effekte. Daher ist der Zusatznutzen in diesen Teilpopulationen nicht belegt. Ein Zusatznutzen für diese Teilpopulationen kann nicht abgeleitet werden.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers sind mit Unsicherheiten behaftet, da unterschiedliche regionale Quellen mit kleiner Stichprobe herangezogen werden. Vom Vorgehen kann der Berechnung des pharmazeutischen Unternehmers weitestgehend gefolgt werden. Einer Einschränkung auf Patienten, die bereits eine duale Therapie erhalten, kann nicht gefolgt werden, da sich eine solche Einschränkung weder aus der Fachinformation ergibt noch anderweitig erläutert wird. Für eine Kombinationstherapie aus LAMA und LABA kommen potentiell alle Patienten mit COPD der entsprechenden Schweregrade infrage.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Duakli[®] Genuair[®] / Brimica[®] Genuair[®] (Wirkstoff: Acclidiniumbromid/Formoterol) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. Juni 2015):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR -
Product_Information/human/003745/WC500178413.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003745/WC500178413.pdf)

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juni 2015).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Acclidiniumbromid/Formoterol wird kontinuierlich gemäß Fachinformation zweimal täglich eingenommen.

Kosten der Arzneimittel:

Berechnungsgrundlage:

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen ermittelt. Mit der Anzahl der benötigten Packungen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Absatz 1, 1a, 3a) und nach § 130 Absatz 1 SGB V erhoben.

Bei der Kostenberechnung für Festbetragsarzneimittel wurde standardmäßig, ausgehend vom Festbetrag, der Apothekenabschlag von 1,77 € und ein 10%iger Abschlag vom

Herstellerabgabepreis nach § 130a Absatz 3b SGB V abgezogen, auch wenn ggf. für manche festbetragsgeregelte Arzneimittel dieser Herstellerrabatt entfallen kann.

Aufgrund der Vielzahl der zur Verfügung stehenden Wirkstoffe für die Therapie mit inhalativen Corticosteroiden wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit exemplarisch die Kosten für die Wirkstoffe Beclometason und Fluticason dargestellt.

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Regelhafte Laborleistungen, wie z. B. Blutbildbestimmungen, oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer langfristigen Behandlung innerhalb des therapeutischen Gesamtkonzeptes hinausgehen, werden nicht berücksichtigt.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 27. November 2013 eingegangen am 2. Dezember 2013 eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 28. Januar 2014 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 29. Januar 2014 statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 12. Januar 2015 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 VerfO eine Vorprüfung auf formale Vollständigkeit des Dossiers vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 2. Februar 2015 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Acridiniumbromid/Formoterol ist der 1. Februar 2015.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 2. Februar 2015 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Acridiniumbromid/Formoterol beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 2. Februar 2015 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 4. Mai 2015 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 26. Mai 2015.

Die mündliche Anhörung fand am 8. Juni 2015 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 7. Juli 2015 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Juli 2015 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	28. Januar 2014	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs- therapie
Unterausschuss Arzneimittel	10. März 2015	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	2. Juni 2015	Information über eingegangene Stellung- nahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. Juni 2015	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	16. Juni 2015 30. Juni 2015	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellung- nahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. Juli 2015	Abschließende Beratung der Beschluss- vorlage
Plenum	16. Juli 2015	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. Juli 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken