

# 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 – Indacaterol/Glycopyrronium**

Vom 8. Mai 2014

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 8. Mai 2014 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 29. April 2014 (BAnz AT 20.05.2014 B2), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um die Wirkstoffkombination Indacaterol/Glycopyrronium wie folgt ergänzt:**

## Indacaterol/Glycopyrronium

Beschluss vom: 8. Mai 2014

In Kraft getreten am: 8. Mai 2014

BAnz AT 03.06.2014 B3

### Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Ultibro<sup>®</sup> Breezhaler<sup>®</sup>/Xoterna<sup>®</sup> Breezhaler<sup>®</sup> ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt.<sup>1</sup>

### 1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a) Patienten mit COPD Stufe II

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol) oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropium) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Therapie mit langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol) oder langwirksamen Anticholinergika (Tiotropium) oder der Kombination beider Wirkstoffklassen:**

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

b) Patienten mit COPD Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol) oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropium) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Therapie mit langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol) oder langwirksamen Anticholinergika (Tiotropium) oder der Kombination beider Wirkstoffklassen:**

Hinweis für einen geringen Zusatznutzen

c) Patienten mit COPD Stufe IV mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol) oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropium) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen

<sup>1</sup> Fachinformation Ultibro<sup>®</sup> Breezhaler<sup>®</sup> (Indacaterol/Glycopyrronium); Stand: Januar 2014.

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Therapie mit langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol) oder langwirksamen Anticholinergika (Tiotropium) oder der Kombination beider Wirkstoffklassen:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- d) Patienten mit COPD Stufe III und Stufe IV mit  $\geq 2$  Exazerbationen pro Jahr

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol) oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropium) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen zusätzlich inhalative Corticosteroide

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Therapie mit langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol) oder langwirksamen Anticholinergika (Tiotropium) oder der Kombination beider Wirkstoffklassen zusätzlich inhalative Corticosteroide:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

**Studienergebnisse nach Endpunkten<sup>2</sup>**

Indacaterol/Glycopyrronium		Tiotropium + Formoterol		Indacaterol/Glycopyrronium vs. Tiotropium + Formoterol	
N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]; AD [%] <sup>a</sup>	p-Wert
<b>QUANTIFY<sup>b</sup></b>					
<b>Mortalität</b>					
Gesamtmortalität					
264	0 (0)	271	2 (0,7)	0,14 [0,01; 2,22]	0,171 <sup>c</sup>
<b>Morbidität</b>					
TDI-Responder (Gesamtpopulation)					
258 <sup>d</sup>	142 (55,0)	267	124 (46,4)	1,19 [1,00 <sup>e</sup> ; 1,40]; AD = 8,6	0,049 <sup>f</sup>
TDI-Responder (COPD Stufe II)					
163	88 (54,0)	175	89 (50,9)	1,06 [0,87; 1,30]	0,564 <sup>g</sup>
TDI-Responder (COPD Stufe III)					
95	54 (56,8)	92	35 (38,0)	1,49 [1,09; 2,03]; AD = 18,8	0,013 <sup>g</sup>
Interaktion					0,073 <sup>h</sup>
CAT-Responder <sup>i</sup> (Gesamtpopulation)					

<sup>2</sup> Daten der relevanten Teilpopulation ohne zusätzliche ICS-Therapie der QUANTIFY-Studie aus der Nutzenbewertung des IQWiG von Indacaterol/Glycopyrronium (A13-40).

Indacaterol/Glycopyrronium		Tiotropium + Formoterol		Indacaterol/Glycopyrronium vs. Tiotropium + Formoterol	
N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]; AD [%] <sup>a</sup>	p-Wert
263	117 (44,5)	271	92 (33,9)	1,31 [1,06; 1,62]; AD = 10,6	0,013 <sup>f</sup>
<b>Moderate Exazerbationen (Gesamtpopulation)</b>					
264	22 (8,3)	271	30 (11,1)	0,75 [0,45; 1,27]	0,294 <sup>f</sup>
<b>Moderate Exazerbationen (COPD Stufe II)</b>					
168	14 (8,3)	177	13 (7,3)	1,14 [0,56; 2,30]	0,776 <sup>g</sup>
<b>Moderate Exazerbationen (COPD Stufe III)</b>					
96	8 (8,3)	94	17 (18,1)	0,46 [0,22; 1,03]; AD = -9,8	0,0499 <sup>j</sup>
Interaktion					0,100 <sup>h</sup>
<b>Schwere Exazerbationen (Gesamtpopulation)</b>					
264	4 (1,5)	271	2 (0,7)	2,01 [0,40; 10,05]	0,442 <sup>c</sup>
<b>Schwere Exazerbationen (COPD Stufe II)</b>					
168	1 (0,6)	177	2 (1,1)	0,53 [0,06; 5,22]	0,670 <sup>c</sup>
<b>Schwere Exazerbationen (COPD Stufe III)</b>					
96	3 (3,1)	94	0 (0)	7,39 [0,76; 71,33]	0,095 <sup>c</sup>
Interaktion					0,110 <sup>h</sup>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
<b>SGRQ-C-Responder<sup>k</sup> (Gesamtpopulation)</b>					
247	124 (50,2)	262	111 (42,4)	1,18 [0,98; 1,43]	0,079 <sup>f</sup>
<b>Nebenwirkungen</b>					
<b>Gesamtrate UE<sup>l</sup></b>					
264	110 (41,7)	271	104 (38,4)		
<b>Gesamtrate SUE<sup>l</sup></b>					
264	13 (4,9)	271	12 (4,4)	1,11 [0,52; 2,39]	0,819 <sup>f</sup>
<b>Abbruch wegen UE<sup>l</sup></b>					
264	12 (4,5)	271	8 (3,0)	1,54 [0,64; 3,71]	0,394 <sup>f</sup>

Verwendete Abkürzungen: AD = Absolute Differenz, CAT = COPD Assessment Test, COPD = Chronisch obstruktive Lungenerkrankung, KI = Konfidenzintervall, n = Anzahl Patienten mit Ereignis, N = Anzahl ausgewerteter Patienten, TDI = Transition Dyspnea Index, RR = Relatives Risiko, SGRQ-C = St. George's Respiratory Questionnaire for COPD patients, (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis.

<sup>a</sup> Absolute Differenz: Angabe nur bei signifikanten Unterschieden.

<sup>b</sup> Alle Zahlenangaben zur gesamten relevanten Teilpopulation wurden aus den Angaben zu den beiden relevanten Subgruppen der Patienten der COPD Stufen II oder III (ohne ICS-Behandlung) durch das IQWiG berechnet.

<sup>c</sup> Berechnung des IQWiG: Schätzer und KI asymptotisch, Peto Odds Ratio aufgrund der Ereignisraten von  $\leq 1\%$  in mindestens einer Zelle, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode) für p-Wert.

<sup>d</sup> Patienten mit einem Focal Score (Summenscore)  $\geq 1$ .

<sup>e</sup> genauerer Wert: 1,0003.

- <sup>f</sup> Berechnung des IQWiG: Schätzer und KI asymptotisch, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode) für p-Wert.  
<sup>g</sup> Berechnung des IQWiG: unbedingter exakter Test (CSZ-Methode).  
<sup>h</sup> Berechnung des IQWiG: Cochran's Q-Test.  
<sup>i</sup> Patienten mit einer Reduktion des Score  $\geq 2$ .  
<sup>j</sup> Berechnung des IQWiG: unbedingter exakter Test (CSZ-Methode). Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und Konfidenzintervall (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden. Für die Bewertung ist der p-Wert entscheidend.  
<sup>k</sup> Patienten mit einer Reduktion des Total Score  $\geq 4$ .  
<sup>l</sup> Ereignisse exklusive Exazerbationen.

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

a) Patienten mit COPD Stufe II

Anzahl: ca. 2 034 162 – 2 542 810 Patienten

b) Patienten mit COPD Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr

Anzahl: ca. 127 013 – 158 773 Patienten

c) Patienten mit COPD Stufe IV mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr

Anzahl: ca. 14 727 – 18 410 Patienten

d) Patienten mit COPD Stufe III und IV mit  $\geq 2$  Exazerbationen pro Jahr

Anzahl: ca. 183 726 – 229 667 Patienten

## 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 Ultibro<sup>®</sup> Breezhaler<sup>®</sup> (Indacaterol/Glycopyrronium) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 29. April 2014):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002679/WC500151255.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002679/WC500151255.pdf)

#### 4. Therapiekosten

##### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Indacaterol/ Glycopyrronium	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Für Patienten ab COPD Stufe III mit $\geq 2$ Exazerbationen pro Jahr zusätzlich inhalative Corticosteroide <sup>3</sup>				
Beclometason	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Fluticason	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Tiotropium	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
<b>Und/oder langwirksame Beta-2-Sympathomimetika</b>				
Formoterol	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Salmeterol	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Für Patienten ab COPD Stufe III mit $\geq 2$ Exazerbationen pro Jahr zusätzlich inhalative Corticosteroide <sup>3</sup>				
Beclometason	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Fluticason	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

##### Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke/ Einzeldosis	Menge pro Packung (Einzeldosen <sup>4</sup> ) <sup>5</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch (Einzeldosen)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Indacaterol/ Glycopyrronium	85 µg/43 µg	3 x 30	365

<sup>3</sup> Darstellung der Behandlungsdauer, des Verbrauchs und der Kosten für inhalative Corticosteroide exemplarisch für die Wirkstoffe Beclometason und Fluticason.

<sup>4</sup> Kapseln zur Inhalation (Pulverinhalator) bzw. Hübe (Druckgasinhalator).

<sup>5</sup> Jeweils größte Packung.

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke/ Einzeldosis	Menge pro Packung (Einzeldosen <sup>4)</sup> <sup>5</sup>	Jahresdurchschnitts- verbrauch (Einzeldosen)
Für Patienten ab COPD Stufe III mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr zusätzlich inhalative Corticosteroide <sup>3</sup>			
Beclometason <sup>6</sup>	200 µg	400	730 – 1 460
Fluticason	500 µg	120	730
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Tiotropium	18 µg	90 30 <sup>7</sup>	335 30
Und/oder langwirksame Beta-2-Sympathomimetika			
Formoterol	12 µg	180	730
Salmeterol <sup>8</sup>	25 µg	240	1 460
Für Patienten ab COPD Stufe III mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr zusätzlich inhalative Corticosteroide <sup>3</sup>			
Beclometason <sup>6</sup>	200 µg	400	730 – 1 460
Fluticason	500 µg	120	730

Kosten:**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis) <sup>9</sup>	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Indacaterol/ Glycopyrronium	240,84 €	226,31 € [1,80 € <sup>10</sup> ; 12,73 € <sup>11</sup> ]
Für Patienten ab COPD Stufe III mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr zusätzlich inhalative Corticosteroide <sup>3</sup>		
Beclometason <sup>12</sup>	65,52 €	59,41 € [1,80 € <sup>10</sup> ; 4,31 € <sup>11</sup> ]
Fluticason <sup>12</sup>	45,22 €	40,71 € [1,80 € <sup>10</sup> ; 2,71 € <sup>11</sup> ]
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		

<sup>6</sup> Die Dosierung von Beclometason liegt gemäß Fachinformation zwischen 0,4 mg/Tag und 0,8 mg/Tag, verteilt auf zwei Gaben. Bei der Berechnung wird von einem Sprühstoß bzw. zwei Sprühstößen pro Gabe ausgegangen. Die Maximaldosis von 2 mg/Tag wird nicht berücksichtigt. (Fachinformation Beclometason-CT<sup>®</sup>; Stand: September 2013).

<sup>7</sup> Bei Tiotropium fällt einmal jährlich die Kombinationspackung mit 30 Einzeldosen und einem Inhalator an.

<sup>8</sup> Die Dosierung von Salmeterol liegt gemäß Fachinformation bei zweimal täglich 50 µg. Bei der Berechnung wird von jeweils zwei Sprühstößen (25 µg) ausgegangen. (Fachinformation Salmeterol HEXAL<sup>®</sup>; Stand: Februar 2012).

<sup>9</sup> Stand Lauer-Taxe: 15. April 2014.

<sup>10</sup> Rabatt nach § 130 SGB V.

<sup>11</sup> Rabatt nach § 130a SGB V.

<sup>12</sup> Festbetrag Gruppe II.

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis) <sup>9</sup>	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Tiotropium	176,30 €  69,15 € <sup>7</sup>	160,34 € [1,80 € <sup>10</sup> ; 14,16 € <sup>11</sup> ]  62,36 € [1,80 € <sup>10</sup> ; 4,99 € <sup>11</sup> ]
Und/oder langwirksame Beta-2-Sympathomimetika		
Formoterol <sup>12</sup>	86,18 €	78,43 € [1,80 € <sup>10</sup> ; 5,95 € <sup>11</sup> ]
Salmeterol <sup>12</sup>	79,22 €	72,02 € [1,80 € <sup>10</sup> ; 5,40 € <sup>11</sup> ]
Für Patienten ab COPD Stufe III mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr zusätzlich inhalative Corticosteroide <sup>3</sup>		
Beclometason <sup>12</sup>	65,52 €	59,41 € [1,80 € <sup>10</sup> ; 4,31 € <sup>11</sup> ]
Fluticason <sup>12</sup>	45,22 €	40,71 € [1,80 € <sup>10</sup> ; 2,71 € <sup>11</sup> ]

**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:** keine

**Jahrestherapiekosten:**

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Indacaterol/Glycopyrronium	917,81 €
Für Patienten ab COPD Stufe III mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr zusätzlich inhalative Corticosteroide <sup>3</sup>	
Beclometason	108,42 € - 216,85 €
Fluticason	247,65 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Tiotropium	659,18 €
Und/oder langwirksame Beta-2-Sympathomimetika	
Formoterol	318,08 €
Salmeterol	438,12 €
Für Patienten ab COPD Stufe III mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr zusätzlich inhalative Corticosteroide <sup>3</sup>	
Beclometason	108,42 € - 216,85 €
Fluticason	247,65 €



**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 8. Mai 2014 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 8. Mai 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken