

# 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 – Umeclidinium/Vilanterol**

Vom 8. Januar 2015

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 8. Januar 2015 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 1. August 2014 (BAnz AT 21.01.2015 B2), wie folgt zu ändern:

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

Umeclidinium/Vilanterol

Beschluss vom: 8. Januar 2015

In Kraft getreten am: TT. MM JJJJ

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

### Zugelassenes Anwendungsgebiet:

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

<b>1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b>
--

a) Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) ab einem mittleren Schweregrad ( $50 \% \leq FEV1 < 80 \%$  Soll)

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Wirkstoffkombination Umeclidinium/Vilanterol als bronchodilatatorische Dauertherapie bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) ab einem mittleren Schweregrad ( $50 \% \leq FEV1 < 80 \%$  Soll), ist:

- langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol)

oder

- langwirksame Anticholinergika (Tiotropium)

oder

- die Kombination beider Wirkstoffklassen

#### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Umeclidinium/Vilanterol gegenüber Tiotropium:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Patienten mit COPD mit darüberhinausgehenden (siehe a)) Schweregraden ( $30 \% \leq FEV1 < 50 \%$  Soll bzw.  $FEV1 < 30 \%$  oder respiratorische Insuffizienz) mit  $\geq 2$  Exazerbationen pro Jahr

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Wirkstoffkombination Umeclidinium/Vilanterol als bronchodilatatorische Dauertherapie bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) mit darüberhinausgehenden (siehe a)) Schweregraden ( $30 \% \leq FEV1 < 50 \%$  Soll bzw.  $FEV1 < 30 \%$  oder respiratorische Insuffizienz) mit  $\geq 2$  Exazerbationen pro Jahr, ist:

- zusätzlich inhalative Corticosteroide (zu langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika [Formoterol oder Salmeterol] oder langwirksamen Anticholinergika [Tiotropium] oder der Kombination beider Wirkstoffklassen)

<sup>1</sup> Fachinformation ANORO<sup>®</sup> (Umeclidinium/Vilanterol); Stand: Mai 2014.

### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Umeclidinium/Vilanterol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gilt als nicht belegt.

- a) Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) ab einem mittleren Schweregrad ( $50 \% \leq FEV1 < 80 \%$  Soll)

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

	Umeclidinium/Vilanterol		Tiotropium		Umeclidinium/Vilanterol vs. Tiotropium		
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]; AD [%] <sup>e</sup>	p-Wert	
<b>Mortalität<sup>k</sup></b>							
DB2113360	119	1 (<1)	115	0	k. A.	k. A.	
DB2113374	114	1 (<1)	100	1 (1)	0,88 [0,06; 13,84]	k. A.	
ZEP117115	207	1 (<1)	214	3 (1)	0,34 [0,04; 3,29]	k. A.	
Gesamt					0,73 [0,17; 3,24] <sup>f</sup>	0,682 <sup>c</sup>	
<b>Morbidität</b>							
<b>COPD-Symptome (TDI-Responder<sup>a</sup>)</b>							
DB2113360	108	60 (56)	102	58 (57)	0,98 [0,77; 1,24] <sup>b</sup>	k. A.	
DB2113374	99	63 (64)	93	52 (56)	1,14 [0,90; 1,44] <sup>b</sup>	k. A.	
ZEP117115	-	Endpunkt nicht erhoben					
Gesamt					1,06 [0,89; 1,25] <sup>c</sup>	0,522	
<b>COPD-Symptome (CAT-Responder)</b>							
DB2113360	101	52 (51)	91	50 (55)	0,94 [0,72; 1,22] <sup>g</sup>	k. A.	
DB2113374	87	43 (49)	88	41 (47)	1,06 [0,78; 1,44] <sup>g</sup>	k. A.	
ZEP117115		Endpunkt nicht erhoben					
Gesamt					0,99 [0,81; 1,21]	0,905 <sup>c</sup>	

<sup>2</sup> Daten der relevanten Teilpopulation ohne zusätzliche ICS-Therapie der Studien DB2113360, DB2113374 und ggf. ZEP117115 aus der Nutzenbewertung des IQWiG von Umeclidinium/Vilanterol (A14-22).

	Umeclidinium/Vilanterol		Tiotropium		Umeclidinium/Vilanterol vs. Tiotropium	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]; AD [%] <sup>e</sup>	p-Wert
<b>COPD-Symptome (SOBDA-Responder<sup>h</sup>)</b>						
DB2113360	105	24 (23)	98	29 (30)	0,77 [0,48; 1,23] <sup>g</sup>	k. A.
DB2113374	96	20 (21)	90	26 (29)	0,72 [0,43; 1,20] <sup>g</sup>	k. A.
ZEP117115	Endpunkt nicht erhoben					
Gesamt					0,75 [0,53; 1,05]	0,098 <sup>c</sup>
<b>moderate und schwere Exazerbationen</b>						
keine separaten Auswertungen für moderate und schwere Exazerbationen getrennt verfügbar						
DB2113360	114	5 (4)	110	5 (5)	0,96 [0,29; 3,24] <sup>g</sup>	> 0,999 <sup>i</sup>
DB2113374	114	16 (14)	100	3 (3)	4,68 [1,40; 15,59]	0,005 <sup>i</sup>
ZEP117115	207	4 (2)	214	9 (4)	0,46 [0,14; 1,47]	0,218
Gesamt					Heterogenität <sup>c</sup> : Q = 7,75; df = 2, p = 0,021, I <sup>2</sup> = 74,2%	
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>						
SGRQ-Responder <sup>d</sup>						
DB2113360	106	48 (45)	95	48 (51)	0,90 [0,67; 1,20]	k. A.
DB2113374	97	57 (59)	89	50 (52)	1,05 [0,82; 1,34]	k. A.
ZEP117115	203	106 (52)	204	91 (45)	1,17 [0,96; 1,43]	k. A.
Gesamt					1,06 [0,92; 1,23]	0,430
<b>Nebenwirkungen</b>						
<b>schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>						
DB2113360	119	3 (3)	115	6 (5)	0,48 [0,12; 1,89]	0,292 <sup>j</sup>
DB2113374	114	11 (10)	100	4 (4)	2,41 [0,79; 7,34]	0,113 <sup>i</sup>
ZEP117115	207	7 (3)	214	8 (4)	0,90 [0,33; 2,45]	0,862 <sup>j</sup>
Gesamt					Heterogenität <sup>c</sup> : Q = 3,47; df = 2, p = 0,177; I <sup>2</sup> = 42,3 %	

	Umeclidinium/Vilanterol		Tiotropium		Umeclidinium/Vilanterol vs. Tiotropium	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]; AD [%] <sup>e</sup>	p-Wert
<b>Abbruch wegen UE</b>						
DB2113360	119	5 (4)	115	4 (3)	1,21 [0,33; 4,39]	> 0,999
DB2113374	114	11 (10)	100	3 (3)	3,22 [0,92; 11,20]	0,057
ZEP117115	207	7 (3)	214	5 (2)	1,45 [0,47; 4,49]	0,570
Gesamt					1,77 [0,88; 3,57]	0,112

Verwendete Abkürzungen: AD = Absolute Differenz, CAT = COPD Assessment Test; COPD = Chronisch obstruktive Lungenerkrankung, KI = Konfidenzintervall, k. A. = keine Angabe; n = Anzahl Patienten mit Ereignis, N = Anzahl ausgewerteter Patienten, TDI = Transition Dyspnea Index, RR = Relatives Risiko, SGRQ-C = St. George's Respiratory Questionnaire; SOBDA = Shortness of Breath with Daily Activities Questionnaire, UE = unerwünschtes Ereignis.

a: Patienten mit einem Focal Score  $\geq 1$   
b: IQWiG-Berechnung von Effektschätzer und Konfidenzintervall (asymptotisch) [siehe IQWiG-Nutzenbewertung A14-22]  
c: IQWiG-Berechnung aus Meta-Analyse [siehe IQWiG-Nutzenbewertung A14-22 sowie Addendum]  
d: Patienten mit einer Reduktion des Total Score  $\geq 4$   
e: Angabe nur bei signifikanten Unterschieden  
f: Peto Odds Ratio, IQWiG-Berechnung von Effektschätzer und Konfidenzintervall [Addendum zum Auftrag A14-22]  
g: IQWiG-Berechnung (asymptotisch) [Addendum zum Auftrag A14-22]  
h: Patienten mit einer Reduktion des Gesamtscores  $\geq 0,2$   
i: IQWiG-Berechnung, unbedingter exakter Test [Addendum zum Auftrag A14-22]  
k: Daten zum Endpunkt „Gesamtmortalität“ aus den Informationen zu Todesfällen aus Dokumentation zu (schwerwiegenden) UE

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

- a) Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) ab einem mittleren Schweregrad ( $50 \% \leq FEV1 < 80 \%$  Soll)  
ca. 2 175 900 – 2 712 000 Patienten
- b) Patienten mit COPD mit darüberhinausgehenden Schweregraden ( $30 \% \leq FEV1 < 50 \%$  Soll bzw.  $FEV1 < 30 \%$  oder respiratorische Insuffizienz) mit  $\geq 2$  Exazerbationen pro Jahr  
ca. 183 700 – 229 700 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 ANORO® (Umeclidinium/Vilanterol) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 16. Oktober 2014):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002751/WC500168424.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002751/WC500168424.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>				
Umeclidinium/Vilanterol	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
<b>Für Patienten mit <math>\geq</math> zwei Exazerbationen zusätzlich inhalative Corticosteroide<sup>3;4</sup></b>				
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			
<b>Für Patienten mit <math>\geq</math> zwei Exazerbationen zusätzlich inhalative Corticosteroide<sup>3;4</sup></b>				
Beclometason	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Fluticason	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	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> Inhalative Corticosteroide sind nur angezeigt bei Patienten mit COPD-Stufen  $\geq$  III mit  $\geq$  2 Exazerbationen pro Jahr.

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke/ Einzeldosis	Menge pro Packung (Einzeldosen <sup>5</sup> ) <sup>6</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch (Einzeldosen)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Umeclidinium/ Vilanterol	55 µg/22 µg	3 x 30	365
<b>Für Patienten mit ≥ zwei Exazerbationen zusätzlich inhalative Corticosteroide<sup>3;4</sup></b>			
Beclometason <sup>7</sup>	200 µg	400	730 – 1 460
Fluticason	500 µg	120	730
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Tiotropium	18 µg	90 30 <sup>8</sup>	335 30
<b>Und/oder langwirksame Beta-2-Sympathomimetika</b>			
Formoterol	12 µg	180	730
Salmeterol <sup>9</sup>	25 µg	240	1 460
<b>Für Patienten mit ≥ zwei Exazerbationen zusätzlich inhalative Corticosteroide<sup>3;4</sup></b>			
Beclometason <sup>7</sup>	200 µg	400	730 – 1 460
Fluticason	500 µg	120	730

Kosten:

**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis) <sup>10</sup>	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Umeclidinium/ Vilanterol	205,01 €	192,50 € [1,77 € <sup>11</sup> ; 10,74 € <sup>12</sup> ]
<b>Für Patienten mit ≥ zwei Exazerbationen zusätzlich inhalative Corticosteroide<sup>3</sup></b>		
Beclometason <sup>13</sup>	65,52 €	59,44 € [1,77 € <sup>11</sup> ; 4,31 € <sup>12</sup> ]

<sup>5</sup> Kapseln zur Inhalation (Pulverinhalator) bzw. Hübe (Druckgasinhalator).

<sup>6</sup> Jeweils größte Packung.

<sup>7</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>8</sup> Bei Tiotropium fällt einmal jährlich die Kombinationspackung mit 30 Einzeldosen und einem Inhalator an.

<sup>9</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>10</sup> Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2015.

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

<sup>12</sup> Rabatt nach § 130a SGB V.

<sup>13</sup> Festbetrag Gruppe II.

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis) <sup>10</sup>	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Fluticason <sup>13</sup>	45,22 €	40,74 € [1,77 € <sup>11</sup> ; 2,71 € <sup>12</sup> ]
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
Tiotropium	176,30 €	160,37 € [1,77 € <sup>11</sup> ; 14,16 € <sup>12</sup> ]
	69,15 € <sup>8</sup>	62,39 € [1,77 € <sup>11</sup> ; 4,99 € <sup>12</sup> ]
<b>Und/oder langwirksame Beta-2-Sympathomimetika</b>		
Formoterol <sup>13</sup>	86,18 €	78,46 € [1,77 € <sup>11</sup> ; 5,95 € <sup>12</sup> ]
Salmeterol <sup>13</sup>	79,22 €	72,05 € [1,77 € <sup>11</sup> ; 5,40 € <sup>12</sup> ]
<b>Für Patienten mit ≥ zwei Exazerbationen zusätzlich inhalative Corticosteroide<sup>3</sup></b>		
Beclometason <sup>13</sup>	65,52 €	59,44 € [1,77 € <sup>11</sup> ; 4,31 € <sup>12</sup> ]
Fluticason <sup>13</sup>	45,22 €	40,74 € [1,77 € <sup>11</sup> ; 2,71 € <sup>12</sup> ]

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

**Jahrestherapiekosten:**

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>	
Umeclidinium/Vilanterol	780,69 €
<b>Für Patienten mit ≥ zwei Exazerbationen zusätzlich inhalative Corticosteroide<sup>3</sup></b>	
Beclometason	108,48 € - 216,96 €
Fluticason	247,84 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>	
Tiotropium	659,32 €
<b>Und/oder langwirksame Beta-2-Sympathomimetika</b>	
Formoterol	318,20 €
Salmeterol	438,30 €
<b>Für Patienten mit ≥ zwei Exazerbationen zusätzlich inhalative Corticosteroide<sup>3</sup></b>	
Beclometason	108,48 € - 216,96 €
Fluticason	247,84 €



**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 8. Januar 2015 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. Januar 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken