

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 –
Umeclidinium/Vilanterol**

Vom 8. Januar 2015

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Bürokratiekosten	12
4. Verfahrensablauf	13

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 der Wirkstoffkombination Umeclidinium/Vilanterol ist der 15. Juli 2014. 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 14. Juli 2014 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Oktober 2014 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 Umeclidinium/Vilanterol 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 und des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung 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 Umeclidinium/Vilanterol 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 Umeclidinium/Vilanterol (ANORO[®]) gemäß Fachinformation:

ANORO[®] ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt.²

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

- ab einem mittleren Schweregrad ($50 \% \leq FEV_1^3 < 80 \%$ Soll):
langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol) oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropiumbromid) 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 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 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.

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.1 vom 28.11.2013. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

² Fachinformation ANORO[®] Januar 2014.

³ Forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde (FEV_1).

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt 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 Absatz 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, Vilanterol (als Kombinationsarzneimittel)

Anticholinergika: Aclidiniumbromid, Glycopyrroniumbromid, Ipratropiumbromid, Tiotropiumbromid

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 liegt ein Beschluss des G-BA vom 21. März 2013 über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Aclidiniumbromid vor. Ein Zusatznutzen gegenüber langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol, Salmeterol) und/oder Tiotropiumbromid (Patienten ab Therapiestufe II) bzw. zusätzlich inhalativen Corticosteroiden (Patienten der Therapiestufe III/IV mit mehr als zwei Exazerbationen) ist nicht belegt.

Es liegt ein Beschluss des G-BA vom 8. Mai 2014 über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Indacaterol/Glycopyrronium vor. Ein Zusatznutzen gegenüber langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol) und/oder Tiotropiumbromid (Patienten ab Therapiestufe II) bzw. zusätzlich inhalativen Corticosteroiden ist für Patienten mit COPD Stufe IV mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr und Patienten mit COPD Stufe III und Stufe IV mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr nicht belegt. Für die Patienten mit COPD Stufe II liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor und für Patienten mit COPD Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr liegt ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Für den Wirkstoff Olodaterol liegt ein Beschluss vom 17.07.2014 über die Eingruppierung in die Festbetragsgruppe „Beta2-Sympathomimetika, inhalativ oral, Gruppe 1“ Stufe 2 vor. Ein medizinischer Zusatznutzen von Olodaterol als therapeutische Verbesserung entsprechend § 35 Absatz 1b Satz 1 bis 5 SGB V gegenüber den anderen Wirkstoffen der Festbetragsgruppe „Beta2-Sympathomimetika, inhalativ oral, Gruppe 1“ in Stufe 2 gilt gemäß § 35a Absatz 1

Satz 4 und 5 SGB V als nicht belegt, da der pharmazeutische Unternehmer die erforderlichen Unterlagen zum Nachweis eines Zusatznutzens nicht vorgelegt hat.

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 Tiotropiumbromid 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.

Die Therapie der COPD 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 Umeclidinium/Vilanterol liegt keine Einschränkung hinsichtlich der Schweregrade der COPD vor. Jedoch wird eine Behandlung mit Umeclidinium/Vilanterol 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.

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 Umeclidinium/Vilanterol nicht in Betracht.

Xantine (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 werden am häufigsten die Wirkstoffe Salmeterol und Formoterol empfohlen. Aus der Wirkstoffklasse der langwirksamen Anticholinergika

liegt für Tiotropium die beste Evidenz vor. Für die fixe Wirkstoffkombination Indacaterol/Glycopyrronium (seit November 2013 in Deutschland in Verkehr) fehlen bislang hinreichende Erfahrungswerte in der praktischen Anwendung.

Für Salmeterol, Formoterol und Tiotropium 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 bevorzugt empfohlen und stehen somit zur Auswahl bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Inhalative Corticosteroide werden gemäß Leitlinien erst bei symptomatischer COPD-Patienten ab Schweregrad III⁴ bei mindestens zwei Exazerbationen pro Jahr als indiziert angesehen. Demnach ist der Einsatz dieser Arzneimittel für diese Patientengruppe Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Auswahl der Therapie obliegt grundsätzlich der Entscheidung des Arztes unter Abwägung patientenindividueller Voraussetzungen. Vom vorliegenden Anwendungsgebiet sind sowohl Patienten umfasst, bei denen langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol) und langwirksame Anticholinergika (Tiotropiumbromid) in einem Alternativverhältnis stehen, also beide Wirkstoffgruppen gleichermaßen zweckmäßig und geeignet sind, als auch Patienten, bei denen die Therapieoptionen der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie in einem Ergänzungsverhältnis stehen (als Einzel- oder Kombinationstherapie).

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden zum Nachweis des Zusatznutzens drei direkt vergleichende, randomisierte kontrollierte Studien (DB2113360, DB2113374 und ZEP117115) von Umeclidinium/Vilanterol im Vergleich zu Tiotropium vorgelegt. In die 24-Wochenstudien wurden Patienten im Alter von mindestens 40 Jahren mit einer Raucheranamnese von mindestens zehn Packungsjahren⁵ eingeschlossen, die zu Beginn der Run-In-Phase einen Post-Bronchodilatator-FEV₁-Wert von weniger als 70 % des Normwertes aufwiesen. In den Studien wurden demnach Patienten mit einem FEV₁-Wert zwischen 70 % und 80 % nicht untersucht. Patienten mit einer COPD Stufe IV waren zu einem geringen Anteil (etwa 10% – 14%) in den Studien vertreten.

Zusätzlich zur randomisierten Studienmedikation konnten die Patienten bei Bedarf kurzwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Salbutamol) als Notfallmedikation einsetzen.

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind unterschiedliche Patientenpopulationen in Bezug auf die ICS – Therapie zu berücksichtigen.

⁴ Einteilung der spirometrischen COPD-Schweregrade erfolgt nach forciertem expiratorischem Volumen in einer Sekunde (FEV₁): FEV₁ ≥ 80 % entspricht Stufe II, 50 % ≤ FEV₁ < 80 % entspricht Stufe III, 30 % ≤ FEV₁ < 50 % entspricht Stufe IV (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2014).

⁵ Zehn Packungsjahre sind definiert als 20 Zigaretten pro Tag über einen Zeitraum von zehn Jahren bzw. zehn Zigaretten am Tag über einen Zeitraum von 20 Jahren.

Die Therapie mit ICS ist zusätzlich zur Basistherapie beim Vorliegen einer COPD ab einem Schweregrad III mit mindestens zwei Exazerbationen im Vorjahr vor ICS-Therapiebeginn vorgesehen.

Für Patienten mit weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr ist eine ICS-Therapie nicht angezeigt.

Diese Bedingung für den Einsatz der ICS gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie blieb jedoch unberücksichtigt, da im Rahmen der Studien eine Behandlung mit ICS unabhängig vom Schweregrad und der Exazerbationshäufigkeit der Patienten als Begleittherapie fortgeführt werden konnte, sofern sie seit mindestens 30 Tagen vor Visite 1 mit einer stabilen Dosis von maximal 1000 µg/Tag Fluticason oder äquivalent bestand.

In den Studien (DB2113360, DB2113374 und ZEP117115) erhielten zwischen 44% und 53% der Patienten eine begleitende ICS-Therapie.

Da die Daten zur Exazerbationshistorie aus dem Jahr vor dem Studienbeginn ausschließlich getrennt nach Patienten mit Exazerbationen, für die eine Therapie mit systemischen Corticosteroiden und/oder Antibiotika erforderlich war bzw. für die eine Hospitalisierung erforderlich war, verfügbar sind, bleibt unklar, wie hoch der Anteil der Patienten in den Studienpopulationen mit < 2 bzw. ≥ 2 Exazerbationen im Jahr vor Studienbeginn war und für wie viele Patienten tatsächlich eine begleitende ICS – Therapie angezeigt gewesen wäre.

Der pharmazeutische Unternehmer zog im Dossier die entsprechende Gesamtpopulation zur Bewertung des Zusatznutzens für die Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) ab einem mittleren Schweregrad ($50\% \leq FEV_1 < 80\%$ Soll) heran. Es lagen lediglich verwertbare Ergebnisse in der zu betrachtenden Teilpopulation (Patienten ohne ICS-Begleitbehandlung) für die Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen mit dem St. George's Respiratory Questionnaire [SGRQ]) und Symptomatik (Transition-Dyspnoea-Index [TDI]) vor.

Auswertungen zu weiteren Endpunkten (Gesamtmortalität, COPD-Symptome [CAT, SOBDA]), moderate und schwere Exazerbationen, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und Abbruch wegen unerwünschtem Ereignis) und Subgruppenanalysen zur Untersuchung der möglichen Effektmodifikatoren (Alter, Geschlecht, Region und Schweregrad der Erkrankung) wurden für die Teilpopulation „Patienten ohne ICS – Begleittherapie“ im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens eingereicht und ausgewertet. (siehe IQWiG Addendum zur Nutzenbewertung)

Vom pharmazeutischen Unternehmer wird im Dossier, neben den Nachweisen gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein indirekter Vergleich gegenüber Indacaterol/Glycopyrronium vorgelegt. Da die Wirkstoffkombination Indacaterol/ Glycopyrronium nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wurde, werden die Ergebnisse des indirekten Vergleiches nicht für die Zusatznutzenbewertung berücksichtigt.

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Umeclidinium/Vilanterol wie folgt bewertet:

a) Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) ab einem mittleren Schweregrad ($50 \% \leq FEV_1 < 80 \%$ Soll):

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Die Subgruppenanalyse der Patienten ohne ICS-Begleittherapie wird im vorliegenden Fall als Näherung für die zu betrachtende Patientenpopulation angesehen und für die Nutzenbewertung herangezogen, da genaue Informationen über die Exazerbationshistorie für das Jahr vor Studieneinschluss für die Patienten ohne ICS – Begleittherapie nicht vorliegen. Auch in den im Rahmen der Stellungnahme nachgereichten Analysen wird seitens des pharmazeutischen Unternehmers die Unsicherheit, für wie viele Patienten tatsächlich eine begleitende ICS – Therapie angezeigt bzw. nicht angezeigt gewesen wäre, nicht aufgelöst. Es ist dennoch davon auszugehen, dass ein relevanter Anteil der Patienten ohne ICS-Begleittherapie ($\geq 80 \%$) weniger als 2 Exazerbationen im Jahr vor Studienbeginn hatte.

Zu den Endpunkten im Einzelnen

Mortalität

Gesamtmortalität

Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben basieren auf den Daten zum Endpunkt „Gesamtmortalität“ aus den Informationen zu Todesfällen im Rahmen der Dokumentation zu (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen (UE), die in den Studien DB2113360, DB2113374 und ZEP117115 erhoben wurden. Für das Gesamtüberleben liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Umeclidinium/Vilanterol und Tiotropium vor. Ein Zusatznutzen von Umeclidinium/Vilanterol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit für das Gesamtüberleben nicht belegt.

Aus den Daten für die relevante Teilpopulation (Patienten ohne ICS) lässt sich deshalb ein Zusatznutzen oder größerer Schaden gegenüber Tiotropiumbromid nicht ableiten.

Morbidität

Der pharmazeutische Unternehmer führt im Dossier ebenso die Endpunkte Notfallbehandlung, Tage ohne Notfallbehandlung, FEV_1 (Talspiegel), gewichteter mittlerer FEV_1 sowie FEV_1 Responder zum Nachweis seines Zusatznutzens auf.

Die Verwendung von Bedarfsmedikation (als Notfallbehandlung) wird als Surrogatendpunkt für die COPD-Symptomatik gewertet und ist per se nicht patientenrelevant. Es wurde keine Evidenz vorgelegt, die die Validität der Notfallbehandlung als Surrogatendpunkt für die COPD-Symptomatik belegen. Die COPD – Symptomatik wurde zudem in den Studien mittels weiterer Instrumente gemessen (z.B. Transition Dyspnea Index). Weiterhin können die Kriterien, die einen Einsatz der Notfallmedikamente begründen, patientenindividuell unterschiedlich sein.

FEV₁ wird als Surrogatparameter bewertet und ist per se nicht patientenrelevant. Die vorgelegten Analysen zur Validierung des FEV₁ des pharmazeutischen Unternehmers konnten nicht belegen, dass der Effekt der Behandlung auf die patientenrelevanten Endpunkte (Exazerbationen, COPD-Symptome (TDI) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ)) durch den Effekt der Behandlung auf den Surrogatendpunkt FEV₁ erklärt wird. Der vom pharmazeutischen Unternehmer dargestellte Zusammenhang zwischen den beobachteten Veränderungen vom Ausgangswert der entsprechenden Endpunkte in den jeweiligen Behandlungsarmen bedeutet nicht zwangsläufig auch eine entsprechende Korrelation zwischen den zugehörigen Effekten.

Transition Dyspnea Index (TDI)

Der Transition Dyspnea Index (TDI) wurde in den Studien DB2113360 und DB2113374 zur Messung der Atemnot eingesetzt. Ein Wert des Focal Score von ≥ 1 wird als valides Responsekriterium verwendet, da es sich hierbei um eine klinisch relevante Verbesserung der Atemnot handelt, d.h. der Patient kann eine Tätigkeit nun mit deutlich größerer körperlicher Anstrengung aufnehmen, ohne außer Atem zu geraten.

Die Responderanalyse zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

COPD-Assessment-Test (CAT)

Der COPD-Assessment-Test (CAT) wurde in den Studien DB2113360 und DB2113374 zur Messung von COPD-Symptomen und der damit verbundenen Beeinträchtigung des Alltags verwendet. Es wurde die Veränderung der Gesamtpunktzahl im Vergleich zur Baseline und die Anzahl an CAT-Respondern (Patienten mit einer Veränderung um mindestens zwei Punkte in der Gesamtpunktzahl) untersucht.

Die Responderanalyse zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

SOBDA

Als weiteres validiertes Instrument zur Messung der COPD-Symptomatik wurde in den Studien DB2113360 und DB2113374 der SOBDA –Fragebogen verwendet. 13 Fragen zur Wahrnehmung der Kurzatmigkeit bei der Ausübung verschiedener Tätigkeiten, wurden vom Patienten jeden Abend vor dem Schlafen anhand von 5 Antwortkategorien beantwortet. Der Gesamtscore reicht von 1 bis 4. Eine Veränderung von einem Wert von 0,2 wird als relevante Differenz angesehen.

Die Responderanalyse hinsichtlich der Messung der COPD-Symptomatik mittels SOBDA-Fragebogen zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Umeclidinium/Vilanterol und Tiotropium.

Moderate und schwere Exazerbationen

In den Studien DB2113360, DB2113374 und ZEP117115 wurde eine Exazerbation definiert als eine Symptomverschlechterung, die zu einer Behandlung mit Corticosteroiden und/oder Antibiotika oder einem Notaufnahmebesuch oder Krankenhausaufenthalt führt. Eine Verschlechterung der Symptomatik zeigt sich durch die Verschlechterung von zwei oder

mehr Hauptsymptomen (Dyspnoe, Sputumvolumen, purulentes Sputum) an mindestens zwei aufeinander folgenden Tagen oder durch die Verschlechterung eines Hauptsymptoms zusammen mit einer Steigerung des Schweregrads eines Nebensymptoms (Halsschmerzen, Erkältung (Nasensekret und/oder verstopfte Nase), Fieber ohne andere Ursache, Husten, Giemen) an mindestens zwei aufeinander folgenden Tagen.

Ereignisse wurden als moderate Exazerbationen eingestuft, wenn die Therapie eine Behandlung mit Corticosteroiden und/oder Antibiotika umfasste. Bei der Therapie schwerer Exazerbationen war eine Hospitalisierung von mindestens 24 Stunden notwendig.

Der pharmazeutische Unternehmer hat im Dossier moderate und schwere Exazerbationen gemeinsam ausgewertet, was zu Unsicherheiten in der Interpretation der Ergebnisse führt, da unterschiedliche Schweregrade der Symptome nicht differenziert wurden. Ebenso wurden im Rahmen der Stellungnahme lediglich Daten für den kombinierten Endpunkt aus moderaten und schweren Exazerbationen vorgelegt.

Für den kombinierten Endpunkt moderate und schwere Exazerbationen liegen heterogene Studienergebnisse vor. Der Anteil der Patienten mit Exazerbationen ist in den verschiedenen Studien in den jeweiligen Behandlungsarmen unterschiedlich. Somit ist die Effektrichtung in den Studien für den Endpunkt nicht gleichgerichtet.

Aussagen zum Zusatznutzen lassen sich aufgrund der Unsicherheiten in der Interpretation der Ergebnisse und aufgrund der unterschiedlichen Effektrichtung für den kombinierten Endpunkt moderate und schwere Exazerbationen nicht ableiten.

Lebensqualität

St. George's Respiratory Questionnaire for COPD patients (SGRQ-C)

Zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde in den Studien DB2113360, DB2113374 und ZEP117115 der validierte krankheitsspezifische Fragebogen SGRC-C verwendet. Der SGRC-C bildet die Bereiche Symptomatik, Aktivität und Auswirkungen in Bezug auf soziale, funktionale und psychologische Störungen aufgrund der Erkrankung ab. Es wurde die Veränderung der Gesamtpunktzahl zur Baseline und der Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Reduktion um mindestens vier Punkte in der Gesamtpunktzahl analysiert.

Die Responderanalyse zeigt für die Population ohne ICS-Begleittherapie keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Ein Zusatznutzen von Umeclidinium/Vilanterol im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für den Endpunkt Lebensqualität nicht belegt.

Nebenwirkungen

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigte sich auf Basis der Meta-Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, für den Endpunkt SUE liegt eine bedeutsame Heterogenität ohne gleichgerichtete Ergebnisse vor.

Es wurden keine auffälligen Unterschiede im Hinblick auf die Ergebnisse zu spezifischen Nebenwirkungen identifiziert, welche der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens vorgelegt hat.

Damit ist ein größerer oder geringerer Schaden von Umeclidinium/Vilanterol im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Tiotropium für diese Endpunkte nicht belegt.

Gesamtbewertung:

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, zur Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen lässt sich ein Zusatznutzen oder ein größerer Schaden für Umeclidinium/Vilanterol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tiotropium für die Patientenpopulation Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) ab einem mittleren Schweregrad ($50 \% \leq FEV_1 < 80 \%$ Soll) nicht ableiten. Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. Für keinen der patientenrelevanten Endpunkte ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Umeclidinium/ Vilanterol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Zudem lagen für die Endpunkte „moderate und schwere Exazerbationen“ sowie den Endpunkt „Abbruch wegen UE“ heterogene Ergebnisse ohne gleichgerichtete Effekte vor.

b) Patienten mit COPD mit darüberhinausgehenden Schweregraden ($30 \% \leq FEV_1 < 50 \%$ Soll bzw. $FEV_1 < 30 \%$ oder respiratorische Insuffizienz) mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr

Der Zusatznutzen für Umeclidinium/Vilanterol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (inhalative Corticosteroide zusätzlich zu langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol) oder langwirksamen Anticholinergika (Tiotropiumbromid) oder der Kombination beider Wirkstoffklassen) gilt als nicht belegt.

Begründung

Der pharmazeutische Unternehmer legt für diese Patientengruppe keine Daten zum Nachweis des Zusatznutzens vor, da in den drei eingeschlossenen direkt vergleichenden Studien zu wenige Patienten, die den Kriterien dieser Patientenpopulation entsprechen, eingeschlossen wurden.

Aufgrund der fehlenden Daten lässt sich ein Zusatznutzen für diese Patientenpopulation nicht ableiten.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt die in bereits getroffenen Beschlüssen nach § 35a SGB V angegebenen Patientenzahlen für die Indikation COPD unter Berücksichtigung der entsprechenden Therapiesituationen zugrunde, ggf. unter Angabe einer Spanne.

Aufgrund der Divergenz zwischen dem Einsatz von ICS bei Patienten mit COPD im Versorgungsalltag und der leitliniengerechten ICS-Gabe, ist die Anzahl an Patienten mit COPD Stufe III und Stufe IV mit mindestens zwei Exazerbationen (Patientengruppe b), Anzahl ca. 183 700 – 229 700) möglicherweise überschätzt.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung beziehen sich auf die Angaben aus der Fachinformation und dem EPAR.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Januar 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. Umeclidinium/Vilanterol wird kontinuierlich gemäß Fachinformation einmal täglich angewendet.

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 festbetragsregelte 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 GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK) hat mit Schreiben vom 6. August 2013 eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte und methodischer Fragestellungen angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 24. September 2013 die diesbezüglichen Antworten konsentiert. Zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat GSK eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV mit Schreiben vom 23. Dezember 2013 angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. Februar 2014 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 30. Mai 2014 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 Verfo eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dossiers vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 14. Juli 2014 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 Verfo des Wirkstoffs Umeclidinium/Vilanterol ist der 15. Juli 2014.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 14. Juli 2014 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 Umeclidinium/Vilanterol beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. Oktober 2014 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Oktober 2014 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. November 2014.

Die mündliche Anhörung fand am 25. November 2014 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 19. Dezember 2014 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 8. Januar 2015 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	11. Februar 2014	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs- therapie
Unterausschuss Arzneimittel	26. August 2014	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	18. November 2014	Information über eingegangene Stellung- nahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	25. November 2014	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung
AG § 35a	2. Dezember 2014 16. Dezember 2014	Beratung über die Dossierbewertung sowie das Addendum des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	19. Dezember 2014	Abschließende Beratung der Beschluss- vorlage
Plenum	8. Januar 2015	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 8. Januar 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken