

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**

Vom 21. Juli 2016

Inhalt

Inhalt	1
1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Bürokratiekosten.....	13
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 des Wirkstoffs Umeclidinium ist der 1. Februar 2016. 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 29. Januar 2016 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Mai 2016 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 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 Umeclidinium 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 (Incruse®) gemäß Fachinformation (Zulassung vom 28. April 2014):

„Incruse® ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt.“

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Umeclidinium als bronchialerweiternde Dauertherapie bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) ist:

- ab einem mittleren Schweregrad² ($50 \% \leq FEV1^3 < 80 \%$ Soll):
langwirksame Beta-2-Sympathomimetika oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropium) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen
- bei darüberhinausgehenden Schweregraden ($30 \% \leq FEV1 < 50 \%$ Soll bzw. $FEV1 < 30 \%$ oder respiratorische Insuffizienz) mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr:
zusätzlich inhalative Corticosteroide (ICS)

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.

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

² Diese Population enthält Patienten mit COPD-Schweregrad II (keine Einschränkung hinsichtlich der Anzahl an Exazerbationen) und Patienten mit COPD-Schweregraden \geq III mit < 2 Exazerbationen pro Jahr.

³ FEV1: expiratorische Einsekundenkapazität.

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 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, 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 ist 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 ist nicht belegt)
- Aclidiniumbromid/Formoterol – Beschluss vom 16. Juli 2015 (Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten in Stufe II: Hinweis für einen geringen Zusatznutzen; für Patienten in Stufe III mit 1 Exazerbation pro Jahr: Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen; für alle weiteren Patienten: Zusatznutzen ist nicht belegt)
- Tiotropium/Olodaterol – Beschluss vom 4. Februar 2016 (Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten ab einem mittleren Schweregrad: Hinweis für einen geringen Zusatznutzen; für Patienten mit darüber hinausgehendem Schweregrad und ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen)
- Aclidiniumbromid – Beschluss vom 7. April 2016 (Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten in Stufe II: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt; für Patienten in Stufe III mit < 2 Exazerbation pro Jahr: Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen; für alle weiteren Patienten: Zusatznutzen gilt als 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:

- Fluticasonfuroat / Vilanterol – Beschluss vom 20. März 2014
- Olodaterol – Beschluss vom 17. Juli 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 zu Tiotropium (A05-18 vom 26. Juni 2012) bei COPD 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 das zur bronchialerweiternden Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung kontinuierlich einzusetzenden Umeclidinium nicht in Betracht. Theophyllin hat 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 hier nicht in Betracht.

Es stehen für die Behandlung der COPD langwirksame Bronchodilatoren mit guter Evidenzlage zur Verfügung.

Sowohl für langwirksame selektive Beta-2-Sympathomimetika als auch für 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 eingesetzt und stehen somit gleichwertig zur Auswahl bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Verfügung.

Nach dem Beschluss des G-BA vom 17. Juli 2014 über eine Festbetragsgruppenbildung für die Wirkstoffklasse der langwirksamen selektiven Beta-2-Sympathomimetika (Beta-2-Sympathomimetika, inhalativ oral) können die darin enthaltenen Wirkstoffe Formoterol, Indacaterol, Olodaterol und Salmeterol als pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar angesehen werden.

Vor diesem Hintergrund, dass durch die Festbetragsgruppenbildung eine pharmakologisch-therapeutische Vergleichbarkeit der langwirksamen selektiven Beta-2-Sympathomimetika vorliegt, bestimmt der G-BA alle Vertreter der Festbetragsgruppe der langwirksamen selektiven Beta-2-Sympathomimetika (Beta-2-Sympathomimetika, inhalativ oral) als gleichermaßen zweckmäßig zur Behandlung der COPD. Diese Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erweitert die in der Beratung des pharmazeutischen Unternehmers übermittelte Position des G-BA insofern, als dass die

in der Versorgung der Versicherten am häufigsten eingesetzten Wirkstoffe Salmeterol und Formoterol nicht als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt werden können.

Aus der Wirkstoffklasse der langwirksamen Anticholinergika wird Tiotropiumbromid als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt, weil es unter den Anticholinergika ein Standardmittel darstellt.

Inhalative Corticosteroide werden gemäß Leitlinien erst bei symptomatischer COPD – Patienten ab Schweregrad III ($30 \% \leq FEV1 < 50 \%$ Soll bzw. $FEV1 < 30 \%$ oder respiratorische Insuffizienz) 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.

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 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).

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden die unterschiedlichen Therapiestufen der COPD berücksichtigt. Im vorliegenden Anwendungsgebiet von Umeclidinium liegt keine Einschränkung hinsichtlich der Schweregrade der COPD vor. Jedoch wird eine Behandlung mit Umeclidinium unter Berücksichtigung der empfohlenen Stufentherapie aufgrund der im zugelassenen Indikationsgebiet formulierten Anwendung 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

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Umeclidinium wie folgt bewertet:

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Bei darüberhinausgehenden Schweregraden ($30 \% \leq FEV1 < 50 \%$ Soll bzw. $FEV1 < 30 \%$ Soll oder respiratorische Insuffizienz) mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens schließt der pharmazeutische Unternehmer die doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie 201316 ein, in welcher Umeclidinium + Placebo gegenüber Tiotropium + Placebo verglichen wurde. Die Studie wurde zur selben Zeit und an 99 Zentren weltweit durchgeführt und schloss 509 Patienten im Umeclidinium-Arm und 508 Patienten im Tiotropium-Arm ein. Die Patienten mussten bei Studieneinschluss ein Alter von mindestens 40 Jahren mit einer Raucheranamnese von mindestens 10 Packungsjahren und eine mittelgradige bis sehr schwere COPD (GOLD-Schweregrade II bis IV) mit einem Dyspnoe Wert ≥ 2 auf der Modified Medical Research Council (mMRC) Dyspnoe Skala aufweisen.

Die Patienten erhielten in der Studie 201316 entweder 62,5 μg Umeclidinium (Inhalator: Ellipta) oder 18 μg Tiotropium (Inhalator: HandiHaler) jeweils einmal täglich. Da sich das Aussehen und die Anwendung der Inhalatoren unterscheidet, wurde die Studie im Double-Dummy-Design durchgeführt.

Neben der Studienmedikation stand den Patienten das kurzwirksame Beta-2-Sympathomimetikum Salbutamol als Notfallmedikation zur Verfügung. Patienten mit einer bereits bestehenden inhalativen Corticosteroid (ICS) Behandlung, konnten diese in einer konstanten Dosierung ($\leq 1000 \mu\text{g}/\text{Tag}$ Fluticason oder äquivalent) über die gesamte Studiendauer hinweg fortsetzen.

Darüber hinaus konnten COPD-Exazerbationen über einen kurzen Zeitraum (≤ 14 Tage) mit Antibiotika und systemischen Corticosteroiden behandelt werden, jedoch war eine längerfristige Behandlung der Patienten mit diesen Medikamenten nicht erlaubt. Nicht erlaubte Medikation waren: lang- und kurzwirksame Bronchodilatoren mit und ohne Kombination mit einem ICS, ICS mit einer Dosierung von $> 1000 \mu\text{g}/\text{Tag}$ Fluticason oder äquivalent, Phosphodiesterase (PDE) 4-Inhibitoren sowie Theophyllin. Diese mussten vor Studienbeginn abgesetzt werden.

Die Dauer der Studie 201316 betrug ursprünglich 12 Wochen, jedoch wurde vor Einschluss des ersten Patienten durch ein Protokoll-Amendment die Studiendauer auf 24 Wochen für alle in Deutschland eingeschlossenen Patienten verlängert.

Für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sind für die Patientenpopulation a) „Erwachsene Patienten mit COPD ab einem mittleren Schweregrad ($50 \% \leq \text{FEV}_1 < 80 \% \text{ Soll}$)“ nur die Patienten, die keine Dauermedikation mit ICS erhielten und 24 Wochen lang behandelt wurden, relevant. Da jedoch ein Teil der Patienten bereits vor Beginn und auch während der Studie 201316 dauerhaft mit ICS behandelt wurde, und nur die deutschen Patienten 24 Wochen behandelt wurden, umfasst die im Rahmen der Nutzenbewertung betrachtete Teilpopulation nur jeweils 39 Patienten pro Behandlungs-Arm. Weiterhin ist anzumerken, dass in dieser Studie nur Patienten mit $\text{FEV}_1 \leq 70 \%$ eingeschlossen wurden, sodass für die Patientenpopulation a) nur Aussagen für Patienten mit einer $\text{FEV}_1 \leq 70 \%$ getroffen werden können. Darüber hinaus wurden keine Patienten mit COPD-Schweregrad IV eingeschlossen. Die Patientenpopulation b) „Bei darüberhinausgehenden Schweregraden ($30 \% \leq \text{FEV}_1 < 50 \% \text{ Soll}$ bzw. $\text{FEV}_1 < 30 \% \text{ Soll}$ oder respiratorische Insuffizienz) mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr“ beinhaltet nur einen Patienten, welcher den Vorgaben des G-BA entsprechend 24 Wochen lang behandelt wurde. Aus diesem Grund stellt der pharmazeutische Unternehmer keine Daten dar.

In der Studie 201316 waren die Kapseln mit Tiotropium mit dem Aufdruck des Warenzeichens versehen. Obwohl die Studie in einem Double-Dummy-Design durchgeführt wurde, bestehen Unsicherheiten über die korrekte Verblindung. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial für die patientenberichteten Endpunkte „COPD-Symptomatik“, „gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ)“ und den Endpunkt „Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen“ als hoch eingeschätzt, wohingegen das Verzerrungspotenzial für die weiteren Endpunkte („Gesamtüberleben“, „schwere Exazerbationen“ und „schwere

unerwünschte Ereignisse“) als niedrig eingeschätzt wird. Des Weiteren wird auf Studienebene das Verzerrungspotential als gering eingeschätzt.

Zu a) Erwachsene Patienten mit COPD ab einem mittleren Schweregrad ($50 \% \leq FEV1 < 80 \%$ Soll):

Zu den Ergebnissen der Studie 201316 für die beschriebene Teilpopulation:

Mortalität - Gesamtmortalität

In der Studie traten in der relevanten Teilpopulation weder im Tiotropium-Arm noch im Umeclidinium-Arm Todesfälle auf. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Umeclidinium im Vergleich zu Tiotropium für den Endpunkt „Gesamtmortalität“.

Morbidität

COPD-Symptomatik (TDI-Responder)

Zum Zeitpunkt 24 Wochen wurde dieser Endpunkt nicht mehr erhoben. Folglich ist für den Endpunkt „TDI-Responder“ ein Zusatznutzen von Umeclidinium im Vergleich zu Tiotropium nicht belegt.

COPD-Symptomatik (CAT-Responder)

Der COPD Assessment Test (CAT) erhebt die COPD-Symptomatik und die damit verbundenen Beeinträchtigungen im Alltag des Patienten. Der Endpunkt „CAT-Responder“ stellt die Patienten mit einer Reduktion des CAT-Scores um ≥ 2 Punkte dar. Im Umeclidinium-Arm zeigten 51 % und im Tiotropium-Arm etwa 41 % der Patienten eine Verbesserung des Zustandes. Diese Ergebnisse sind nicht statistisch signifikant unterschiedlich (RR 1,25 [0,77; 2,03]; $p = 0,528$) und ein Zusatznutzen von Umeclidinium im Vergleich zu Tiotropium ist für den Endpunkt „CAT-Responder“ nicht belegt.

Exazerbationen

Für den Endpunkt „Exazerbationen (moderat und schwer)“ waren zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung keine Auswertungen vorhanden. Der pharmazeutische Unternehmer gibt in seiner schriftlichen Stellungnahme an, dass im Umeclidinium-Arm bei etwa 21 % und im Tiotropium-Arm bei etwa 15 % der Patienten eine Exazerbation auftrat⁴. Diese Ergebnisse sind nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Ein Zusatznutzen von Umeclidinium im Vergleich zu Tiotropium für den Endpunkt „Exazerbationen“ ist damit nicht belegt.

Schwere Exazerbationen

In der Studie 201316 traten bei 2 Patienten im Umeclidinium-Arm und bei keinem Patienten im Tiotropium-Arm schwere Exazerbationen auf. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR 5,00 [0,25; 100,89]; $p = 0,208$). Damit ist ein Zusatznutzen vom Umeclidinium verglichen mit Tiotropium für den Endpunkt „schwere Exazerbationen“ nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität - SGRQ-Responder

Der St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) ist ein Erhebungsinstrument der Lebensqualität von Patienten mit Atemwegserkrankungen, welches die Beeinträchtigung bei

⁴ Aus der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers.

(Alltags-)Aktivitäten und die empfundene Belastung durch Krankheitsaspekte wie Symptomatik und psychosoziale Probleme abbildet. Der Endpunkt „SGRQ-Responder“ bildet die Patienten ab, die eine Reduktion des SGRQ-Scores um mindestens 4 Punkte zeigen. Im Umeclidinium-Arm wiesen dabei etwa 38 % und im Tiotropium-Arm etwa 49 % der Patienten eine Verbesserung der Lebensqualität auf. Jedoch sind diese Ergebnisse nicht statistisch signifikant unterschiedlich (RR 0,79 [0,47; 1,32]; $p = 0,528$). Ein Zusatznutzen von Umeclidinium im Vergleich zu Tiotropium ist damit für den Endpunkt „SGRQ-Responder“ nicht belegt.

Nebenwirkungen - SUE und Abbruch wegen UE

Bei den Endpunkten „Schwere unerwünschte Ereignisse (SUE)“ und „Abbruch wegen unerwünschten Ereignisse (UE)“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen von Umeclidinium verglichen mit Tiotropium ist damit für beide Endpunkte nicht belegt.

Fazit:

Zusammengenommen zeigten sich keine Vorteile von Umeclidinium hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte in der Patientenpopulation a) „Erwachsene Patienten mit COPD ab einem mittleren Schweregrad ($50 \% \leq FEV1 < 80 \%$ Soll)“. Ein Zusatznutzen von Umeclidinium gegenüber Tiotropium ist damit bei dieser Patientenpopulation nicht belegt.

Zu b) Bei darüberhinausgehenden Schweregraden ($30 \% \leq FEV1 < 50 \%$ Soll bzw. $FEV1 < 30 \%$ Soll oder respiratorische Insuffizienz) mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr:

Da diese Patientenpopulation nur einen Patienten umfasst, legt der pharmazeutische Unternehmer keine Daten im Dossier vor. Damit ist ein Zusatznutzen von Umeclidinium verglichen mit Tiotropium für „Patienten mit darüberhinausgehenden Schweregraden ($30 \% \leq FEV1 < 50 \%$ Soll bzw. $FEV1 < 30 \%$ Soll oder respiratorische Insuffizienz) mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr“ nicht belegt.

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

Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen sind aufgrund der Verwendung von regionalen Quellen aus den Jahren 1991-1993 und 2005 mit Unsicherheiten behaftet. Unter Berücksichtigung anderer Beschlüsse im Indikationsgebiet sowie der genannten Unsicherheiten ergibt sich für die Patientenpopulation a) „Erwachsene Patienten mit COPD ab einem mittleren Schweregrad ($50 \% \leq FEV1 < 80 \%$ Soll)“ eine Spanne von ca. 2.160.000 bis 2.550.000 Patienten und bei der Patientenpopulation b) „Bei darüberhinausgehenden Schweregraden ($30 \% \leq FEV1 < 50 \%$ Soll bzw. $FEV1 < 30 \%$ Soll oder respiratorische Insuffizienz) mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr“ eine Spanne von ca. 182.000 bis 215.000 Patienten.

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 Incruse® (Wirkstoff: Umeclidinium) unter folgenden Links frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15. Juni 2016):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002809/WC500167430.pdf

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Juli 2016).

Behandlungsdauer:

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.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Umeclidinium	1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
a) <u>Erwachsene Patienten mit COPD ab einem mittleren Schweregrad (50 % ≤ FEV1 < 80 % Soll)</u>				
Tiotropium	1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Und/oder langwirksame Beta-2-Sympathomimetika				
Formoterol	2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Indacaterol	1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Olodaterol	1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Salmeterol	2 x täglich	kontinuierlich	365	365
b) <u>Bei darüberhinausgehenden Schweregraden (30 % ≤ FEV1 < 50 % Soll bzw. FEV1 < 30 % Soll oder respiratorische Insuffizienz) mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr:</u>				
zusätzlich inhalative Corticosteroide⁵				
Beclometason	2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Fluticason	2 x täglich	kontinuierlich	365	365

⁵ Darstellung der Behandlungsdauer, des Verbrauchs und der Kosten der Therapie mit inhalativen Corticosteroiden exemplarisch für Beclometason und Fluticason.

Verbrauch:

Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen (Tages-)Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Wirkstärke (µg)	Menge pro Packung ⁶ (Einzeldosen ⁷)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Einzeldosen)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Umeclidinium	1 x 55 µg	55	90	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
a) <u>Erwachsene Patienten mit COPD ab einem mittleren Schweregrad (50 % ≤ FEV1 < 80 % Soll)</u>				
Tiotropium ⁸	1 x 18 µg	18	90 30	335 30
Und/oder langwirksame Beta-2-Sympathomimetika ⁹				
Formoterol	2 x 12 µg	12	180	730
Indacaterol	1 x 150 µg	150	90	365
	1 x 300 µg	300	90	365
Olodaterol	1 x 5 µg	2,5	180	730
Salmeterol	2 x 50 µg	25	240	1 460
b) <u>Bei darüberhinausgehenden Schweregraden (30 % ≤ FEV1 < 50 % Soll bzw. FEV1 < 30 % Soll oder respiratorische Insuffizienz) mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr:</u>				
zusätzlich inhalative Corticosteroide ⁹				
Beclometason ¹⁰	2 x 200 µg	200	400	730
Fluticason	2 x 500 µg	500	120	730

Kosten:

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Einzeldosen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der ermittelten Anzahl der benötigten Einzeldosen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro (jeweils größter) 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 (Abs. 1, 1a, 3a) und nach § 130 Abs. 1 SGB V, erhoben. Für Indacaterol und Olodaterol gilt § 130a Abs. 3 SGB V, weshalb kein Rabatt nach § 130a SGB V anfällt. Für die Beta-2-Sympathomimetika und die inhalativen Corticosteroide wurde der jeweilige Festbetrag zugrunde gelegt.

⁶ Jeweils größte Packung.

⁷ Kapseln zur Inhalation (Pulverinhalator) bzw. Hübe (Druckgasinhalator).

⁸ Für Tiotropium fällt einmal jährlich die Kombinationspackung mit 30 Einzeldosen und Inhalator an (Fachinformation Spiriva[®]; Stand: November 2014).

⁹ Darstellung der gemäß Fachinformation empfohlenen Dosierung ohne Berücksichtigung ggf. möglicher Maximaldosierungen.

¹⁰ Exemplarische Berechnung für 2 Sprühstöße täglich à 0,2 mg.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Umeclidinium	151,30 €	141,76 € [1,77 € ¹¹ ; 7,77 € ¹²]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
a) <u>Erwachsene Patienten mit COPD ab einem mittleren Schweregrad (50 % ≤ FEV1 < 80 % Soll)</u>		
Tiotropium	176,30 €	160,37 € [1,77 € ¹¹ ; 14,16 € ¹²]
	69,15 €	62,39 € [1,77 € ¹¹ ; 4,99 € ¹²]
Und/oder langwirksame Beta-2-Sympathomimetika ¹³		
Formoterol	86,18 €	78,46 € [1,77 € ¹¹ ; 5,95 € ¹²]
Indacaterol	65,85 €	64,08 € [1,77 € ¹¹ ; 0,00 € ¹²]
	97,39 €	95,62 € [1,77 € ¹¹ ; 0,00 € ¹²]
Olodaterol	135,05 €	133,28 € [1,77 € ¹¹ ; 0,00 € ¹²]
Salmeterol ¹⁴	79,22 €	72,05 € [1,77 € ¹¹ ; 5,40 € ¹²]
b) <u>Bei darüberhinausgehenden Schweregraden (30 % ≤ FEV1 < 50 % Soll bzw. FEV1 < 30 % Soll oder respiratorische Insuffizienz) mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr:</u>		
zusätzlich inhalative Corticosteroide ¹³		
Beclometason	65,52 €	59,44 € [1,77 € ¹¹ ; 4,31 € ¹²]
Fluticason	45,22 €	40,74 € [1,77 € ¹¹ ; 2,71 € ¹²]

Stand Lauer-Taxe: 1. Juli 2016

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Für die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelmäßige Laborleistungen, wie z.B.

¹¹ Rabatt nach § 130 SGB V.

¹² Rabatt nach § 130a SGB V.

¹³ Festbetrag Stufe II.

¹⁴ Für die Kostenberechnung wurde die Darreichungsform Dosieraerosol berücksichtigt.

Blutbildbestimmungen, oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

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 dem Schreiben vom 7. April 2014 eingegangen am 8. April 2014 eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 29. April 2014 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 8. Mai 2014 statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 21. Dezember 2015 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.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 26. Januar 2016 die zweckmäßige Vergleichstherapie geändert und den pharmazeutischen Unternehmer mit dem Schreiben vom 27. Januar 2016 über die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie informiert.

Das abschließende Dossier wurde vom pharmazeutischen Unternehmer am 29. Januar 2016 eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 29. Januar 2016 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 beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. April 2016 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Mai 2016 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Mai 2016.

Die mündliche Anhörung fand am 6. Juni 2016 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 12. Juli 2016 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. Juli 2016 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	29. April 2014	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	26. Januar 2016	Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	31. Mai 2016	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. Juni 2016	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	14. Juni 2016 28. Juni 2016	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. Juli 2016	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	21. Juli 2016	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 21. Juli 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken