

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Acridiniumbromid
(*Eklira[®] Genuair[®] / Bretaris[®] Genuair[®]*)

AstraZeneca GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 09.10.2015

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abkürzungsverzeichnis	3
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	9
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	17
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	20
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	24

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	9
Tabelle 1-8 Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte aus RCTs für Acridinium.....	12
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-10 Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte.....	16
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	20
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	20
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	21
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/ Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
ACLIFORM	ACLIdinium/FORMoterol fumarate combination for investigative use in the treatment of moderate to severe COPD Study (M/40464/30)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AUGMENT	Aclidinium/formoterol fUmurate combination for investiGative use in the TreatMENT of Moderate to Severe COPD Study (LAC-MD-31)
bzw.	beziehungsweise
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
d. h.	das heißt
E-RS	EXACT Respiratory Symptoms
FEV ₁	Einsekundenkapazität
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
HCRU	Health Care Resource Utilization
I ²	I ² – Maß der Heterogenität
ICS	Inhalative Corticosteroide
IPD	Individual Patient Data
KI	Konfidenzintervall
LABA	Long-acting beta2 agonists (langwirksame Beta-2-Sympathomimetika)
LAMA	Long-acting muscarinic antagonists (langwirksame Anticholinergika)
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
p	Signifikanzwert
RCT	Randomized Clinical Trial

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

RR	Relative Risk
SGB	Sozialgesetzbuch
SGRQ	St George's Respiratory Questionnaire
SUE	schwere unerwünschte Ereignisse
TDI	Transition Dyspnoea Index
UE	Unerwünschte Ereignisse
VerfO	Verfahrensordnung
vgl.	vergleiche
vs.	versus
z. B.	zum Beispiel
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie
µg	Mikrogramm

Aclidiniumbromid wird in Deutschland unter dem Markennamen „Eklira[®] Genuair[®] 322 µg Pulver zur Inhalation“ durch den pharmazeutischen Unternehmer AstraZeneca GmbH vertrieben. Zusätzlich ist Aclidiniumbromid unter dem Markennamen „Bretaris[®] Genuair[®] 322 µg Pulver zur Inhalation“ vom Mitvertreiber Berlin-Chemie AG erhältlich. Zur besseren Lesbarkeit wird im nachfolgenden Text nur noch Eklira[®] beschrieben und die Fachinformation des Präparates zitiert.

Innerhalb des Dossiers wird zur Vereinfachung die Bezeichnung Aclidinium für den Wirkstoff Aclidiniumbromid verwendet, da das die Darstellung und Lesbarkeit erleichtert. Analog wird für andere Wirkstoffe verfahren.

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	AstraZeneca GmbH
Anschrift:	Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Dr. Julia Büchner
Position:	Mitglied der Geschäftsleitung Bereich Markt und Erstattung
Adresse:	Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel
Telefon:	04103 70 8 3233
Fax:	04103 70 87 3233
E-Mail:	Julia.Buechner@astrazeneca.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	AstraZeneca AB
Anschrift:	SE-151 85 Södertälje Schweden

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Acclidiniumbromid
Handelsname:	Eklira® Genuair® 322 Mikrogramm Pulver zur Inhalation/ Bretaris® Genuair® 322 Mikrogramm Pulver zur Inhalation
ATC-Code:	R03BB05

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Acclidinium ist ein inhalativer, langwirksamer Muskarinrezeptorantagonist (langwirksames Anticholinergikum, LAMA). Bei der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) kommt es zu einer Überaktivierung der Muskarinrezeptoren in der Lunge. Die Folgen sind eine Kontraktion der Atemwege und eine gesteigerte Schleimsekretion, die in den typischen Symptomen Atemnot, Husten und Auswurf resultieren. Die Wirkung von Acclidinium beruht darauf, dass die bronchokonstriktive Wirkung von Acetylcholin auf die glatten Muskelzellen der Atemwege blockiert wird, wodurch die Atemwege sich weiten. Schon nach der ersten Inhalation wird der Steady-State erreicht. Die aus der zweimal täglichen Gabe resultierende, über 24 Stunden andauernde Bronchodilatation führt zu einer dauerhaften und durchgängigen Symptomlinderung. Die Rate an systemischen cholinergen Nebenwirkungen ist gering, da Acclidinium schnell im Plasma abgebaut wird.

In Deutschland zugelassene Monosubstanzen aus der Gruppe der LAMAs sind Glycopyrronium und Tiotropium. Im Gegensatz zu Acclidinium, das nur eine minimale renale Clearance erfährt, werden Glycopyrronium und Tiotropium als aktive Substanzen über die Niere ausgeschieden. Acclidinium hat ein breiteres Einsatzgebiet, da es auch bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ohne Dosisanpassung eingesetzt werden kann.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
„Eklira [®] Genuair [®] wird als bronchodilatatorische Dauertherapie bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angewendet, um deren Symptome zu lindern.“	20.07.2012	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet.	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit COPD-Stufe II und Patienten mit COPD-Stufe III mit < 2 Exazerbation pro Jahr	Formoterol

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Für den Wirkstoff Acclidinium wurde ab dem 01.10.2012 ein erstes Nutzenbewertungsverfahren durchlaufen (Vorgangsnummer 2012-10-01-D-038). Aufgrund des Vorliegens neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse hat der pharmazeutische Unternehmer AstraZeneca am 19.06.2015 einen Antrag auf erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a Abs. 5 SGB V gestellt.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie hat der G-BA in seinem Bescheid vom 16.07.2015 über den Antrag auf erneute Nutzenbewertung (Antragsnummer 2015-A14-001) wie folgt festgelegt:

- Ab einem mittleren Schweregrad ($50 \% \leq FEV_1 < 80 \%$ Soll): langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol, Salmeterol) oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropiumbromid) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen;
- Bei darüberhinausgehenden Schweregraden ($30 \% \leq FEV_1 < 50 \%$ Soll bzw. $FEV_1 < 30 \%$ Soll oder respiratorische Insuffizienz) mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr: zusätzlich inhalative Corticosteroide.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Damit ist die Zielpopulation, für die Daten aus Studien vorliegen, im Dossier definiert als: Patienten der COPD-Stufe II ($50 \% \leq FEV1 < 80 \%$ Soll) und Patienten der COPD-Stufe III ($30 \% \leq FEV1 < 50 \%$ Soll) mit < 2 Exazerbationen pro Jahr.

AstraZeneca liegen zwei neue randomisierte, kontrollierte, multizentrische, doppelblinde Studien, AUGMENT und ACLIFORM, vor. Beide Studien sind auch schon Grundlage des Nutzenbewertungsverfahrens der Kombination aus Acridinium und Formoterol gewesen (vgl. Nutzenbewertungsverfahren zur Kombination der Wirkstoffe Acridinium und Formoterol; Vorgangsnummer 2015-02-01-D-155).

In einem Studienarm wurde das zu bewertende Arzneimittel Acridinium direkt mit Formoterol verglichen. Aus diesem Grund wählt AstraZeneca für dieses Verfahren Formoterol als zweckmäßige Vergleichstherapie.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Aclidinium zeigte in der Meta-Analyse der pivotalen Zulassungsstudien ACLIFORM und AUGMENT (M/40464/30 und LAC-MD-31) einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten positiven Effekt auf den patientenrelevanten Endpunkt „Anzahl an Patienten mit moderaten COPD-Exazerbationen“ im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Formoterol in der Population der Patienten mit COPD-Stufe III mit < 2 Exazerbationen pro Jahr.

Die Patientenrelevanz des Endpunktes ‚Reduktion moderater Exazerbationen‘ wurde bereits in zwei vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren zu Aclidinium/Formoterol und Indacaterol/Glycopyrronium vom G-BA und IQWiG anerkannt. Moderate Exazerbationen sind von besonderer klinischer Relevanz, da sie als schwerwiegende Symptome im Sinne der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung § 5, Absatz 7, die Patienten plötzlich und stark spürbar beeinflussen. Ihr häufiges Auftreten ist überdies ein Indikator für die Erhöhung des Mortalitätsrisikos.

Das Risiko, unter der Behandlung mit Aclidinium eine moderate Exazerbation zu erleiden, ist um 66 % geringer als unter Formoterol (4,2 % vs. 13,4 %; RR = 0,34; 95%-KI: [0,12; 0,93]; p = 0,0351).

Damit wird eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne des 5. Kapitels § 3 Absatz 1 VerFO G-BA und der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung § 5, Absatz 7, erreicht, der sich in einer „Abschwächung schwerwiegender Symptome“ und damit einer „für die Patientinnen und Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung“ zeigt.

Tabelle 1-8 gibt einen Überblick über die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte mit Aclidinium.

Tabelle 1-8 Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte aus RCTs für Acclidinium

Patientenrelevante Endpunkte	Ergebnis der IPD-Meta-Analyse der pivotalen Studien ^a	
	Effektschätzer [95% - Konfidenzintervall] p-Wert	
Mortalität		
Gesamtmortalität (RR)*	2,10 ^b [0,19; 23,11]	0,543
Morbidität		
Dyspnoe TDI-Responder		
Gesamt (OR)*	0,848 [0,570; 1,260]	0,415
COPD-Symptome E-RS-Responder		
Gesamt (OR)*	1,215 [0,830; 1,778]	0,3161
Moderate Exazerbationen^{a,c}		
Gesamt (OR)*	0,509 [0,288; 0,900]	0,0201
Stufe II (OR)*	0,849 [0,470; 1,534]	0,5877
Stufe III (OR)	0,308 [0,117; 0,815]	0,0177
Stufe III (RR) ^a	0,34 [0,12; 0,93]	0,0351
Schwere Exazerbationen^d		
Gesamt (OR)	0,898 [0,187; 4,307]	0,8932
Stufe II (OR)	1,500 [0,340; 6,618]	0,5927
Stufe III (OR)	- ^e	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patientenrelevante Endpunkte	Ergebnis der IPD-Meta-Analyse der pivotalen Studien ^a	
	Effektschätzer [95% - Konfidenzintervall] p-Wert	
Lebensqualität		
Gesamt: SGRQ-Responder (OR)*	1,030 [0,679; 1,565]	0,8879
Unerwünschte Ereignisse^a		
Unerwünschte Ereignisse (RR)*	0,98 [0,85; 1,12]	0,721
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (RR)*: ^d	1,13 [0,55; 2,30]	0,742
Stufe II (RR)	0,79 [0,32; 1,92]	0,600
Stufe III (RR)	2,31 [0,61; 8,74]	0,216
Abbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen (RR)	0,96 [0,41; 2,23]	0,918
<p>* IPD-Meta-Analyse trotz festgestellter Heterogenität der Studien bzgl. des Endpunktes</p> <p>a: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der pivotalen Studien. RR-Werte für moderate Exazerbationen aus Random-Effects-Meta-Analyse (auch RR und Forest-Plot). Mortalität und UE bzw. Therapieabbrüche auf Vierfeldertafeln (RR).</p> <p>b: Auswertung beruht auf 2 vs. 1 Fällen unter Acclidinium vs. Formoterol.</p> <p>c: Beleg einer Effektmodifikation bzgl. Schweregrad</p> <p>d: Hinweis auf eine Effektmodifikation bzgl. Schweregrad</p> <p>e: Modell konvergiert nicht.</p>		

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit COPD-Stufe II	nein
A	Patienten mit COPD-Stufe III mit < 2 Exazerbationen pro Jahr	ja

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Angabe „ja“ oder „nein“.

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens basiert auf den randomisierten, kontrollierten, multizentrischen, doppelblinden Studien ACLIFORM und AUGMENT. Deren Ergebnisse sind sowohl durch den hohen Anteil der nach Ethnizität der deutschen Bevölkerung entsprechenden Studienteilnehmer als auch der nach Leitlinien mit langwirksamen Bronchodilatoren zu behandelnden Patienten (Stufe II und der Stufe III mit weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr, Anteil 90 %) auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene liegt ein niedriges Verzerrungspotential vor, so dass die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen als hoch bewertet wird.

Aclidinium zeigt in der Gesamtschau der Ergebnisse gegenüber der zVT Formoterol einen **Beleg** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** für die Patienten mit COPD-Schweregrad III und < 2 Exazerbationen pro Jahr.

Gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung § 5, Absatz 7, liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen vor, wenn eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 erreicht wird, insbesondere eine „Abschwächung schwerwiegender Symptome“ sowie „eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung“.

Die Ergebnisse der Einzelstudien zeigen, dass Aclidinium der zVT Formoterol hinsichtlich des Risikos für moderate Exazerbationen bei den Patienten mit Schweregrad III mit < 2

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Exazerbationen pro Jahr in beiden Studien numerisch überlegen ist (in ACLIFORM 2,0 % vs. 14,5 % unter Formoterol ($p = 0,0707$) und in AUGMENT 5,6 % vs. 12,5 % ($p = 0,1568$)).

In der Random-Effects-Meta-Analyse der beiden RCTs wird bei den Patienten mit Schweregrad III mit < 2 Exazerbationen pro Jahr ein relatives Risiko von 0,34 (95%-KI: [0,12; 0,93]; $p = 0,0351$) zugunsten von Aclidinium ermittelt. Das Risiko eines COPD-Patienten, unter der Behandlung mit Aclidinium eine moderate Exazerbation zu erleiden, ist also um 66 % geringer als unter der Behandlung mit Formoterol. Unter Berücksichtigung des statistischen Tests wie auch des Konfidenzintervalls liegt ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Aclidinium auf dem üblichen Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$ vor.

Von den Patienten unter Aclidinium erleiden in der Gesamtpopulation der beiden Zulassungsstudien nur 6,4 % der Behandelten eine moderate Exazerbation ($n = 23$), während im Behandlungsarm mit Formoterol 10,2 % der Patienten ($n = 39$) eine Verschlimmerung in Form einer moderaten Exazerbation erfahren (Ergebnisse der IPD-Metaanalyse: OR = 0,509; 95%-KI: [0,288; 0,90]; $p = 0,0210$). Aufgrund des Ergebnisses des Interaktionstests nach Schweregrad ($p = 0,0691$) ist eine getrennte Betrachtung der Subgruppen dieser Analyse erforderlich.

Die Gruppe der Patienten mit COPD-Stufe II erfährt in der Studie ACLIFORM ebenso ein signifikant geringeres Risiko für moderate Exazerbationen (OR = 0,301 [0,101; 0,896], $p = 0,0309$), wohingegen die Ergebnisse der Studie AUGMENT für diese Patienten nicht statistisch signifikant sind ($p = 0,2787$).

Das Risiko, eine folgenschwere Exazerbation zu erleiden, steigt mit der Krankheitsprogression: so haben Patienten in Stufe III ein zwei- bis dreifach erhöhtes Risiko einer Hospitalisierung aufgrund einer Exazerbation gegenüber den Patienten in Stufe II. Mit der Reduktion der Häufigkeit der moderaten Exazerbationen wird mit Aclidinium ein durch Leitlinien definiertes Therapieziel bei den Patienten in Stufe III signifikant besser als durch Formoterol erreicht.

Gleichzeitig zeigt Aclidinium im Vergleich zur zVT ein vergleichbares, gutes Sicherheitsprofil.

Zusammenfassend wurde ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter positiver Effekt von Aclidinium im Vergleich mit Formoterol ohne einen das Ausmaß des Zusatznutzens mindernden Schaden nachgewiesen (vgl. Tabelle 1-10). Es wurde damit eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne des 5. Kapitels § 3 Absatz 1 VerfO G-BA erreicht, insbesondere eine „Abschwächung schwerwiegender Symptome“ und „für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung“. Die Klassifikation der Ergebniswahrscheinlichkeit als ‚Beleg‘ resultiert aus der Meta-Analyse der beiden RCTs auf dem Evidenzlevel I a.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Damit ist aus Sicht von AstraZeneca ein **Beleg** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** des Wirkstoffes Acclidinium im Vergleich zu Formoterol für die Patienten in Stufe III mit < 2 Exazerbationen pro Jahr erbracht.

Tabelle 1-10 Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte

Patientenrelevante Endpunkte	Operationalisierung	Zusatznutzen gegenüber Formoterol
Mortalität		
Gesamtmortalität	Todesfälle	=
Morbidität		
Dyspnoe	TDI (Transition Dyspnea Index)	=
COPD-Symptome	E-RS (EXACT-Respiratory Symptoms)	=
COPD-Exazerbationen, moderate	HCRU (Health care utilisation definition)	+
COPD-Exazerbationen, schwere	HCRU (Health care utilisation definition)	=
Lebensqualität		
Lebensqualität (krankheitsspezifisch)	SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire)	=
Unerwünschte Ereignisse		
Unerwünschte Ereignisse	Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	=
Schwere unerwünschte Ereignisse	Patienten mit mindestens einem schweren unerwünschten Ereignis	=
Abbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	Patienten, die aufgrund von unerwünschten Ereignissen die Studie abbrechen	=
+ Acclidinium bei den Patienten in Stufe III mit < 2 Exazerbationen/Jahr signifikant besser (p = 0,0351) = kein Unterschied zwischen den Behandlungen (p > 0,05)		

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Gemäß der Fachinformation des Wirkstoffes Aclidinium umfasst das Anwendungsgebiet die Schweregrade I–IV ohne Einschränkung: Aclidinium wird als bronchodilatatorische Dauertherapie zur Befreiung von Symptomen bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angewendet.

Nach Therapieempfehlungen der (in Bearbeitung befindlichen) Nationalen Versorgungs-Leitlinien und der aktuellen GOLD-Leitlinie werden jedoch nur Patienten der Stufen II – IV mit langwirksamen Bronchodilatoren behandelt.

Die in diesem Dossier dargestellten Studien ACLIFORM und AUGMENT schlossen Patienten der Stufen II und III ein ($FEV_1 \geq 30\%$ bis $< 80\%$). Entsprechend der Vorgabe des G-BA zur Begleittherapie mit inhalativen Corticosteroiden (ICS) wurden nur Daten von Patienten der Stufe II und der Stufe III mit < 2 Exazerbationen pro Jahr zur Bewertung herangezogen, die mit der entsprechenden Monotherapie leitlinienkonform behandelt werden.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Eine Heilung der COPD ist nicht möglich. Um das Fortschreiten der Erkrankung zu verlangsamen, die Symptomatik zu bessern und die Krankheitskrisen, wie z. B. Exazerbationen, zu mindern bzw. zu verhindern, wird eine Dauertherapie empfohlen. Die Pharmakotherapie wird eingesetzt, um die Frequenz und den Schweregrad von Exazerbationen günstig zu beeinflussen. Jede Exazerbation ist ein schwerwiegendes Ereignis und bedingt eine Abnahme der Lungenfunktion, eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes und eine Erhöhung des Mortalitätsrisikos. Daher ist eine Verringerung der Exazerbationen ein sehr wichtiges Therapieziel und für Patienten von hoher klinischer Relevanz.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Der therapeutische Bedarf, Exazerbationen zu mindern oder verhindern, wird durch Aclidinium nachweislich bei Patienten mit COPD-Schweregrad III und < 2 Exazerbationen im Jahr gedeckt. Aclidinium kann zum Erhalt der Lebensqualität beitragen, indem es die Zahl der Exazerbationen signifikant verringert. In Subgruppenauswertungen zeigte Aclidinium einen statistisch signifikanten Behandlungsvorteil nach Region für die Studie ACLIFORM. Diese Ergebnisse, sowie die Daten zugunsten von Aclidinium bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) im Endpunkt ‚E-RS-Responder‘ in AUGMENT unterstützen die Aussagen zum Zusatznutzen von Aclidinium.

Somit stellt die Therapie mit Aclidinium eine Alternative dar, die eine schnelle und zuverlässige Symptomreduktion bei einem mit Formoterol vergleichbaren Sicherheitsprofil erreicht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-11 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit COPD-Stufe II und Patienten mit COPD-Stufe III mit < 2 Exazerbation/Jahr	2 147 889 – 2 537 691
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-12 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Patienten mit COPD-Stufe III mit < 2 Exazerbation/Jahr	Patienten mit COPD-Stufe III mit < 2 Exazerbation/Jahr	Beträchtlich	Untere Grenze: 127 928 Arithmetisches Mittel: 139 559 Obere Grenze: 151 190
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
Aclidinium (Eklira [®] Genuair [®] / Bretaris [®] Genuair [®])	Erwachsene Patienten mit COPD-Stufe II	496,40 €	1 002 708 640,40 €
			1 184 659 096,40 €
Aclidinium (Eklira [®] Genuair [®] / Bretaris [®] Genuair [®])	Patienten mit COPD-Stufe III mit < 2 Exazerbation/Jahr	496,40 €	63 503 459,20 €
			75 050 716,00 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
1 066 212 099,60 €
–
1 259 709 812,40 €

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
Aclidinium (Eklira [®] Genuair [®] / Bretaris [®] Genuair [®])		Patienten mit COPD-Stufe III mit < 2 Exazerbation/Jahr	496,40 €	63 503 459,20 € – 75 050 716,00 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Geben Sie in Tabelle 1-16 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-15.

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
63 503 459,20 €
–
75 050 716,00 €

Geben Sie in Tabelle 1-17 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/ Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ¹
Erwachsene Patienten mit COPD-Stufe II			
Zu bewertendes Arzneimittel			
Aclidinium (Eklira [®] Genuair [®] / Bretaris [®] Genuair [®]) <i>Pulver zur Inhalation</i>	Erwachsene Patienten mit COPD-Stufe II	496,40 €	1 002 708 640,40 € – 1 184 659 096,40 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Formoterol (z. B. OXIS [®] Turbohaler [®]) <i>Pulver zur Inhalation</i>	Erwachsene Patienten mit COPD-Stufe II	343,10 €	693 048 619,10 € – 818 808 493,10 €
Salmeterol (Serevent [®] Diskus [®]) <i>Pulver zur Inhalation</i>		408,80 €	825 760 056,80 € – 975 601 608,80 €
Tiotropium (z. B. Spiriva [®] 18 Mikrogramm) <i>Pulver zur Inhalation</i>		658,70 €	1 330 548 310,70 € – 1 571 988 208,70 €
Tiotropium und Olodaterol (Spiolto [®] Respimat [®] 2,5 µg/2,5 µg) <i>Lösung zur Inhalation</i>		992,80 €	2 005 417 280,80 € – 2 369 318 192,80 €
Indacaterol und Glycopyrronium (Ultibro [®] Breezhaler [®] 85 µg/43 µg) <i>Pulver zur Inhalation</i>		901,55 €	1 821 095 839,55 € – 2 151 549 976,55 €
Umeclidinium und Vilanterol (Anoro [®] 55 µg/22 µg) <i>Pulver zur Inhalation</i>		587,65 €	1 187 030 081,65 € – 1 402 427 312,65 €
Aclidinium und Formoterol (Duakliir [®] Genuair [®] 340 µg/12 µg) <i>Pulver zur Inhalation</i>		817,60 €	1 651 520 113,60 € – 1 951 203 217,60 €
Erwachsene Patienten mit COPD-Stufe III mit < 2 Exazerbationen/Jahr			
Zu bewertendes Arzneimittel			
Aclidinium (Eklira [®] Genuair [®] / Bretaris [®] Genuair [®]) <i>Pulver zur Inhalation</i>	COPD-Stufe III mit < 2 Exazerbationen/Jahr	496,40 €	63 503 459,20 € – 75 050 716,00 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ¹
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Formoterol (z. B. OXIS [®] Turbohaler [®]) <i>Pulver zur Inhalation</i>	COPD-Stufe III mit < 2 Exazerbationen/Jahr	343,10 €	43 892 096,80 € – 51 873 289,00 €
Salmeterol (Serevent [®] Diskus [®]) <i>Pulver zur Inhalation</i>		408,80 €	52 296 966,40 € – 61 806 472,00 €
Tiotropium (z. B. Spiriva [®] 18 Mikrogramm) <i>Pulver zur Inhalation</i>		658,70 €	84 266 173,60 € – 99 588 853,00 €
Tiotropium und Olodaterol (Spiolto [®] Respimat [®] 2,5 µg/2,5 µg) <i>Lösung zur Inhalation</i>		992,80 €	127 006 918,40 € – 150 101 432,00 €
Indacaterol und Glycopyrronium (Ultibro [®] Breezhaler [®] 85 µg/43 µg) <i>Pulver zur Inhalation</i>		901,55 €	115 333 488,40 € – 136 305 344,50 €
Umeclidinium und Vilanterol (Anoro [®] 55 µg/22 µg) <i>Pulver zur Inhalation</i>		587,65 €	75 176 889,20 € – 88 846 803,50 €
Aclidinium und Formoterol (Duaklir [®] Genuair [®] 340 µg/12 µg) <i>Pulver zur Inhalation</i>		817,60 €	104 593 932,80 € – 123 612 944,00 €
<p>¹Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Tabelle 1-11 und Tabelle 1-12 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppe mit Zusatznutzen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden (Patienten COPD-Stufe II: Minimum: 2 019 961 Patienten; Maximum: 2 386 501 Patienten; Patienten COPD-Stufe III mit < 2 Exazerbationen/Jahr: Minimum: 127 928 Patienten; Maximum: 151 190 Patienten).</p> <p>Rechenbeispiel zur Ermittlung der Jahrestherapiekosten für die GKV insgesamt in Euro am Beispiel Aclidinium: 496,40 €(Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro) x 2 019 961 (Minimum COPD-Patienten Stufe II) = 1 002 708 640,40 €</p>			

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Aclidinium sollte nicht bei **Asthma** angewendet werden; es wurden keine klinischen Studien mit Aclidinium bei Asthma durchgeführt.

Wie auch andere Inhalationsbehandlungen kann die Anwendung von Aclidinium **paradoxe Bronchospasmen** verursachen. Wenn dies geschieht, sollte die Behandlung mit Aclidinium sofort abgebrochen und andere Behandlungen erwogen werden.

Aclidinium ist ein Bronchodilatator zur Dauertherapie und sollte nicht zur Linderung bei akuten **Bronchospasmus-Anfällen**, d. h. als Notfalltherapie, angewendet werden.

Das **kardiovaskuläre Sicherheitsprofil** zeichnet sich durch eine anticholinerge Wirkung aus. Aclidinium sollte bei Patienten mit einem Myokardinfarkt während der vorangegangenen 6 Monate, einer instabilen Angina Pectoris, einer erstmals diagnostizierten Arrhythmie während der vorangegangenen 3 Monate oder einer Krankenhauseinweisung während der vorangegangenen 12 Monate aufgrund einer Herzinsuffizienz der Stadien III und IV gemäß der Klassifikation der „New York Heart Association“ (NYHA III und NYHA IV) mit Vorsicht angewendet werden. Solche Patienten wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen und der anticholinerge Wirkmechanismus kann eine Auswirkung auf diese Erkrankungen haben.

Mundtrockenheit, wie sie im Zusammenhang mit einer anticholinergen Therapie beobachtet wurde, kann langfristig mit **Zahnkaries** assoziiert sein. In Hinblick auf seine anticholinerge Wirkung sollte Aclidinium bei Patienten mit symptomatischer **Prostatahyperplasie**, **Blasenhalsobstruktion** oder mit einem **Engwinkelglaukom** (selbst wenn der direkte Kontakt des Arzneimittels mit den Augen sehr unwahrscheinlich ist) mit Vorsicht angewendet werden.

Patienten mit der seltenen hereditären **Galactoseintoleranz**, Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.