Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Umeclidinium (Incruse[®])

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 28.01.2016

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	23
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	26
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	29

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-8: UMEC 62,5 vs. Tiotropium - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene ..	16
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-10: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	22
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	26
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)	26
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	27
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BDI	Baseline Dyspnea Index
CAT	COPD Assessment Test
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
EU	Europäische Union
FEV ₁	forced expiratory volume in one second (Einsekundenkapazität)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOLD	Global Initiative for Obstructive Lung Disease
ICS	Inhalative Kortikosteroide
ITT	Intention to treat
ITTG	Intention to treat Germany
KI	Konfidenzintervall
LABA	long-acting beta-2-agonists (Langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum)
LAMA	long-acting muscarinic antagonist (Langwirksames Anticholinergikum)
Mcg	Mikrogramm
MCID	Minimal Clinically Important Difference (Minimaler klinisch wichtiger Unterschied)
MD	Mittelwertdifferenz
ml	Milliliter
NBB	Nicht berechenbar
NE	Nicht erhoben
OR	Odds Ratio
P	p-Wert
PASS	Post-Authorisation Safety Study
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

SGRQ	St. George's Respiratory Questionnaire
TDI	Transition Dyspnea Index
UE	Unerwünschtes Ereignis
UMEC	Umeclidiniumbromid
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

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:	GlaxoSmithKline GmbH & Co KG
Anschrift:	Prinzregentenplatz 9 81675 München

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

Name:	Ingrid Huber
Position:	Projektkoordinatorin Health Outcomes Neue Produkte & Gesundheitsökonomie
Adresse:	Prinzregentenplatz 9 81675 München
Telefon:	Tel.: +49 (0) 89 36044 8746
Fax:	Fax.: +49 (0) 89 36044 9 8746
E-Mail:	ingrid.i.huber@gsk.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Glaxo Group Limited
Anschrift:	980 Great West Road Brentford Middlesex TW8 9GS Vereinigtes Königreich

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:	Umeclidinium
Handelsname:	Incruse[®]
ATC-Code:	R03BB07

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)

Innerhalb des Dossiers werden zur Bezeichnung der untersuchten Therapie die Begriffe Incruse[®], Umeclidinium (62,5) und UMEC 62,5 synonym verwendet. Ebenso wird die gewählte zweckmäßige Vergleichstherapie durchgängig als Tiotropium bezeichnet. Auf die chemischen Bezeichnungen Umeclidiniumbromid bzw. Tiotropiumbromid-Monohydrat wird im Allgemeinen verzichtet.

Umeclidinium (UMEC) (Incruse[®]) ist ein langwirksamer Muscarinrezeptor-Antagonist (LAMA), der mit Hilfe des Pulverinhalators Ellipta[®] inhaliert wird. Nach der oralen Inhalation wirkt UMEC lokal auf die Atemwege und führt zu einer 24-Stunden-wirksamen Bronchodilatation.

UMEC übt seine bronchodilatatorische Aktivität durch kompetitive Hemmung der Bindung von Acetylcholin an die muscarinergen Rezeptoren der glatten Bronchialmuskulatur aus. UMEC wirkt über eine selektive Blockade an M3-Muskarinrezeptoren in der glatten Muskulatur einer möglichen Bronchienverengung entgegen. Zusätzlich scheinen Anticholinergika wie UMEC die Sekretion von Mukus in das Lumen der Atemwege zu vermindern und auch damit den Atemfluss positiv zu beeinflussen.

In der zugelassenen Indikation (bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit COPD) unterscheidet sich der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Wirkmechanismus von Umeclidinium nicht vom Wirkmechanismus anderer LAMAs wie beispielsweise Tiotropium.

Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABAs) hingegen haben einen anderen Wirkmechanismus. LABAs bewirken eine Entspannung der glatten Muskulatur in den Bronchien durch Stimulation der Beta-2-Rezeptoren.

Durch Inhalation angewendete Fixkombinationen aus einem langwirksamen LABA und einem langwirksamen LAMA stehen ebenfalls zur bronchialerweiternden Erhaltungstherapie zur Verfügung, beispielsweise die Präparate Anoro[®] und Ultibro[®]. Diese Präparate unterscheiden sich demgemäß von Umeclidinium durch den zusätzlichen Wirkansatz der Stimulation der Beta-2-Rezeptoren der Bronchialmuskulatur.

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
„Incruse [®] ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt.“	28. April 2014	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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit COPD, ab einem Schweregrad Stufe II – mittelgradig ($50\% \leq FEV_1 < 80\%$ Soll)	Vom G-BA festgelegte ZVT: LABA (Formoterol, Salmeterol) oder LAMA (Tiotropiumbromid) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen Vom pU für die Nutzenbewertung ausgewählte ZVT: Tiotropiumbromid
	Erwachsene Patienten mit COPD bei Schweregraden Stufe III – schwer ($30\% \leq FEV_1 < 50\%$ Soll) und <2 Exazerbationen im Jahr vor Studieneinschluss Stufe IV – sehr schwer ($FEV_1 < 30\%$ Soll oder respiratorische Insuffizienz) und <2 Exazerbationen im Jahr vor Studieneinschluss	Vom G-BA festgelegte ZVT: LABA (Formoterol, Salmeterol) oder LAMA (Tiotropiumbromid) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen Vom pU für die Nutzenbewertung ausgewählte ZVT: Tiotropiumbromid
	Erwachsene Patienten mit COPD bei Schweregraden Stufe III – schwer ($30\% \leq FEV_1 < 50\%$ Soll) und ≥ 2 Exazerbationen im Jahr vor Studieneinschluss Stufe IV – sehr schwer ($FEV_1 < 30\%$ Soll oder respiratorische Insuffizienz) und ≥ 2 Exazerbationen im Jahr vor Studieneinschluss	Vom G-BA festgelegte ZVT: LABA (Formoterol, Salmeterol) oder LAMA (Tiotropiumbromid) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen und zusätzlich inhalative Kortikosteroide Vom PU für die Nutzenbewertung ausgewählte ZVT: Keine ZVT ausgewählt, da keine ausreichende Anzahl an Daten erhoben
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)

Zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat am 8. Mai 2014 ein Beratungsgespräch stattgefunden. Der G-BA hat folgende ZVT festgelegt:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- „Ab einem mittleren Schweregrad ($50\% \leq FEV_1 < 80\%$ 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 Kortikosteroide“

„Patienten mit einer spirometrischen Klassifikation einer $FEV_1 < 50\%$ Soll und weniger als zwei Exazerbationen pro Jahr sind in der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie bereits in der Teilpopulation „ab einem mittleren Schweregrad ($50\% \leq FEV_1 < 80\%$ Soll) inkludiert, da diese alle Patientengruppen mit mittelgradigen und darüberhinausgehenden Schweregraden und – in Abgrenzung zu der weiteren Teilpopulation, für die eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wurde – mit einer Exazerbationshäufigkeit von weniger als zwei Exazerbationen pro Jahr umfasst. Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst somit einen Großteil der vom Anwendungsgebiet abgedeckten Patientenpopulation“

„Sofern Wirkstoffklassen in einem Ergänzungsverhältnis stehen, so lassen sich für bestimmte Patientengruppen die Wirkstoffe nicht gleichermaßen austauschen. Die konkrete Abgrenzung dieser Patientenpopulation obliegt dem pharmazeutischen Unternehmer und ist im Dossier dazulegen und zu begründen.“

Von den genannten Therapieoptionen wird im vorliegenden Dossier Tiotropium aus folgenden Gründen als zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen:

Zum direkten Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der Tiotropium-Monotherapie liegt dem pU eine randomisiert-kontrollierte Studie mit Double-Dummy-Design vor. In der Studie erhielten 509 Patienten Umeclidinium 62,5 mcg im Ellipta[®]-Inhalator und 508 Patienten Tiotropiumbromid 18 mcg im HandiHaler[®]-Inhalator.

Zum direkten Vergleich mit einer Monotherapie aus Salmeterol oder Formoterol oder einer freien Kombination aus den genannten Substanzen liegen dem pU keine Studien vor. Daher werden diese Optionen im Folgenden nicht berücksichtigt.

Tiotropium (Spiriva[®]) ist seit 15.06.2002 im deutschen Markt verfügbar und ist in der Monotherapie der am häufigsten angewendete LAMA im Anwendungsgebiet.

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)

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens im direkten Vergleich basiert auf den Daten einer randomisiert-kontrollierten Studie. Diese Studie ist für die zu bewertende Indikation und die relevanten Patientengruppen aufgrund der Population, Fallzahl, Studiendauer, Art der Intervention und der Wahl der Endpunkte relevant. Die Studiendauer der ausgewählten Studie betrug 12 Wochen, mit einer verlängerten Studiendauer von 24 Wochen für die in Deutschland rekrutierten Patienten. Die Studiendauer war somit im Einklang mit der Empfehlung der europäischen Zulassungsbehörde European Medicines Agency. Um die Dossier-Vorgaben hinsichtlich der ZVT zu erfüllen, basiert die gesamte Nutzenbewertung auf der Teilpopulation der Patienten, die während der Studie kein ICS erhalten haben und einen COPD-Schweregrad der Stufe II oder einen COPD-Schweregrad der Stufen III-IV mit weniger als 2 Exazerbationen im Jahr vor Studieneinschluss aufweisen (ITT-Non-ICS-Population für Studiendauer 12 Wochen und ITTG-Non-ICS-Population für Studiendauer 24 Wochen).

Mortalität

In der gesamten Studienpopulation traten nur im Tiotropium-Arm zwei schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit tödlichem Ausgang auf. Insgesamt war die Mortalität damit sehr gering. Für das zu bewertende Arzneimittel Umeclidinium konnte für die Mortalität kein signifikanter Unterschied im Vergleich zur ZVT Tiotropium festgestellt werden.

Morbidität

▪ **Transition Dyspnea Index (TDI)**

Als klinisch signifikanter, vom Patienten erfahrbarer Unterschied („minimal clinically important difference“, MCID) gilt beim TDI eine Veränderung >1 des Focal Scores gegenüber dem patientenindividuellen Ausgangswert (BDI) als relevant. Die Auswertung des TDI zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Umeclidinium und Tiotropium im Anteil der als „Responder“ bezeichneten Patienten.

Notfallmedikation

- **Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag)**

Der Gebrauch von Notfallmedikation durch den Patienten ist ein Indiz dafür, dass der Patient seine Erkrankung nicht als ausreichend kontrolliert empfindet, d.h. Symptome aufweist, die zum zusätzlichen Einsatz kurzwirksamer Bronchodilatoren z.B. eines Beta-2-Sympathomimetikums (SABA) führen. Es lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Umeclidinium und Tiotropium im Gebrauch von Notfallmedikation vor.

- **Studientage ohne Notfallmedikation**

Die Erfassung von Studientagen ohne Notfallmedikation ist eine alternative Methode, die empfundene Kontrolle der COPD vom Patienten direkt zu erfragen. Auch hier ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Umeclidinium und Tiotropium.

- **COPD Exazerbationen**

Eine COPD Exazerbation wurde definiert als: Notwendigkeit einer Behandlung mit Kortikosteroiden und/oder Antibiotika, eines Notaufnahmebesuchs oder Krankenhausaufenthalts. Der Schweregrad einer COPD Exazerbation wurde als mittelschwer angesehen, wenn eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden (auch intramuskuläre Depot-Kortikosteroide) oder Antibiotika oder beidem nötig war. Um eine schwere COPD Exazerbation handelte es sich, wenn eine Hospitalisierung >24 Stunden erfolgte. Eine Erhöhung der ICS-Dosis wurde nicht als Exazerbation gewertet.

Bei den mittelschweren und bei den schweren Exazerbationen lagen keine signifikanten Unterschiede zwischen Umeclidinium und Tiotropium vor.

Für das zu bewertende Arzneimittel Umeclidinium wurden somit bei keinem der als patientenrelevant anerkannten Morbiditätsendpunkte statistisch signifikante Unterschiede zur ZVT Tiotropium festgestellt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SGRQ

Als Kriterium für die Responderanalyse wurde der MCID ≥ 4 angesetzt. Bei der Responderanalyse gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Umeclidinium und Tiotropium.

CAT

CAT-Response wurde definiert durch eine Verbesserung des CAT-Scores von 2 Einheiten im Vergleich zum Ausgangswert in Studienwoche 12 bzw. in Studienwoche 24.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der ITT-Non-ICS-Population zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von UMEC ($p=0,044$, RR: 1,22 95% KI: 1,01; 1,46). Auch in der kleineren ITTG-Non-ICS-Population setzte sich der positive Effekt von UMEC über 24 Wochen fort (RR: 1,25 95% KI: 0,77; 2,03). Der beobachtete Unterschied war allerdings aufgrund der geringen Fallzahl nicht signifikant ($p=0,496$).

Unerwünschte Ereignisse

Bei unerwünschten Ereignissen, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (nicht tödlich) und zum Studienabbruch führenden unerwünschten Ereignissen gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Umeclidinium und Tiotropium. Gleiches gilt für sämtliche unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse einschließlich kardiovaskulärer Ereignisse sowie Pneumonien und anderen Infektionen der Atemwege.

Tabelle 1-8: UMEC 62,5 vs. Tiotropium - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkt	Effektschätzer ¹ (95% Konfidenzintervall)	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens	Aussage-sicherheit
Mortalität				
Tödliches UE	<u>ITT-Non-ICS-Population (RR):</u> NBB	0,500	-	-
	<u>ITTG-Non-ICS-Population (RR):</u> NBB	NBB	-	-
Morbidität				
TDI Responder	<u>ITT-Non-ICS-Population (RR):</u> 0,93 (0,80; 1,10)	0,431	-	-
	<u>ITTG-Non-ICS-Population (RR):</u> NE	NE	-	-
Notfallmedikation				
Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag)	<u>ITT-Non-ICS-Population (MD):</u> -0,1 (-0,3; 0,1)	0,379	-	-
	<u>ITTG-Non-ICS-Population (MD):</u> 0,1 (-0,5; 0,7)	0,755	-	-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer ¹ (95% Konfidenzintervall)	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens	Aussage-sicherheit
Studientage ohne Notfallmedikation	<u>ITT-Non-ICS-Population (MD):</u> 3,5 (-1,7; 8,7)	0,187	-	-
	<u>ITTG-Non-ICS-Population (MD):</u> -2,2 (-18,7; 14,3)	0,792	-	-
COPD Exazerbationen				
Exazerbationen mit mittlerem Schweregrad	<u>ITT-Non-ICS-Population (RR):</u> 1,31 (0,72; 2,39)	0,413	-	-
	<u>ITTG-Non-ICS-Population (RR):</u> 1,17 (0,43; 3,16)	1,000	-	-
Schwere Exazerbationen	<u>ITT-Non-ICS-Population (RR):</u> 1,07 (0,22; 5,28)	1,000	-	-
	<u>ITTG-Non-ICS-Population (RR):</u> NBB	0,494	-	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
SGRQ Responder	<u>ITT-Non-ICS-Population (RR):</u> 1,02 (0,85; 1,22)	0,861	-	-
	<u>ITTG-Non-ICS-Population (RR):</u> 0,81 (0,49; 1,35)	0,494	-	-
CAT Responder	<u>ITT-Non-ICS-Population (RR):</u> 1,22 (1,01; 1,46)	0,044	gering	Hinweis
	<u>ITTG-Non-ICS-Population (RR):</u> 1,25 (0,77; 2,03)	0,496	-	-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer ¹ (95% Konfidenzintervall)	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens	Aussage-sicherheit
Unerwünschte Ereignisse				
Unerwünschte Ereignisse	<u>ITT-Non-ICS-Population (RR):</u> 1,17 (0,91; 1,51)	0,258	-	-
	<u>ITTG-Non-ICS-Population (RR):</u> 1,16 (0,76; 1,77)	0,650	-	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)	<u>ITT-Non-ICS-Population (RR):</u> 2,15 (0,82; 5,64)	0,149	-	-
	<u>ITTG-Non-ICS-Population (RR):</u> NBB	0,115	-	-
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	<u>ITT-Non-ICS-Population (RR):</u> 1,50 (0,48; 4,68)	0,566	-	-
	<u>ITTG-Non-ICS-Population (RR):</u> 2,00 (0,19; 21,16)	1,000	-	-
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse				
Kardiovaskuläre Ereignisse	<u>ITT-Non-ICS-Population (RR):</u> 1,07 (0,27; 4,25)	1,000	-	-
	<u>ITTG-Non-ICS-Population (RR):</u> NBB	1,000	-	-
Herzrhythmusstörungen	<u>ITT-Non-ICS-Population (RR):</u> 1,61 (0,27; 9,57)	0,676	-	-
	<u>ITTG-Non-ICS-Population (RR):</u> NBB	NBB	-	-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer ¹ (95% Konfidenzintervall)	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens	Aussage-sicherheit
Herzinsuffizienz	<u>ITT-Non-ICS-Population (RR):</u> NBB	NBB	-	-
	<u>ITTG-Non-ICS-Population (RR):</u> NBB	1,000	-	-
Ischämische Herzerkrankung	<u>ITT-Non-ICS-Population (RR):</u> 1,07 (0,07; 17,09)	1,000	-	-
	<u>ITTG-Non-ICS-Population (RR):</u> NBB	NBB	-	-
Blutungen im Zentralnervensystem und zerebrovaskuläre Erkrankungen	<u>ITT-Non-ICS-Population (RR):</u> NBB	1,000	-	-
	<u>ITTG-Non-ICS-Population (RR):</u> NBB	NBB	-	-
Pneumonie	<u>ITT-Non-ICS-Population (RR):</u> 1,07 (0,07; 17,09)	1,000	-	-
	<u>ITTG-Non-ICS-Population (RR):</u> NBB	1,000	-	-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer ¹ (95% Konfidenzintervall)	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens	Aussage-sicherheit
Infektion der unteren Atemwege (ohne Pneumonie)	<u>ITT-Non-ICS-Population (RR):</u> 2,15 (0,20; 23,56)	0,611	-	-
	<u>ITTG-Non-ICS-Population (RR):</u> NBB	0,494	-	-

¹ RR=Relatives Risiko (bei den Endpunkten zu Exazerbationen, unerwünschten Ereignissen zeigen Werte <1 einen Vorteil von Incruse[®] an; bei den Endpunkten zu TDI Respondern und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen Werte >1 einen Vorteil von Incruse[®] an), MD=Mittelwertsdifferenz (beim Endpunkt „Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) zeigen Werte <0 einen Vorteil von Incruse[®] an, während beim Endpunkt „Studientage ohne Notfallmedikation“ Werte >0 einen Vorteil von Incruse[®] anzeigen, OR=Odds Ratio (Werte >1 zeigen einen Vorteil von Incruse[®] an)

NBB=nicht berechenbar, NE=nicht erhoben

Forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde (FEV₁)

Das FEV₁, gemessen nach 12-wöchiger Studiendauer, wurde als primärer Wirksamkeitsendpunkt der Vergleichsstudie zwischen Umeclidinium und Tiotropium in der Per-Protokoll-Population bestimmt; allerdings wird dieser Endpunkt für sich genommen vom G-BA nicht als patientenrelevant anerkannt. Für das FEV₁ war die Verbesserung unter UMEC ausgeprägter als die unter Tiotropium, mit einer mittleren Veränderung zu Baseline von 154 ml (UMEC) im Vergleich zu 95 ml (Tiotropium). Der Unterschied zwischen den mittleren Veränderungen betrug 59 ml (95% KI: 29; 88). Die untere Grenze des 95% Konfidenzintervalls (29 ml) war größer als die präspezifizierte Nicht-Unterlegenheitsgrenze von -50 ml und lag oberhalb von 0 ml. Somit konnte eine statistisch signifikante Überlegenheit von UMEC zu Tiotropium (p<0,001) für den primären Endpunkt der Vergleichsstudie gezeigt werden. Auch in der ITT-Population konnte mit einem Unterschied von 53 ml (95% KI: 25, 81) eine statistisch signifikante Überlegenheit von UMEC im Vergleich zu Tiotropium gezeigt werden.

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	<p>Erwachsene Patienten der COPD-Stufe II ($50\% \leq FEV_1 < 80\%$ Soll)</p> <p>Erwachsene Patienten der COPD-Stufe III ($30\% \leq FEV_1 < 50\%$ Soll) und <2 Exazerbationen im Jahr vor Studieneinschluss</p> <p>Erwachsene Patienten der COPD-Stufe IV ($FEV_1 < 30\%$ Soll oder respiratorische Insuffizienz) und <2 Exazerbationen im Jahr vor Studieneinschluss</p>	Ja
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Angabe „ja“ oder „nein“.</p>		

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)

In der vorgelegten randomisierten kontrollierten Studie der Evidenzstufe 1b) war beim primären Endpunkt, der Verbesserung der Forcierten Einsekundenkapazität (FEV_1 Talspiegel) nach 12 Behandlungswochen, Incruse[®] gegenüber Tiotropium statistisch signifikant überlegen; allerdings wird dieser Endpunkt für sich genommen vom G-BA nicht als patientenrelevant anerkannt. Weiterhin zeigte sich, dass Incruse[®] gegenüber Tiotropium statistisch signifikant überlegen ist in Bezug auf den patientenrelevanten Endpunkt CAT Responder. Die 24-Wochen-Daten der deutschen Patienten bestätigten die Ergebnisse der 12-Wochen Daten aller Patienten.

Daraus wird ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tiotropium abgeleitet. Dieser Zusatznutzen liegt vor bei Patienten mit COPD der Stufen II, sowie bei Patienten mit COPD der Stufen III und IV mit höchstens einer Exazerbation im Vorjahr.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für Patienten mit COPD der Stufe III-IV mit ≥ 2 Exazerbationen im Vorjahr ist der Zusatznutzen nicht beurteilbar, da hierfür nur in sehr begrenztem Umfang Studiendaten erhoben wurden.

Für Patienten mit COPD der Stufe I wurde keine Nutzenbewertung durchgeführt. Vom G-BA wurde für diese Patientengruppe keine zweckmäßige Vergleichstherapie vorgegeben.

Tabelle 1-10: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten der COPD-Stufe II (50% $\leq$ FEV ₁ < 80% Soll):	Geringer Zusatznutzen
Erwachsene Patienten der COPD-Stufe III (30% $\leq$ FEV ₁ < 50% Soll) und < 2 Exazerbationen im Jahr vor Studieneinschluss	Geringer Zusatznutzen
Erwachsene Patienten der COPD-Stufe IV (FEV ₁ < 30% Soll oder respiratorische Insuffizienz) und < 2 Exazerbationen im Jahr vor Studieneinschluss	

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)

Incruse[®] ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt. Ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen umfasst Patientengruppen mit COPD der Stufen II bis IV.

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)

Die Ziele der COPD-Therapie bestehen u.a. in der Verminderung der Krankheitsprogression, Symptomlinderung, Steigerung der körperlichen Belastbarkeit, und Verbesserung der Lebensqualität. Mit derzeit üblichen Standardtherapien werden diese Ziele bei Patienten mit mittelgradiger bis sehr schwerer COPD-Symptomatik nur unzulänglich erreicht. Incruse[®] verringert die COPD-Symptomatik und verbessert die Bewältigung des Alltags. Zur effektiven Behandlung der COPD ist die regelmäßige korrekte Einnahme der Medikation unerlässlich, was durch einen einmal täglich anzuwendenden leicht zu bedienenden Inhalator begünstigt wird.

Über die zum Einsatz kommende Substanz hinaus spielt im Alltag für die Patienten bei inhalativ verabreichten Bronchodilatoren jedoch auch der eingesetzte Inhalator eine wichtige Rolle, ebenso wie die Frage, ob eine einmal tägliche Inhalation ausreicht oder ob mehrfach täglich inhaliert werden muss. Die Inhalationstechnik muss mit dem Patienten eingeübt und im Therapieverlauf überprüft werden. Hierbei ist ein Inhalator mit einer einfachen Bedienung und dementsprechend nur wenigen Fehlermöglichkeiten zu bevorzugen, da Anwendungsfehler von Seiten des Patienten die pharmakologische Therapie beeinträchtigen können. Hier gibt es zum Teil deutliche Unterschiede zwischen den einzelnen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Inhalatoren. Aufgrund seiner 24 Stunden anhaltenden Wirksamkeit erfordert Incruse® nur eine einmal tägliche Inhalation mit Hilfe des Ellipta® Inhalators, der sich durch eine sehr einfache und intuitive Bedienung auszeichnet, und erleichtert hierdurch den Patienten mit COPD die erforderliche inhalative Dauertherapie.

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	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II – IV)	Untere Grenze: 2.348.573 Mittelwert: 2.645.286 Obere Grenze: 2.941.999
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	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II – IV)	<p>Erwachsene Patienten ab COPD-Stufe II und <2 Exazerbationen im Vorjahr</p> <ul style="list-style-type: none"> • Davon erwachsene Patienten mit COPD-Stufe II • Davon erwachsene Patienten mit COPD-Stufe III und <2 Exazerbationen im Vorjahr • Davon erwachsene Patienten mit COPD-Stufe IV und <2 Exazerbationen im Vorjahr 	gering	<p>Untere Grenze: 2.166.117 Mittelwert: 2.440.544 Obere Grenze: 2.714.971</p> <p>Untere Grenze: 2.024.632 Mittelwert: 2.282.211 Obere Grenze: 2.539.789</p> <p>Untere Grenze: 128.586 Mittelwert: 144.945 Obere Grenze: 161.304</p> <p>Untere Grenze: 12.900 Mittelwert: 13.389 Obere Grenze: 13.879</p>
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		
A	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II – IV)	574,92	Untergrenze 1.350.241.589 Obergrenze 1.691.414.065
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
Untergrenze 1.350.241.589
Obergrenze 1.691.414.065

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			
A	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II – IV)	Erwachsene Patienten ab COPD-Stufe II und <2 Exazerbationen im Vorjahr	574,92	Untergrenze 1.350.241.589 Obergrenze 1.691.414.065
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
Untergrenze 1.350.241.589
Obergrenze 1.691.414.065

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)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD)	SPIRIVA [®] 18 mcg (Tiotropium)	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II – IV)	659,32	Untergrenze 1.548.461.150 ^c Obergrenze 1.939.718.781 ^c
		Formoterol	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II – IV)	318,20	Untergrenze 747.315.929 Obergrenze 936.144.082
		Salmeterol	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II – IV)	422,31	Untergrenze 991.825.864 Obergrenze 1.242.435.598
		SPIRIVA [®] + Formoterol (freie Kombination)	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II – IV)	977,52	Untergrenze 2.295.777.079 ^c Obergrenze 2.875.862.862 ^c
		SPIRIVA [®] + Salmeterol (freie Kombination)	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II – IV)	1081,63	Untergrenze 2.540.287.014 ^c Obergrenze 3.182.154.378 ^c

^a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

^b: Bei der Ermittlung der Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro wird die in Abschnitt 3.2 hergeleitete oberen und unteren Schätzung zur Anzahl der GKV-versicherten COPD-Patienten in den GOLD-Schweregrad II bis IV als Grundlage herangezogen. Die Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels nach Fachinformation unter zusätzlicher Berücksichtigung der Behandlungsempfehlungen der Nationalen Versorgungsleitlinie COPD (GOLD-Schweregrad II bis IV) wurde zwischen 2.348.573 und 2.941.999 GKV-versicherten COPD-Patienten angegeben.

^c: Entsprechend der Angaben in Anlage XII zur Nutzenbewertung des Wirkstoffs Acclidinium und der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Umeclidinium/Vilanterol unter dem Abschnitt Therapiekosten wird die einmal jährliche Verordnung einer Kombinationspackung mit 30 Einzeldosen und einem Inhalator bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie SPIRIVA[®] berücksichtigt.

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)

Incruse[®] ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt und stellt somit eine Dauertherapie dar. Die empfohlene Dosis ist eine Inhalation mit Umeclidinium (55 Mikrogramm entsprechend 65 Mikrogramm Umeclidiniumbromid) einmal täglich. Die Verabreichung soll einmal täglich jeden Tag zur gleichen Tageszeit angewendet werden, um die Bronchodilatation aufrechtzuerhalten.

Voraussetzung für eine fachgerechte Anwendung des Arzneimittels ist die Beachtung der zugelassenen Indikation, der Gegenanzeigen, Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen, Informationen zu Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen, Informationen zur Überdosierung sowie der besonderen Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung, Beseitigung und sonstiger Hinweise zur Handhabung. Alle Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind in diesen Abschnitten der Fach- und Gebrauchsinformation von Incruse[®] beschrieben.

Aus der Fach- und Gebrauchsinformation ergeben sich für Umeclidinium keine besonderen Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen sowie des Weiteren medizinischen Personals und die Infrastruktur. Darüber hinaus ergeben sich keine besonderen Anforderungen für die qualitätsgesicherte Anwendung in Bezug auf kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen.

Zu den Bedingungen für das Inverkehrbringen legt der Anhang II B (Bedingungen oder Einschränkungen für die Angabe und den Gebrauch) der Produktinformation fest, dass Incruse[®] der Verschreibungspflicht unterliegt. Der Anhang II C (Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) der Produktinformation beschreibt den Rhythmus zur Vorlage der regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichte für Incruse[®].

Im Anhang II D (Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels) der Produktinformation ist neben den Routine-Angaben zur Einreichung des Risikomanagement-Plans die Verpflichtung zur Durchführung einer Post-Authorisation Safety Study (PASS) beschrieben. Es sind keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung im Anhang II D vorgesehen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung umfassen die Aufnahme von Informationen in verschiedene Abschnitte in den Produktinformationstexten, um Ärzte, medizinisches Fachpersonal und Patienten adäquat zu informieren. Unter Abschnitt 3.4.4. werden die einzelnen identifizierten Risiken aufgeführt und angegeben, wie sie in der Fachinformation für Incruse[®] und entsprechend in der Gebrauchsinformation umgesetzt sind. Die Routinemaßnahmen zur Risikominimierung werden im Risikomanagement-Plan als ausreichend erachtet, um wichtige potentielle Risiken und Risiken durch fehlende Informationen adäquat zu adressieren. Es sind keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung vorgesehen.

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.