

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

*Aclidiniumbromid (Eklira[®] Genuair[®] 322 Mikrogramm
Pulver zur Inhalation /
Bretaris[®] Genuair[®] 322 Mikrogramm Pulver zur
Inhalation)*

Almirall Hermal GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	5
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	16
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	19
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	21

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	5
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	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	19
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)	19
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)	20
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AUC	Area Under the Curve (Fläche unter der Kurve)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
DUS	Drug Utilisation Study
FEV ₁	Forced Expiratory Volume (Forciertes expiratorisches Ein-Sekunden-Volumen)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ICS	Inhalative Corticosteroide
LABA	Long-acting beta2 agonist (langwirksame Beta-2-Sympathomimetika)
LAMA	Long-acting muscarinic antagonists (langwirksame Anticholinergika)
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
PASS	Post Authorisation Safety Study
RCT	Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studien)
SGRQ	St. George's Respiratory Questionnaire
TDI	Transition Dyspnea Index
VerfO	Verfahrensordnung

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.

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden, solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. In diesem Fall sind keine Angaben in Abschnitt 1.5 notwendig. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, sind in Abschnitt 1.6 vorzulegen.

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.

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:	Almirall Hermal GmbH
Anschrift:	Scholtzstraße 3, 21465 Reinbek

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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


Name:	Dr. Silvia Sickold
Position:	Head of Market Access
Adresse:	Almirall Hermal GmbH Scholtzstraße 3, 21465 Reinbek
Telefon:	040-72704-250
Fax:	040-72704-226
E-Mail:	silvia.sickold@almirall.com
Unterschrift:	

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Almirall, S.A.
Anschrift:	Ronda General Mitre, 151 ES-08022 Barcelona Spanien

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 Markennamen 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
Markenname:	Eklira [®] Genuair [®] 322 Mikrogramm Pulver zur Inhalation / Bretaris [®] Genuair [®] 322 Mikrogramm Pulver zur Inhalation ¹
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)

Acclidiniumbromid zählt zur Gruppe der langwirksamen Anticholinergika (Long-acting muscarinic antagonists = LAMAs). LAMAs inhibieren kompetitiv und reversibel die Bindung von Acetylcholin an Muskarinrezeptoren. Dies sind G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, die auf natürlichem Weg durch Acetylcholin erregt werden. Die dadurch induzierte Signalkaskade führt zur Kontraktion der Atemwegsmuskulatur und zur Schleimsekretion. Die Folge sind die typischen Symptome der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) - Husten, Atemnot und Auswurf.

Von den ebenfalls zur Dauertherapie eingesetzten langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika (LABAs) unterscheidet sich Acclidiniumbromid grundlegend in seinem Wirkmechanismus: Während LABAs als Sympathomimetika den Sympathikus stimulieren, dämpfen LAMAs als Parasympatholytika den Parasympathikus.

Einen vergleichbaren Wirkmechanismus wie Acclidiniumbromid hat das bereits auf dem Markt befindliche LAMA Tiotropiumbromid. Acclidiniumbromid besitzt gegenüber Tiotropiumbromid jedoch eine 2,6-mal höhere Assoziationsrate am Zielrezeptor, was zu

¹ Acclidiniumbromid wird in Deutschland unter dem Markennamen „Eklira[®] Genuair[®] 322 µg Pulver zur Inhalation“ durch den pharmazeutischen Hersteller Almirall Hermal GmbH vertrieben. Zusätzlich wird Acclidiniumbromid unter dem Markennamen „Bretaris[®] Genuair[®] 322 µg Pulver zur Inhalation“ vom Mitvertreiber Berlin-Chemie AG erhältlich sein.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

einem schnelleren Wirkeintritt führt. Die etwas raschere Dissoziation vom Rezeptor wird durch die zweimal tägliche Inhalation ausgeglichen.

Systemische anticholinerge Nebenwirkungen werden durch den schnelleren Abbau von Acclidiniumbromid im Blutplasma reduziert

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
<p>„Eklira Genuair wird als bronchodilatatorische Dauertherapie bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angewendet, um deren Symptome zu lindern.“</p> <p>„Bretaris Genuair wird als bronchodilatatorische Dauertherapie bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angewendet, um deren Symptome zu lindern.“</p>	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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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	Dauertherapie bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) bei Erwachsenen	Tiotropiumbromid

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)

Der G-BA bestimmte im Beratungsgespräch am 24.05.2012 für das vorliegende Anwendungsgebiet die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie:

„Das Stufenschema der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) COPD, Version 1.9, Januar 2012 ist zu berücksichtigen.

- Ab Stufe II langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol, Salmeterol) und/oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropiumbromid)
- Ab Stufe III/IV mit mehr als zwei Exazerbationen pro Jahr sollten zusätzlich inhalative Corticosteroide eingesetzt werden.“

Aufgrund der größten therapeutisch-pharmakologischen Vergleichbarkeit (vgl. Ausführungen in Modul 2) und der größeren Bedeutung im Versorgungsalltag wird als Vergleichstherapie für Patienten der Stufe II und Stufe III/IV mit bis zu zwei Exazerbationen pro Jahr Tiotropiumbromid, für Patienten der Stufe III/IV mit mehr als zwei Exazerbationen pro Jahr Tiotropiumbromid und ICS festgelegt.

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)

Morbidität

- Die COPD-Hauptsymptome Husten, Auswurf und Atemnot konnten am Tag, in der Nacht und am Morgen ausgehend von der Baselineerhebung in den beiden direkten Vergleichsstudien (M/34273/23 und M/34273/39) gegenüber Tiotropiumbromid numerisch überlegen verringert werden. Die Einschränkung der körperlichen Aktivität durch COPD-Symptome wurde bei Acridiniumbromid-Patienten zudem signifikant (Gruppendifferenz = -0,10; KI [-0,19; -0,01]; p=0,04) seltener als bei Tiotropiumbromid-Patienten beobachtet.
- Die über den Endpunkt FEV₁ AUC (Fläche unter der Kurve des forcierten expiratorischen Ein-Sekunden-Volumens) analysierte Entwicklung der Lungenfunktion im Tagesverlauf ist unter Acridiniumbromid in der zweiten Tageshälfte gegenüber Tiotropiumbromid signifikant (M/34273/23) bzw. numerisch (M/34273/39) überlegen. Numerisch bessere Trough-FEV₁-Werte zeigen die nachhaltige Verbesserung der Lungenfunktion. Die numerisch größeren maximalen Peak-FEV₁-Werte gegenüber Tiotropiumbromid demonstrieren die Wirkung der Acridiniumbromid-Behandlung ab dem ersten Tag. Die Auswertung der Trough- und Peak-FEV₁-Werte im indirekten Vergleich ergab eine Gleichwertigkeit der Acridiniumbromid- und Tiotropiumbromid-Behandlung.
- Die mittels des Transition Dyspnea Index (TDI) ermittelte Dyspnoe, die Exazerbationsrate sowie die dadurch bedingten Hospitalisierungen konnten über den Studienzeitraum im Vergleich zu Placebo verringert werden. Der indirekte Vergleich ergab diesbezüglich eine Gleichwertigkeit der Acridiniumbromid- und Tiotropiumbromid-Behandlung. Die Gleichwertigkeit stand bei der Hospitalisierungsrate an der Grenze zur signifikanten Überlegenheit zugunsten von Acridiniumbromid (oberer Grenzwert des 95 %-Konfidenzintervalls betrug eins).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Die mittels des St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) über den Studienzeitraum ermittelte Verbesserung der Lebensqualität unter Acclidiniumbromid ist gegenüber Placebo signifikant. Im Vergleich zu Tiotropiumbromid wird Acclidiniumbromid als mindestens gleichwertig eingestuft.
- Die Behandlungszufriedenheit mit dem Genuair[®]-Inhalator ist signifikant höher als die mit dem HandiHaler[®] - 80% der Patienten der Studie M/34273/39 bevorzugen den Genuair[®]-Inhalator, u.a. aufgrund der einfachen Handhabung und des Feedbacksystems.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

- Das Nebenwirkungsprofil von Acclidiniumbromid unterscheidet sich sowohl im direkten als auch im indirekten Vergleich nicht von dem von Tiotropiumbromid. Die bei Acclidiniumbromid nicht erforderlichen Dosisanpassungen oder Vorsichtsmaßnahmen bei Patienten mit mittlerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung stellen gegenüber Tiotropiumbromid einen bedeutenden Vorteil dar.

Mortalität

- Die Analyse der COPD-bedingten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität sowie die COPD-assoziierte Letalität und Gesamtmortalität im direkten und indirekten Vergleich lassen auf ein vergleichbares Sicherheitsprofil von Acclidiniumbromid und Tiotropiumbromid schließen.

Geben Sie in Tabelle 1-8 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)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Dauertherapie bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) bei Erwachsenen	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)

Anhand der im Dossier analysierten patientenrelevanten Endpunkte lassen sich die Linderung von COPD-Symptomen, die Verringerung der Anzahl von Exazerbationen und Hospitalisierungen, eine bedeutende Verbesserung der Lebensqualität sowie, auch als notwendige Grundbedingung der übrigen Wirkungen, eine große Behandlungssicherheit und -zufriedenheit mit dem Genuair[®]-Inhalator nachweisen.

Nach §5 (7) Nr. 2 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung wurde gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine moderate und nicht nur eine geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens erreicht. Dies betrifft vor allem die Verringerung nicht schwerwiegender Symptome. Die numerische bis signifikante Überlegenheit von Aclidiniumbromid im direkten Vergleich wird durch den indirekten Vergleich gestützt. Die Ergebnisse wurden anhand folgender Endpunkte gezeigt:

Morbidität (COPD-Symptome)

- Verringerung der drei Hauptsymptome (Husten, Auswurf, Atemnot) – auch in der Nacht und am Morgen
- Konstante, effektive und nachhaltige Verbesserung der Lungenfunktion
- Vermeidung von Exazerbationen und durch sie bedingte Hospitalisierungen

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Verbesserung der Lebensqualität hinsichtlich der Symptomatik und Aktivität
- Erreichen einer größeren Behandlungszufriedenheit durch das sichere und anwenderfreundliche Inhalationssystem

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

- gleichwertiges Nebenwirkungsprofil

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Dosisanpassungen oder das Ergreifen von Vorsichtsmaßnahmen bei Patienten mit mittlerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung ist nicht erforderlich

Mortalität

- Gleichwertiges kardiovaskuläres Sicherheitsprofil und COPD-assoziierte Letalität und Gesamtmortalität

In dem vorgelegten Dossier wird der Zusatznutzen belegt und aufgrund der gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erzielten moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapielevanten Nutzens als „gering“ im Sinne der Verfahrensordnung (VerfO) eingestuft. Die im Dossier als Resultat der systematischen Übersicht dargelegten Nachweise zum Zusatznutzen von Acclidiniumbromid berücksichtigen Ergebnisse von zwei RCTs mit direktem Vergleich und 24 RCTs für den indirekten Vergleich und entsprechen so den Anforderungen des Evidenzlevels der Stufe 1.

Für die systematische Identifizierung der dem Dossier zugrunde liegenden Ergebnisse wurden öffentlich zugängliche Quellen zu klinischen Studien, Berichte zu klinischen Studien und Literaturdatenbanken, sowie die beim pharmazeutischen Hersteller verfügbaren Informationen zu relevanten klinischen Studien voll umfänglich berücksichtigt. Insofern liegt Ergebnisvollständigkeit vor.

Aufgrund der Ergebnisvollständigkeit der dargestellten Endpunkte kann der dargestellte Zusatznutzen von Acclidiniumbromid mit großer Sicherheit als faktisch angesehen werden. Im direkten Vergleich (2 Studien) kann der Zusatznutzen von Acclidiniumbromid gegenüber Tiotropiumbromid gezeigt werden. Dies entspricht der Aussagewahrscheinlichkeit eines Beleges. Der indirekte Vergleich mit insgesamt 24 Studien stützt die Ergebnisse des direkten Vergleichs. Die Analyse zeigt nicht nur eine Nichtunterlegenheit für Acclidiniumbromid, sondern deutet mindestens auf eine Gleichwertigkeit der beiden Wirkstoffe hin. In einigen Endpunkten - insbesondere bei längerer Studiendauer von 24 Wochen - ist eine numerisch positive Tendenz für Acclidiniumbromid erkennbar.

Der Zusatznutzen von Acclidiniumbromid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie kann im Dossier für die Behandlung aller Patienten der Zielpopulation (COPD-Stufe II-IV) nachgewiesen werden. Die Ergebnisse der durchgeführten Subgruppenanalyse haben keinen Einfluss auf die Nutzenbewertung. Durch die moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens wird ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erreicht, der im Sinne der VerfO als „gering“ eingestuft wird.

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) oder 4.4.4 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens) 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 langwirksamen Bronchodilatators Aclidiniumbromid umfasst das Anwendungsgebiet ohne Einschränkung alle Stufen der COPD (I–IV): „[...] bronchodilatatorische Dauertherapie bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) [...].“

Der G-BA erachtete im Beratungsgespräch am 24.05.2012 aufgrund der Therapieempfehlung der NVL nur die COPD-Stufen II–IV als versorgungsrelevantes Anwendungsgebiet für Aclidiniumbromid: Laut der Therapieempfehlung der NVL sollten langwirksame Bronchodilatoren nur bei COPD ab Stufe II dauerhaft eingesetzt werden, in Stufe I bei Bedarf lediglich kurzwirksame Bronchodilatoren. Da es sich bei Behandlung mit Aclidiniumbromid um eine Dauertherapie mit einem langwirksamen Bronchodilatator handelt, lautet die Zielpopulation also: Erwachsene mit COPD der Stufen II–IV.

Aufgrund des alterungsbedingten Leistungsabfalls der Lunge im dritten oder vierten Lebensjahrzehnt wird die COPD in den meisten Fällen bei über 40-Jährigen diagnostiziert. Durch die weitere natürliche Degeneration der Lunge und die Zunahme des COPD-Schweregrades im Alter ist ein Großteil der Patienten mit entsprechendem therapeutischen Bedarf über 60 Jahre alt. Bei der Zielpopulation handelt es sich demnach vorrangig um COPD-Patienten über 60 Jahre.

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Während die Wirkung anderer Bronchodilatoren im Allgemeinen über den Tagesverlauf abnimmt, kann die Wirkung von Acclidiniumbromid durch die zweimalige Gabe pro Tag über 24 Stunden konstant gehalten werden. So können die Schwankungen im Tagesverlauf kompensiert und die COPD-Symptomatik tagsüber, nachts und morgens verbessert werden. Des Weiteren führt der schnelle Wirkeintritt zu einer rasch einsetzenden Symptomlinderung. Beides ermöglicht, dass das verbesserte Befinden des Patienten dauerhaft aufrecht gehalten werden kann.

Ein weiteres Problem stellen häufige Anwendungsfehler bei der Inhalation dar, die zu einer inadäquaten Wirkstoffabgabe führen. In RCTs hat dies keinen Einfluss auf die Ergebnisse, da Anwendungsfehler durch die enge Betreuung nahezu ausgeschlossen sind. Umso wichtiger ist die Sicherstellung der korrekten Anwendung in der Versorgungsrealität. Dies ist besonders bei älteren Patienten mit geringeren feinmotorischen Fähigkeiten und verminderter Sehfähigkeit relevant. Bei dem von den Patienten bevorzugten Genuair[®]-Inhalator ist eine sichere und erfolgreiche Anwendung gewährleistet. In Hinblick auf die für den Therapieerfolg grundlegenden Faktoren Handhabung, korrekte Inhalation und Depositionsrates ist der Genuair[®]-Inhalator den anderen Systemen deutlich überlegen. Durch die problemfreie Anwendung kann eine langfristige Therapie zukünftige Risiken (wie Komplikationen oder Exazerbationen) vermeiden – wenn auch der Verlauf der COPD wie bei jedem anderen Medikament lediglich verzögert werden kann, da die Lunge irreversibel geschädigt ist.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 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 3.2.3)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Dauertherapie bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) bei Erwachsenen	2.409.125– 2.842.548

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Zielpopulation nach NVL.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3 bzw. Abschnitt 4.4.4 [für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, siehe Erläuterungen in Kapitel 1])

Tabelle 1-10: 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 ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Dauertherapie bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD)	Erwachsene mit COPD-Stufe II-IV	gering	2.409.125– 2.842.548
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				
b: Zielpopulation nach NVL.				

Die Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, sind Erwachsene mit COPD-Stufe II-IV. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird im Sinne der Verfo als „gering“ eingestuft.

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 1-11 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 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten ^b GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Dauertherapie bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) bei Erwachsenen	557,44	1.342.942.640- 1.584.549.957

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
 b: Die Spanne ergibt sich aus der ebenfalls als Spanne angegebenen Größe der Zielpopulation.

Geben Sie in Tabelle 1-12 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 1-11.

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
1.342.942.640- 1.584.549.957

Geben Sie in Tabelle 1-13 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 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten ^b GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Dauertherapie bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD)	Erwachsene mit COPD-Stufe II-IV	557,44	1.342.942.640-1.584.549.957

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Die Spanne ergibt sich aus der ebenfalls als Spanne angegebenen Größe der Zielpopulation.

Geben Sie in Tabelle 1-14 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 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
1.342.942.640-1.584.549.957

Geben Sie in Tabelle 1-15 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 1-15: 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
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Dauertherapie bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD)	Tiotropiumbromid (Spiriva [®] 18 Mikrogramm)	Erwachsene mit COPD-Stufe II-IV	609,64	1.468.698.965-1.732.930.963
		Tiotropiumbromid (Spiriva [®] Respimat [®])		691,27	1.665.355.839-1.964.968.156
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					

Die Verwendung von Acclidiniumbromid anstelle von Tiotropiumbromid würde für die GKV Jahrestherapiekosteneinsparungen je Patient von 50-130 € und für die Zielpopulation von rund 150 bis 380 Millionen € im Jahr bedeuten.

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)

Gemäß der Fach- und Gebrauchsinformation ergeben sich folgende Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung:

Eklira[®] Genuair[®]/ Bretaris[®] Genuair[®] wird als bronchodilatatorische Dauertherapie bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angewendet, um deren Symptome zu lindern. Die empfohlene Dosis ist eine Inhalation von 322 µg Acclidinium zweimal täglich.

Voraussetzung für eine fachgerechte Anwendung ist die Beachtung der zugelassenen Indikation, der Gegenanzeigen, der Warnhinweise, der Vorsichtsmaßnahmen, der Nebenwirkungen und der Wechselwirkungen gemäß Fach- und Gebrauchsinformation von Eklira[®] Genuair[®]/ Bretaris[®] Genuair[®]. Zudem sollte der Patient mit der Bedienung des

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Genuair[®]-Inhalators vertraut sein, um eine korrekte und zuverlässige Applikation des Arzneimittels zu gewährleisten.

Für Eklira[®] Genuair[®]/ Bretaris[®] Genuair[®] existiert kein Anhang IV des European Public Assessment Report (EPAR). Dementsprechend können daraus keine Anforderungen entnommen werden.

Im Risk-Management-Plan werden keine Risiken identifiziert, sondern ausschließlich mögliche Risiken und fehlende Informationen betrachtet. Die vorgeschlagenen Risikominimierungsmaßnahmen betreffen ausschließlich Angaben in der Fachinformation und wurden vollständig umgesetzt. Als Pharmakovigilanz-Aktivitäten gemäß Risk-Management-Plan sind neben der Routine-Pharmakovigilanz eine Post Authorisation Safety Study (PASS) und eine Drug Utilisation Study (DUS) geplant.

Gegenwärtig sind keine von der Fachinformation, der Gebrauchsinformation oder dem EPAR abweichenden weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Eklira[®] Genuair[®]/ Bretaris[®] Genuair[®] bekannt..

Für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung.