

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Indacaterol/Glycopyrronium
(*Ultibro® Breezhaler®/ Xoterna® Breezhaler®*)
Novartis Pharma GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 04.11.2013

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
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.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	20
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	23
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	26

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	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-8: Ergebnisse für patientenrelevante Endpunkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zusammenfassung der Ergebnisse.....	14
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-10: Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der untersuchten Endpunkte	19
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	23
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	23
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	24
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25

Abbildungsverzeichnis

Seite

No table of figures entries found.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AUC	Fläche unter der Kurve [area under the curve]
CAT	COPD Assessment Test
COPD	Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung [chronic obstructive pulmonary disease]
FAS	Full Analysis Set
FEV ₁	Exspiratorische Einsekundenkapazität [Forced Expiratory Volume in 1 Second]
FVC	Forcierte Vitalkapazität [Forced Vital Capacity]
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
HR	Hazard Ratio
ICS	Inhalative Kortikosteroide [inhaled corticosteroids]
KI	Konfidenzintervall
LABA	Langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum [long-acting beta-2-agonist]
LAMA	Langwirksamer Muskarinrezeptorantagonist [long-acting muscarinic receptor antagonist]
MCID	Minimaler klinisch relevanter Unterschied [minimal clinically important difference]
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
OR	Odds Ratio
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
QVA / QVA149	Indacaterol und Glycopyrroniumbromid [Ultibro® Breezhaler®]
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie [Randomized Controlled Trial]
SAF	Safety Set
SE	Standardfehler [standard error]
SGRQ-C	St. George's Respiratory Questionnaire (Kurzform)
TDI	Dyspnoe-Veränderungsindex [Transition Dyspnea Index]

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.

Innerhalb des Dossiers werden zur Bezeichnung der untersuchten Therapie die Begriffe Ultibro®, Ultibro® Breezhaler®, QVA und QVA149 synonym verwendet.

Ultibro® Breezhaler® ist ein Kombinationspräparat aus Indacaterol 110 µg und Glycopyrronium 50 µg; die abgegebene Dosis, d. h. die Dosis, die aus dem Mundstück des Inhalators abgegeben wird, beträgt 85 µg bzw. 43 µg. Es ist für die 1x tgl. Applikation vorgesehen.

Alle Aussagen/Ergebnisse beziehen sich gleichermaßen auch auf die Dublette Xoterna® Breezhaler®.

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:	Novartis Pharma GmbH
Anschrift:	Roonstraße 25 90429 Nürnberg

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

Name:	Dr. Timo Wasmuth	Dr. Sven Klebs
Position:	Head Health Economics and Outcomes Research	Senior Manager Health Economics and Outcomes Research
Adresse:	Roonstraße 25 90429 Nürnberg Deutschland	
Telefon:	+49 911 273-12498	
Fax:	+49 911 273-15498	
E-Mail:	timo.wasmuth@novartis.com	
Unterschrift:		

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Novartis Europharm Limited
Anschrift:	Wimblehurst Road Horsham West Sussex, RH12 5AB 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 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:	Indacaterol/Glycopyrronium
Markenname:	Ultibro® Breezhaler® Xoterna® Breezhaler®
ATC-Code:	R03AL04

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)

Mit Ultibro® Breezhaler® wird das Ziel einer persistierenden Maximal-Bronchodilatation durch einen dualen Wirkmechanismus erreicht: Indacaterol ist ein lang-wirkendes Beta-2-Sympathomimetikum (Stimulation bronchodilatatorisch wirkender Beta-2-Adrenozeptoren der Bronchien), Glycopyrronium ist ein selektiver Muskarin-M3-Rezeptorantagonist (Blockade bronchokonstriktorisch wirkender M3-Muskarinrezeptoren der glatten Muskulatur der Bronchien). Damit kommt es bei gleichzeitiger Anwendung von Indacaterol und Glycopyrronium – vereint im **Ultibro® Breezhaler®** – aufgrund der unterschiedlichen Wirkmechanismen zu einer Addition der bronchodilatatorischen Effekte. Als Folge der Wirkdauer wird die beim Menschen maximal mögliche Bronchodilatation kontinuierlich aufrechterhalten.

Langwirksame Kombinationspräparate müssen von den Patienten nur einmal täglich angewendet werden. Hierdurch wird die Therapietreue der Patienten – und dadurch auch der Therapieerfolg – maßgeblich verbessert. Einen zusätzlichen Vorteil stellt der kurze Wirkeintritt des Arzneimittels dar. Der Breezhaler® hat zudem unter allen verfügbaren Inhalationsgeräten den geringsten Atemzugswiderstand, was eine wesentliche Erleichterung in der Anwendung darstellt. Außerdem vereinfacht Ultibro® Breezhaler® das tägliche Therapieregime von Kombinationspräparaten (z. B. Tiotropium + Formoterol) wesentlich: 3 Inhalationen mit 2 Inhalationsgeräte vs. 1 Inhalation mit 1 Gerät.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die bisher auf dem deutschen Markt erhältlichen Fixkombinationspräparate beschränken sich auf Kombinationen aus LABA/ICS bzw. SAMA/SABA.

Zum Zeitpunkt der Zulassung von Ultibro® Breezhaler® gab es kein auf dem Markt verfügbares und für die Behandlung der COPD zugelassenes Arzneimittel mit einem dualen Wirkansatz, einer Wirkdauer, die eine nur einmal tägliche Anwendung ermöglicht, und einem Sicherheitsprofil, das mit einem Monopräparat vergleichbar ist.

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
Ultibro® Breezhaler® ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt.	19.09.2013	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	Erwachsene Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) (Stufe II – IV)	Kombinationstherapie aus Tiotropium + Formoterol (ggf. in Kombination mit einer bestehenden Therapie mit ICS ^b)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Eine bei Studienbeginn bestehende ICS-Therapie wurde unverändert fortgeführt		

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

Zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ haben zwei Beratungsgespräche mit dem G-BA stattgefunden:

In Anlehnung an die COPD-Schweregradeinteilung der deutschen Nationalen Versorgungsleitlinie COPD (NVL) wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie vom G-BA im November 2011 wie folgt festgelegt:

Die Behandlung der stabilen COPD der Schweregrade mittelgradig (Stufe II), schwer (Stufe III) und sehr schwer (Studie IV) erfolgt entsprechend den Empfehlungen der Nationalen Versorgungsleitlinie COPD (NVL). Für die medikamentöse Dauertherapie ab Stufe II werden langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol, Salmeterol) und/oder Tiotropium empfohlen. Bei COPD Stufe III/IV mit mehr als zwei Exazerbationen pro Jahr sollten zusätzlich inhalative Kortikosteroide eingesetzt werden.

Im Beratungsgespräch im Mai 2013 wurde die im November 2011 bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie als weiterhin gültig erklärt. Der G-BA führt des Weiteren aus, dass dies auch im Hinblick auf die aktuelle Evidenz im Anwendungsgebiet dem aktuellen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Kenntnisstand entspräche. Die COPD-Schweregradeinteilung entspricht ebenfalls der zuletzt publizierten Version der NVL.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie kommen somit die Monotherapie mit Tiotropium und die Kombinationstherapie aus Tiotropium + Formoterol infrage. Zum direkten Vergleich mit der Kombinationstherapie liegt die umfassendste Evidenz im deutschen Versorgungsalltag mit 934 behandelten Patienten vor. Zudem ist dies die einzige zweckmäßige Vergleichstherapie, die ebenso wie das zu bewertende Arzneimittel aus einer Kombination zweier langwirksamer Wirkstoffe (LABA + LAMA) besteht. Im Versorgungsalltag wird sich Ultibro® Breezhaler® mit einer vergleichbaren Kombinationstherapie messen müssen und nicht mit einer Monotherapie.

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)

Bei statistisch signifikant stärkerer Erhöhung der Einsekundenkapazität (FEV₁) war Ultibro® Breezhaler® der Kombinationstherapie aus Tiotropium + Formoterol in folgendem Endpunkt überlegen:

- **TDI Focal Score Responder-Rate:**
Mit dem Fragebogen TDI wird die Atemnot der Patienten gemessen. Die Atemnot ist ein Hauptsymptom der COPD und stellt für den Patienten eine große Belastung dar. Der Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung ihrer Atemnot (Zunahme der TDI-Gesamtsumme um ≥ 1 Punkt) unter Ultibro® Breezhaler® war **signifikant höher** als die Responder-Rate unter Tiotropium + Formoterol: 49,57 % vs. 42,44 %; OR: 1,33 (95 %-KI: [1,03; 1,73]); p = 0,032.

Ein statistischer Trend zur Überlegenheit von Ultibro® Breezhaler® gegenüber der Kombinationstherapie aus Tiotropium + Formoterol zeigte sich in folgenden Endpunkten:

- **TDI Focal Score Gesamtsumme:**
Hinsichtlich der TDI-Gesamtsumme fand sich eine stärkere Verbesserung der Atemnot bei den mit Ultibro® Breezhaler® behandelten Patienten im Vergleich zu den Patienten mit Kombinationstherapie aus Tiotropium + Formoterol: Veränderung zur Baseline: 1,13 vs. 0,75 Punkte; Differenz: 0,38 (95 %-KI: [-0,06; 0,82]); p = 0,087.
- **CAT-Responder-Rate:**
Mit dem Fragebogen CAT wird die Beeinträchtigung des Alltags der COPD-Patienten aufgrund ihrer Erkrankung gemessen.
Unter Ultibro® Breezhaler® erreichten mehr Patienten als unter der Kombinationstherapie aus Tiotropium + Formoterol das Kriterium einer klinisch relevanten Verbesserung (Reduktion im CAT um ≥ 2 Punkte): 40,72 % vs. 34,93 %; OR: 1,28 (95 %-KI: [0,98; 1,67]); p = 0,069.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In allen weiteren Endpunkten zur Wirksamkeit und Lebensqualität (CAT-Gesamtsumme, Anzahl und Ausmaß der Exazerbationen, SGRQ-C) war Ultibro® Breezhaler® der Kombinationstherapie aus Tiotropium + Formoterol numerisch überlegen (Tabelle 1-8 gibt einen Überblick über alle Ergebnisse).

Als Kriterium für die Responder-Analyse wurde jeweils der klinisch relevante Unterschied (MCID) angesetzt. Dieses Vorgehen entspricht den Methoden des IQWiG und wurde im Rahmen früherer Nutzenbewertungsverfahren akzeptiert.

Hinsichtlich der sicherheitsrelevanten Endpunkte (Unerwünschte Ereignisse, Krankenhausaufenthalte) sowie der Mortalität war kein Unterschied zwischen Ultibro® Breezhaler® und der Kombinationstherapie aus Tiotropium + Formoterol nachweisbar.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Ergebnisse für patientenrelevante Endpunkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zusammenfassung der Ergebnisse

Endpunkt – Studien	Behandlungsgruppen		Vergleich	p-Wert
	Ultibro® Breezhaler®	Tiotropium + Formoterol		
Anzahl Patienten (FAS/SAF)	476	458		
TDI				
TDI-Gesamtsumme			Differenz [95% KI]	
Veränderung zur Baseline (SE)	1,13 (0,18)	0,75 (0,18)	0,38 [-0,06; 0,82]	0,087
TDI-Responder			OR [95% KI]	
Patienten mit Ereignis (n/N' (%))	229/462 (49,57)	188/443 (42,44)	1,33 [1,03; 1,73]	0,032
CAT				
CAT-Gesamtsumme			Differenz [95% KI]	
Veränderung zur Baseline (SE)	-0,17 (0,29)	0,40 (0,29)	-0,57 [-1,27; 0,14]	0,116
CAT-Responder			OR [95% KI]	
Patienten mit Ereignis (n/N' (%))	193/474 (40,72)	160/458 (34,93)	1,28 [0,98; 1,67]	0,069
SGRQ-C				
SGRQ-C-Gesamtsumme			Differenz [95% KI]	
Veränderung zur Baseline (SE)	-2,95 (0,66)	-2,26 (0,67)	-0,69 [-2,31; 0,92]	0,399
SGRQ-C-Responder			OR [95% KI]	
Patienten mit Ereignis (n/N' (%))	208/452 (46,02)	183/441 (41,50)	1,20 [0,92; 1,57]	0,174
Exazerbationen				
Patienten mit Ereignis n(%)			OR [95% KI]	
Patienten mit mindestens einer moderaten Exazerbation	52 (10,92)	61 (13,32)	0,80 [0,54; 1,18]	0,263
Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation	10 (2,10)	11 (2,40)	0,87 [0,37; 2,08]	0,757
Patienten mit mindestens einer moderaten/schweren Exazerbation	62 (13,03)	70 (15,28)	0,83 [0,57; 1,20]	0,323
Zeit bis zum Auftreten (Cox-Regression) - n/N' (%)			HR [95% KI]	
Patienten mit moderaten/schweren Exazerbationen (Cox-Regr.)	62/476 (13,03)	70/458 (15,28)	0,83 [0,58; 1,21]	0,333
Mortalität / Unerwünschte Ereignisse / Krankenhausaufenthalte				
Patienten mit Ereignis n(%)			OR [95% KI]	
Todesfälle, gesamt	3 (0,63)	3 (0,66)	0,96 [0,19; 4,80]	0,962
Todesfälle, COPD-bedingt	0	0	--	--
Unerwünschten Ereignissen (inkl. COPD Exazerbationen)	241 (50,63)	226 (49,34)	1,05 [0,81; 1,36]	0,695
Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen	37 (7,77)	34 (7,42)	1,05 [0,65; 1,71]	0,840

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt – Studien	Behandlungsgruppen			p-Wert
	Ultibro® Breezhaler®	Tiotropium + Formoterol	Vergleich	
Studienabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse (inkl. COPD Exazerbationen)	36 (7,56)	28 (6,11)	1,26 [0,75; 2,10]	0,382
Krankenhausaufenthalte jedweder Ursache	32 (6,72)	32 (6,99)	0,96 [0,58; 1,60]	0,873
Spirometrie				
FEV₁ [ml] (Talspiegel)			Differenz [95% KI]	
Veränderung zur Baseline (SE)	165 (10,9)	97 (11,5)	68 [37; 100]	<0,001
FVC [ml] (Talspiegel)				
Veränderung zur Baseline (SE)	204 (17,0)	130 (19,9)	74 [24; 125]	0,004
SGRQ-C Gesamtsumme: eine Abnahme des Gesamtwertes (negative Veränderung) spiegelt eine Zunahme der Lebensqualität wider				
TDI Gesamtsumme: eine Zunahme des Gesamtwertes (positive Veränderung) spiegelt eine Abnahme der Dyspnoe wider				
CAT Gesamtsumme: eine Abnahme des Gesamtwertes (negative Veränderung) spiegelt eine Abnahme der COPD-bedingten Beeinträchtigung des Alltages der Patienten wider				

Die Subgruppenanalysen ergaben keinen Beleg für eine mögliche Modifikation des therapeutischen Effekts durch Alter, Geschlecht oder Krankheitsschwere der Patienten.

In der Gruppe der Patienten ohne ICS zeigte sich ein stärker ausgeprägter Effekt zugunsten von Ultibro® Breezhaler® bezüglich Lebensqualität (SGRQ-C), Dyspnoe (TDI) und Beeinträchtigung des Alltags (CAT). Im TDI und im CAT erreichte dieser Unterschied statistische Signifikanz. In der Gruppe der Patienten, die zusätzlich ICS einnahmen, zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Ultibro® Breezhaler® und der Vergleichstherapie aus Tiotropium + Formoterol.

Zusätzlich traten bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) unter Ultibro® Breezhaler® signifikant weniger Exazerbationen auf als bei Patienten unter Tiotropium + Formoterol.

Die Subgruppenanalysen, die einen Hinweis oder Beleg für Interaktion ergaben, sind in Tabelle 1-9 zusammengefasst.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen

Subgruppen	Interaktionstest	Gruppe 1		Gruppe 2	
Geschlecht		Männlich		weiblich	
TDI-Responder	Hinweis	+		=	
CAT-Gesamtsumme	Hinweis	=		(+)	
Unerwünschte Ereignisse (inkl. COPD-Exazerbationen)	Hinweis	=		=	
Alter		< 65 Jahre		≥ 65 Jahre	
Patienten mit mindestens einer moderaten Exazerbation	Hinweis	=		+	
Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation	Hinweis	=		+	
Patienten mit mindestens einer moderaten/schweren Exazerbation	Beleg	=		+	
Patienten mit moderaten/schweren Exazerbationen (Cox-Regr.)	Beleg	=		+	
Krankheitsschwere		Stufe ≤ II		Stufe ≥ III	
		ICS	Ohne ICS	ICS	Ohne ICS
CAT-Gesamtsumme	Hinweis	=	=	=	+
CAT-Responder	Beleg	=	=	(+)	+
COPD-Schweregrad		Stufe ≤ II		Stufe ≥ III	
Unerwünschte Ereignisse (inkl. COPD-Exazerbationen)	Hinweis	=		=	
Studienabbrüche wegen Unerwünschter Ereignisse (inkl. COPD-Exazerbationen)	Hinweis	(-)		=	
ICS-Gebrauch		ICS		Ohne ICS	
TDI-Gesamtsumme	Hinweis	=		+	
CAT-Gesamtsumme	Beleg	=		+	
CAT-Responder	Beleg	=		+	
Krankenhausaufenthalte jedweder Ursache	Hinweis	=		=	
+ Ultibro® Breezhaler®	signifikant besser ($p < 0,05$)				
(+) Ultibro® Breezhaler®	tendenziell besser ($0,05 < p < 0,1$)				
=	kein Unterschied zwischen den Behandlungen ($p > 0,1$)				
(-) Ultibro® Breezhaler®	tendenziell schlechter ($0,05 < p < 0,1$)				
- Ultibro® Breezhaler®	signifikant schlechter ($p < 0,05$)				

Meta-Analysen wurden nicht durchgeführt, da zur Beurteilung des Zusatznutzens von Ultibro® Breezhaler® mit der gewählten Vergleichstherapie bestehend aus Tiotropium + Formoterol nur eine Studie zur Verfügung stand.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-10 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 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) (Stufe II – IV)	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)

Im vorliegenden Dossier wurde das Kombinationspräparat Ultibro® Breezhaler® (LAMA-LABA Kombination aus Glycopyrroniumbromid + Indacaterol) mit einer Kombinationstherapie der gleichen Wirkstoffklassen bestehend aus Tiotropium + Formoterol verglichen.

Für Ultibro® Breezhaler® ergibt sich in der Zusammenschau der Ergebnisse (siehe Tabelle 1-11) für Patienten der COPD-Schweregradstufen II – III ein medizinischer Nutzen und ein Hinweis auf einen **beträchtlichen** Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tiotropium + Formoterol.

Gemäß G-BA Verfahrensordnung liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen vor, „wenn eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens (...) erreicht wird, insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, (...) eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung“.

In der Studie QUANTIFY (Evidenzstufe 1b) zeigte sich Ultibro® Breezhaler® der Kombinationstherapie aus Tiotropium + Formoterol hinsichtlich der Linderung der Dyspnoe

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(gemessen anhand des TDI Focal Score) überlegen. Ein Trend zur Überlegenheit zeigte sich hinsichtlich der COPD-bedingten Einschränkungen des Alltags (gemessen anhand des Fragebogens CAT).

Die Atemnot der COPD-Patienten stellt eine besondere Einschränkung der Patienten dar. Die dadurch ausgelösten Erstickungsängste tragen maßgeblich zur Vermeidung von Anstrengung und somit zu einer weiteren Verschlechterung des Gesundheitszustandes bei. In der Folge wird die Lebensqualität reduziert. Die krankheitsbedingte Beeinträchtigung des Alltags führt zusätzlich zu einer weiteren Reduktion der Lebensqualität. Die Patienten geraten in einen Teufelskreis aus Inaktivität und körperlicher Dekonditionierung, welcher zu Schwäche, Depression, pulmonaler Kachexie und erhöhter Infektanfälligkeit führen kann. Exazerbationen aggravieren den Krankheitsverlauf und letztendlich kann dies zu einer erhöhten Mortalität führen. Ultibro® Breezhaler® wirkt mit seinem Wirksamkeitsprofil dieser „Abwärtsspirale“ entgegen: Vor allem die Verbesserung der Atemnot und Stabilisierung der Belastbarkeit im Alltag und damit Beibehaltung der Lebensqualität werden in diesem Ausmaß mit den vorhandenen Standardtherapien nicht erreicht. Ultibro® Breezhaler® trägt somit essenziell zum Wohlbefinden der Patienten bei.

In allen übrigen Endpunkten zur Wirksamkeit zeigte sich eine numerische Überlegenheit von Ultibro® Breezhaler® gegenüber der Kombinationstherapie aus Tiotropium + Formoterol, die jedoch nicht statistische Signifikanz erreichte.

Der therapeutische Effekt unterlag keiner Modifikation durch Alter, Geschlecht oder Krankheitsschwere der Patienten, somit ist der Zusatznutzen für alle COPD-Patienten der Stufen II-III valide.

Hinsichtlich der sicherheitsrelevanten Endpunkte (Unerwünschte Ereignisse, Krankenhausaufenthalte) sowie der Mortalität war kein Unterschied zwischen Ultibro® Breezhaler® und der Kombinationstherapie aus Tiotropium + Formoterol nachweisbar. Auch in den sicherheitsrelevanten Endpunkten und der Mortalität fanden sich keine Hinweise oder Belege für eine Modifikation der Ergebnisse durch Alter, Geschlecht oder Krankheitsschwere der Patienten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der untersuchten Endpunkte

Endpunkt	Zusatznutzen Ultibro® Breezhaler® vs. Tiotropium + Formoterol
Lebensqualität	
• SGRQ-C	=
Mortalität	
• COPD-bedingte Todesfälle	=
• Todesfälle, gesamt	=
Morbidität	
• Exazerbationen	=
• TDI	+
• CAT	(+)
• Unerwünschte Ereignisse (UE / SUE / Studienabbruch wegen UE)	=
• Krankenhausaufenthalte	=
+ Ultibro® Breezhaler® signifikant besser ($p < 0,05$)	
(+) Ultibro® Breezhaler® tendenziell besser ($0,05 < p < 0,1$)	
= kein Unterschied zwischen den Behandlungen ($p > 0,1$)	

Für Patienten mit COPD der Stufe IV ist der Zusatznutzen **nicht quantifizierbar**:

Patienten mit COPD IV wurden in der klinischen Studie aufgrund der komplexen Therapiemodalitäten (z. B. Langzeitsauerstofftherapie, nicht-invasive Beatmung) nicht untersucht. Die Daten der QUANTIFY-Studie belegen, dass Ultibro® Breezhaler® die Atemnot der Patienten in klinisch relevantem Ausmaß und zudem signifikant stärker lindert als die Vergleichstherapie aus Tiotropium + Formoterol. Da die Atemnot der Patienten mit COPD der Stufe IV verglichen mit solchen der Stufe III zunimmt, ist davon auszugehen, dass auch diese Patienten mit schwerstgradiger COPD von einer Therapie mit dem Ultibro® Breezhaler® maßgeblich profitieren. Das Ausmaß des Therapieerfolgs bei Patienten mit COPD der Stufe IV kann mit den vorhandenen Daten zum direkten Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie jedoch nicht quantifiziert werden; deswegen wird für Patienten mit dieser Schweregradstufe ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen angenommen.

Für COPD Stufe I wurde von G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie vorgegeben. Zudem ist Ultibro® Breezhaler® für die Erhaltungstherapie zugelassen, die gemäß NVL bei Patienten der Stufe I nicht vorgesehen ist, so dass hier keine Nutzenbewertung durchgeführt wurde.

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)

Ultibro® Breezhaler® ist gemäß Zulassung **für die einmal tägliche bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt**. Die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen umfasst die Population mit COPD der Stufen II – 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 frühzeitige Diagnose einer COPD ist essenziell für eine therapeutische Intervention zur Verzögerung der Krankheitsprogression und Erhaltung der Lebensqualität. COPD-Patienten geraten rasch in einen Teufelskreis: Atemnot bei Belastung ruft bei den Patienten ein Gefühl des Erstickens hervor, was wiederum Ängste bis hin zur Todesangst auslöst. Dies führt zu vermehrter körperlicher Schonung, wodurch Leistungsfähigkeit, Lebensqualität sowie die Fähigkeit, Alltagsaktivitäten auszuführen, weiter abnehmen und im Gegenzug soziale Isolation und psychische Belastung zunehmen. Im weiteren Verlauf können Exazerbationen auftreten, die die Progression der Erkrankung beschleunigen, den Gesundheitszustand verschlechtern und das Mortalitätsrisiko erhöhen. Beispielsweise ist die Lebensqualität eines COPD-Patienten im Endstadium mit der eines Patienten mit Lungenkrebs im Endstadium vergleichbar.

Die Ziele der COPD-Therapie bestehen u.a. in einer Verminderung der Krankheitsprogression, Symptomlinderung, Steigerung der körperlichen Belastbarkeit und Verbesserung

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

der Lebensqualität. Mit derzeit üblichen Standardtherapien werden diese Ziele bei Patienten mit mittelgradiger bis sehr schwerer COPD-Symptomatik nur unzulänglich erreicht.

Ultibro® Breezhaler® verringert die Atemnot und verbessert die Bewältigung des Alltags und erhält dadurch die Lebensqualität. Zur effektiven Behandlung der COPD ist die regelmäßige korrekte Einnahme der Medikation unerlässlich, was durch einen einmal täglich anzuwendenden, leicht zu bedienenden Inhalator mit geringem Atemzugswiderstand maßgeblich begünstigt wird. Somit ist Ultibro® Breezhaler® als erster zugelassener nur einmal täglich anzuwendender dualer Bronchodilatator hinsichtlich Therapietreue, -erfolg und Wirksamkeit den bisher verfügbaren Kombinationspräparaten und freien Arzneimittelkombinationen überlegen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-12 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 1-12: 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 (COPD) (Stufe II – IV)	<u>Untere Grenze:</u> 2.359.628 GKV-versicherte COPD-Patienten in den GOLD-Schweregraden II bis IV <u>Obere Grenze:</u> 2.949.660 GKV-versicherte COPD-Patienten in den GOLD-Schweregraden II bis IV <u>Im Mittel</u> 2.654.644 GKV-versicherte COPD-Patienten in den GOLD-Schweregraden II bis IV
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-13 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 3.2.4 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 1-13: 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 (COPD)	Erwachsene Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) Stufe II	Beträchtlich	2.288.486 [Min.: 2.034.162; Max.: 2.542.810]
		Erwachsene Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) Stufe III	Beträchtlich	292.926 [Min.: 260.373; Max.: 325.480]
		Erwachsene Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) Stufe IV	Nicht quantifizierbar	73.232 [Min.: 65.093; Max.: 81.370]
		Gesamt		2.654.644 [2.359.628 bis 2.949.660]
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 1-14 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 1-14: 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 (COPD)	Arzneimittelkosten: 851,26 Zusatzkosten: 0,00 Summe: 851,26	Arzneimittelkosten: 2.259.792.251,44 Zusatzkosten: 0,00 Summe: 2.259.792.251,44
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			

Geben Sie in Tabelle 1-15 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 1-14.

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
2.259.792.251,44

Geben Sie in Tabelle 1-16 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 1-16: 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 (COPD)	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II – IV)	Arzneimittelkosten: 851,26 Zusatzkosten: 0,00 Summe: 851,26	Arzneimittelkosten: 2.259.792.251,44 Zusatzkosten: 0,00 Summe: 2.259.792.251,44
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Geben Sie in Tabelle 1-17 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 1-16.

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
2.259.792.251,44

Geben Sie in Tabelle 1-18 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 1-18: 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	Erwachsene Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD)	SPIRIVA® (Tiotropium, 1x täglich) + Formoterol (2x täglich)	Erwachsene Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II – IV)	Arzneimittelkosten: • Tiotropium 612,95 • Formoterol 374,69 Zusatzkosten: 0,00 Summe: 987,64	Arzneimittelkosten: • Tiotropium 1.627.164.039,80 • Formoterol 994.668.560,36 Zusatzkosten: 0,00 Summe: 2.621.832.600,16
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					

Die Jahrestherapiekosten des zu bewertenden Arzneimittels liegen bereits zum Zeitpunkt des Markteintritts deutlich unter den Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Da die zweckmäßige Vergleichstherapie vom G-BA gemäß der Verfahrensordnung als Therapie, die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat und wirtschaftlich ist, festgelegt wurde, ist das zu bewertende Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie ökonomisch überlegen und birgt ein hohes Einsparungspotenzial.

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)

Aufgrund fehlender Daten sollte Ultibro® Breezhaler® nicht zur Behandlung von **Asthma** angewendet werden.

Ultibro® Breezhaler® ist nicht für die Behandlung **akuter** Bronchospasmus-Anfälle angezeigt.

Es wurden unmittelbare **Überempfindlichkeitsreaktionen** nach der Anwendung von Indacaterol berichtet. Falls Anzeichen auftreten, die auf eine allergische Reaktion hindeuten, muss die Behandlung sofort abgesetzt und eine Alternativbehandlung eingeleitet werden.

In klinischen Studien mit Ultibro® Breezhaler® wurden keine Fälle von **paradoxem Bronchospasmus** beobachtet, jedoch unter anderen Inhalationstherapien; diese können lebensbedrohlich sein. Sollte ein paradoxer Bronchospasmus auftreten, muss die Behandlung sofort abgesetzt und eine Alternativbehandlung eingeleitet werden.

Ultibro® Breezhaler® ist bei Patienten mit **Engwinkelglaukom**, mit **Harnverhalt** sowie bei Patienten mit **Krampfanfällen** oder **Hyperthyreose** und bei Patienten, die auf beta-2-adrenerge Agonisten **besonders empfindlich** reagieren, mit Vorsicht anzuwenden.

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung war eine moderate mittlere Erhöhung der systemischen Gesamtexposition (AUC_{last}) gegenüber Glycopyrronium bis auf das 1,4-Fache, bei Patienten mit **schwerer Nierenfunktionsstörung und terminaler Niereninsuffizienz** (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate unter $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) bis auf das 2,2-Fache zu beobachten. Bei diesen Patienten ist Ultibro® Breezhaler® nur anzuwenden, wenn der erwartete Nutzen die möglichen Risiken überwiegt.

Ultibro® Breezhaler® sollte bei Patienten mit **Herz-Kreislauf-Erkrankungen** mit Vorsicht eingesetzt werden. Beta-2-adrenerge Agonisten können bei manchen Patienten das Herz-Kreislauf-System in klinisch relevanter Art (Anstieg der Pulsfrequenz, des Blutdrucks oder andere Symptome) beeinflussen. Wenn solche Effekte bei diesem Arzneimittel auftreten, kann es notwendig sein, die Behandlung abzusetzen. Beta-adrenerge Agonisten können Veränderungen des EKG-Musters verursachen, z.B. Abflachung der T-Welle, Verlängerung

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

des QT-Intervalls, ST-Streckensenkung. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist nicht geklärt. Ultibro® Breezhaler® ist bei Patienten mit bekannter oder vermuteter Verlängerung des QT-Intervalls oder mit Arzneimitteln, die das QT-Intervall beeinflussen sowie Patienten mit instabiler ischämischer Herzerkrankung, linksventrikulärer Herzinsuffizienz, früherem Myokardinfarkt, Arrhythmien (mit Ausnahme von chronisch stabilem Vorhofflimmern), früherem Long-QT-Syndrom oder verlängerter QT-Zeit nach der Fridericia-Methode (> 450 ms) mit Vorsicht einzusetzen.

Beta-2-adrenerge Agonisten können bei manchen Patienten eine signifikante **Hypokaliämie** verursachen, die möglicherweise unerwünschte kardiovaskuläre Wirkungen verursachen kann. In klinischen Studien mit Ultibro® Breezhaler® wurden bei der empfohlenen therapeutischen Dosis keine klinisch relevanten Auswirkungen einer Hypokaliämie beobachtet.

Die Inhalation hoher Dosen beta-2-adrenerger Agonisten kann möglicherweise zu einem **Anstieg des Blutzuckerspiegels** führen. Bei Patienten mit Diabetes sollte der Blutzuckerspiegel nach Beginn der Behandlung mit Ultibro® Breezhaler® engmaschiger überwacht werden.

Patienten mit der seltenen hereditären **Galaktose-Intoleranz, Laktase-Mangel** oder **Glukose-Galaktose-Malabsorption** sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.