

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Umeclidinium / Vilanterol (Anoro[®])

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 11.07.2014

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.....	22
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	25
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	29

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: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet): UMEC//VI 65,5/25 vs. Tiotropium_ Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene	16
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-10: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	19
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	25
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	25
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	26
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATS	American Thoracic Society
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
EPAR	European Assessment Report
ERS	European Respiratory Society
FEV ₁	Forced expiratory volume in one second (Forcierte Einsekundenkapazität)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ICS	Inhalative Corticosteroide
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LABA	long-acting beta-2-agonists
LAMA	long-acting muscarinic antagonist
MCID	Minimal Clinically Important Difference (Minimaler klinisch wichtiger Unterschied)
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
PASS	Post-Authorisation Safety Study
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized Controlled Trial
SGRQ	St. George's Respiratory Questionnaire
SUE	Schwere Unerwünschte Ereignisse
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 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)

Alle Aussagen/Ergebnisse beziehen sich gleichermaßen auch auf die Dublettenzulassung Laventair[®].

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Umeclidiniumbromid/Vilanterol
Handelsname:	Anoro[®] Laventair[®]
ATC-Code:	R03AL03

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)

Anoro[®] ist eine einmal-tägliche inhalative Therapie, die über einen dualen Wirkungsmechanismus eine langandauernde, 24-Stunden-wirksame Bronchierweiterung bewirkt. Vilanterol (VI) ist ein langwirksames beta-2-spezifisches Sympathomimetikum (LABA), das die Bronchien erweitert, während Umeclidinium (UMEC) über eine selektive Blockade an M3-Muskarinrezeptoren der glatten Muskulatur einer möglichen Bronchienverengung entgegenwirkt (LAMA). Die Weite der Atemwege wird über das Zusammenspiel von Sympathikus und Parasympathikus gesteuert. Die duale Kombination von zwei unterschiedlichen Substanzklassen, LAMA und LABA, vermittelt seine Wirkung zur Entspannung und zur relativen Erweiterung der glatten Muskulatur der Atemwege somit durch Ansetzen an verschiedenen Rezeptoren und Signalwegen. Die zellulären Wirkungsmechanismen, die von beiden Substanzen induziert werden, unterstützen sich gegenseitig und wirken komplementär.

Beide Substanzen werden inhalativ direkt in die Atemwege appliziert. Dadurch kann eine gute Wirksamkeit in den Atemwegen gewährleistet werden, während mögliche systemische Nebenwirkungen minimiert sind. In diesem Zusammenhang ist insbesondere die Antedrug-Eigenschaft von Vilanterol hervorzuheben: bei topischer Applikation wirkt das Antedrug

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Vilanterol lokal am Applikationsort (in diesem Fall an der Lunge), während es bei Eintritt in den Blutkreislauf sehr rasch enzymatisch inaktiviert wird.

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
„Anoro [®] ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt.“	08.05.2014	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)

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit COPD, ab einem mittleren Schweregrad ($50\% \leq FEV_1 < 80\%$ Soll)	Vom G-BA festgelegte ZVT LABA (Formoterol, Salmeterol) oder LAMA (Tiotropium) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen Vom pU für die Nutzenbewertung ausgewählte ZVT: Tiotropium Begleitmedikation: Notfallmedikation*, teilweise ICS**
	Erwachsene Patienten mit COPD bei darüberhinausgehenden Schweregraden ($30\% \leq FEV_1 < 50\%$ Soll bzw. $FEV_1 < 30\%$ oder respiratorische Insuffizienz) mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr	Vom G-BA festgelegte ZVT LABA (Formoterol, Salmeterol) oder LAMA (Tiotropium) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen und zusätzlich inhalative Kortikosteroide Vom pU für die Nutzenbewertung ausgewählte ZVT: Keine ZVT ausgewählt, da keine ausreichende Menge an Daten erhoben
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		
* Die Menge des begleitenden Einsatzes an Notfallmedikation ist Patientenentscheidung und ist nicht reglementiert. Sie wird individuell dokumentiert.		
** Die medizinische Entscheidung bei einem COPD-Patienten eine bereits vorhandene ICS-Medikation beizubehalten und nicht abzusetzen- sofern keine vermehrten Exazerbationen im Vorjahr vorlagen- oblag dem Studienarzt. In solchen Fällen erfolgte die ICS-Begleitmedikation in stabiler Dosis. Die NVL macht keine Vorgaben zum Absetzen von ICS, so dass die Weiterverordnung auf stabiler Dosis auch ohne Vorliegen von mindestens zwei Exazerbationen im Vorjahr nicht im Widerspruch zur NVL steht.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 haben drei Beratungen stattgefunden. Der G-BA hat folgende ZVT festgelegt:

- „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“

Zum Verhältnis der in der zweckmäßigen Vergleichstherapie genannten Substanzen ergänzte der G-BA:

„Vom vorliegenden Anwendungsgebiet sind sowohl Patienten umfasst, bei denen langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol) und langwirksame Anticholinergika (Tiotropiumbromid) in einem Alternativverhältnis stehen, also beide Wirkstoffgruppen gleichermaßen zweckmäßig und geeignet sind, als auch Patienten, bei denen die Therapieoptionen der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie in einem Ergänzungsverhältnis stehen (als Einzel- oder Kombinationstherapie).“

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 Monotherapie mit Tiotropium liegen randomisiert-kontrollierte Studien vor. 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. Zudem gilt Tiotropium in dem zugelassenen Anwendungsbereich als die am häufigsten von Ärzten angewendete Substanz.

Im Rahmen der ergänzenden Evidenz wurde ein indirekter Vergleich durchgeführt zwischen Anoro[®] und der einzigen anderen zugelassenen LAMA/LABA-Fixkombination (Ultibro[®]), um eine umfassende Nutzenbewertung zu ermöglichen. Diese noch relativ neu zugelassene Fixkombination ist jedoch nicht Bestandteil der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Anoro[®] war der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus Tiotropium in folgenden Endpunkten in den Meta-Analysen statistisch signifikant überlegen:

Morbidität

Verwendung von Notfallmedikation

Der Einsatz von Notfallmedikation (kurzwirksame Bronchodilatoren, z.B. Salbutamol) ist ein Maß für die Symptomatik, die Patienten selbst als behandlungsbedürftig erleben.

- **A) Klinisch relevante Reduktion von Inhalationen pro Studientag**

Das Ergebnis der Meta-Analyse zum Vergleich von Anoro[®] gegenüber Tiotropium für den Endpunkt „Notfallbehandlung (Inhalationen/Tag)“ ist statistisch signifikant und klinisch relevant zugunsten von Anoro[®]. Die aus der Meta-Analyse resultierende Mittelwertdifferenz beträgt -0,5 Inhalationen/Tag [95% KI (-0,8;-0,3), p<0,001]. Die vom IQWiG in Bezug auf Notfallmedikation früher bereits benannte mögliche Irrelevanzschwelle von 0,1 Inhalationen/Tag wurde dabei überschritten.

- **B) Klinisch relevante Reduktion von Studientagen ohne Notfallmedikation**

Die aus der Meta-Analyse resultierende Mittelwertsdifferenz zu diesem Endpunkt beträgt 6,7 Prozent mehr für eine Anoro[®]-Therapie gegenüber einer Tiotropium-Therapie [95% KI (3,4; 10,0), p<0,001]. Bei einer Studiendauer von 168 Tagen entspricht dies einem mittleren Unterschied von zusätzlichen 11 Tagen ohne Notfallmedikation. Hochgerechnet auf 1 Jahr wären dies zusätzlich 24,5 Tage mehr ohne Notfallmedikation gegenüber der ZVT. Praktisch betrachtet bedeutet ein Tag, an dem der/die Patient/in nach eigenem Empfinden keine Notfallmedikation für erforderlich gehalten hat, ein Tag, der als wenig symptomatisch erlebt wurde. Ein zusätzliches Plus von 24,5 symptomarmen Tagen/Jahr gegenüber der ZVT ist relevant für betroffene Patienten.

Das methodisch Besondere an dem Endpunkt „Notfallmedikation“ ist, dass die Entscheidung zur Anwendung der Notfallmedikation unmittelbar (in der Situation selbst)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

durch den Patienten getroffen und tagesaktuell dokumentiert wird. Bei anderen, ebenfalls berichteten Fragebogen-basierten Morbiditätsendpunkten (z.B. TDI) werden patientenbezogene Daten rein retrospektiv aus der Erinnerung der Patienten heraus und nur vom Untersucher dokumentiert. Außerdem erfolgt die Datenerfassung mit dem TDI innerhalb des Studiendesigns in zeitlichen Abständen, die deutlich größer sind als die in der Validierung angegebene Recall-Zeiten (z.B. beim TDI: 2 Wochen). Somit stellt der Endpunkt „Notfallmedikation“ einen eigenständigen, wichtigen Patienten-relevanten Endpunkt innerhalb des Kriteriums „Morbidität“ dar. Er beurteilt die kumulierte Symptombelastung der betroffenen Patienten im Alltag und ist damit ergänzend zu werten zusätzlich zu anderen Morbiditätsendpunkten, die sich wie der TDI auf ein mögliches COPD-Symptom, die Atemnot, spezialisieren.

Studientage ohne Notfallmedikation haben eine praktische Relevanz für den betroffenen Patienten im Sinne einer verbesserten Teilhabe am täglichen Leben. Ein Tag, an dem ein Patient nach eigenem Ermessen keine Notfallmedikation benötigt hat, wird vom Patienten als „symptomarmer Tag“ angesehen.

FEV₁

FEV₁ Responder: Verbesserung der Lungenfunktion um mehr als 100ml (MCID)

Der primäre Endpunkt in allen Dossier-relevanten Studien war der von den Zulassungsbehörden anerkannte und eingeforderte Lungenfunktionsparameter FEV₁. Eine Responderanalyse zum MCID von 100ml zeigt zugunsten von Anoro[®] einen signifikanten Vorteil gegenüber der ZVT mit Tiotropium, mit einem relativen Risiko von 0,74 (95% Konfidenzintervall (0,66; 0,82)).

Eine Verbesserung der Lungenfunktion (gemessen im FEV₁ (Talspiegel)) um mehr als 100ml gilt als patientenrelevant nach Ansicht einer Task Force der Europäischen und der US-amerikanischen Gesellschaften für Pneumologie (ERS, ATS). Unterschiede im FEV₁ (auch kleiner als 100ml) werden in der Schweregradeinteilung der COPD angewendet. Ein nachgewiesener Unterschied von ≥ 100 ml FEV₁ (Talspiegel) wird zusätzlich als klinisch bedeutsam festgelegt und als MCID empfohlen.

FEV₁-Validierung

Um zu überprüfen, inwieweit dieser Endpunkt mit etablierten patientenrelevanten Endpunkten wie SGRQ, TDI und Exazerbationen korreliert, wurde im Rahmen dieses Dossiers eine umfangreiche Meta-Analyse durchgeführt. Darin gingen insgesamt 52 Studien von mindestens 24-wöchiger Dauer an mehr als 60.000 erwachsenen COPD-Patienten ein. Es zeigte sich, dass zwischen FEV₁ (Talspiegel) und der Lebensqualität (gemessen mittels SGRQ) eine hohe Korrelation zwischen -0,60 und -0,79 vorlag. Ähnliche Korrelationen wurden zwischen FEV₁ (Talspiegel) und der jährlichen Rate an Exazerbationen bzw. zwischen FEV₁ und der Atemnot (gemessen mittels TDI) beobachtet (mit Werten um -0,60,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

bzw. 0,57). Im Rahmen dieser Meta-Analyse konnte ebenfalls gezeigt werden, dass eine Veränderung von 100ml beim FEV₁ (Talspiegel) (korrespondierend zur o.g. FEV₁-Responderanalyse) einer Veränderung des SGRQs von -5,89 Punkten entspricht – dieser Wert liegt oberhalb der für SGRQ-etablierten MCID von 4. Ebenso entspricht eine Veränderung von 100ml FEV₁ einem TDI von 1,88 – auch dieser Wert liegt oberhalb des für TDI relevanten MCID von 1.

Für einige Endpunkte konnte wegen zu großer Heterogenität zwischen den drei Dossier-relevanten Studien keine Meta-Analyse durchgeführt werden. In **den Einzelstudien** zeigte sich folgender Zusatznutzen:

Morbidität**Anzahl der COPD Exazerbationen**

In der Studie ZEP117115 konnte eine signifikant geringere Anzahl an COPD Exazerbationen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gezeigt werden. Der Anteil der Patienten mit COPD Exazerbation betrug in der Tiotropium-Gruppe 6,4%, während der Anteil in der Anoro[®]-Gruppe 3,5% betrug; das relative Risiko lag bei 0,548, mit einem 95% Konfidenzintervall von 0,302 bis 0,995; p=0,0476

Hinsichtlich der sicherheitsrelevanten Endpunkte (**Mortalität**, schwere unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse, Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse) war in der Meta-Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Anoro[®] und der ZVT aus Tiotropium erkennbar.“

Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit dem SGRQ-Fragebogen gemessen, der für die Beurteilung von Dyspnoe bei COPD-Patienten validiert ist. Als Kriterium für die Responderanalyse wurde jeweils der klinisch relevante Unterschied (MCID \geq 4) angesetzt. Von den 3 RCTs lag nur bei einer Studie ein statistisch signifikanter Vorteil von Anoro[®] gegenüber Tiotropium vor; bei den anderen beiden Studien lag kein signifikanter Unterschied vor. Dieses Bild zeigte sich bei beiden betrachteten Endpunkten (SGRQ/SGRQ Responder). Die zugehörigen Meta-Analysen zum Vergleich von Anoro[®] gegenüber Tiotropium in Bezug auf SGRQ zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Vergleichbarkeit von Anoro[®] mit Ultibro[®] im indirekten Vergleich

Für eine umfassende Einschätzung des Nutzens von Anoro[®] und die Einordnung im Therapiegebiet ist es angebracht, auch den Stellenwert von Anoro[®] im Vergleich zu Ultibro[®] - der einzigen anderen zugelassenen LAMA/LABA-Fixkombination - darzulegen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In einem adjustierten indirekten Vergleich wurde eine Vergleichbarkeit von Anoro[®] gegenüber Ultibro[®] gezeigt. Diese Vergleichbarkeit unterstützt die Einschätzung eines Zusatznutzens für Anoro[®] gegenüber Tiotropium analog zum G-BA-Beschluss zu Ultibro[®].

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet): UMEC//VI 65,5/25 vs. Tiotropium_ Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkt	Effektschätzer (95% Konfidenzintervall) ¹	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzen	Aussage-sicherheit
Mortalität				
Tödliches UE	Relatives Risiko: 0,525 (0,150; 1,842)	0,315	Kein Zusatznutzen	-
Morbidität				
TDI	Mittelwertdifferenz: 0,0 (-0,4; 0,4)	0,910	Kein Zusatznutzen	-
TDI Responder	Relatives Risiko: 0,98 (0,80; 1,19)	0,819	Kein Zusatznutzen	-
Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag)	Mittelwertdifferenz: -0,5 (-0,8; -0,3)	<0,001	Geringer Zusatznutzen	Beleg
Studientage ohne Notfallbehandlung (%)	Mittelwertdifferenz: 6,7 (3,4; 10,0)	<0,001	Geringer Zusatznutzen	Beleg
COPD Exazerbation	Relatives Risiko² DB2113360: 1,248 (0,580; 2,684)	0,6809	Kein Zusatznutzen	-
	DB2113374: 1,840 (0,988; 3,426)	0,0669	Kein Zusatznutzen	-
	ZEP117115: 0,548 (0,302; 0,995)	0,0476	Geringer Zusatznutzen	Hinweis
FEV ₁ Responder	Relatives Risiko: 0,74 (0,66; 0,82)	<0,001	Geringer Zusatznutzen	Beleg
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
SGRQ	Mittelwertdifferenz: -0,85 (-2,66; 0,96)	0,355	Kein Zusatznutzen	-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer (95% Konfidenzintervall) ¹	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzen	Aussage-sicherheit
SGRQ Responder	Relatives Risiko: 0,96 (0,84; 1,11)	0,595	Kein Zusatznutzen	-
Unerwünschte Ereignisse				
Unerwünschte Ereignisse	Relatives Risiko: 1,09 (0,96; 1,25)	0,200	Kein Zusatznutzen	-
Schwere unerwünschte Ereignisse	Relatives Risiko²: DB2113360: 0,53 (0,22; 1,30)	0,175	Kein Zusatznutzen	-
	DB2113374: 2,42 (1,14; 5,14)	0,024	Kein Zusatznutzen, kein Zusatzschaden ³	-
	ZEP117115: 0,93 (0,48; 1,83)	0,861	Kein Zusatznutzen	-
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	Relatives Risiko: 1,45 (0,91; 2,29)	0,114	Kein Zusatznutzen	-
Unerwünschte Ereignisse wegen Studienmedikation	Relatives Risiko: 1,13 (0,75; 1,72)	0,553	Kein Zusatznutzen	-
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse -Herzrhythmusstörung	Relatives Risiko: 1,31 (0,52; 3,31)	0,571	Kein Zusatznutzen	-
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Herzinsuffizienz	Relatives Risiko: 1,45 (0,59; 3,57)	0,413	Kein Zusatznutzen	-
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – kardiale Ischämie	Relatives Risiko: 0,84 (0,25; 2,79)	0,774	Kein Zusatznutzen	-
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse –Schlaganfall	Auf Grund der geringen Anzahl von Ereignissen (je 1 unter Anoro [®] und unter Tiotropium) erfolgten keine weiteren Berechnungen		-	-
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	Absolute Risikoreduktion (%)²			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer (95% Konfidenzintervall) ¹	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzen	Aussage-sicherheit
–Pneumonie	DB2113360: -3,37 (-5,82; -0,91)	0,007	Kein Zusatznutzen ³	-
	DB2113374: 3,64 (-0,98, 8,27)	0,171	Kein Zusatznutzen	-
	ZEP117115 : -0,44 (-1,31; 0,42)	0,373	Kein Zusatznutzen	-
Primäre Endpunkte in den pivotalen Studien				
FEV ₁ (Talspiegel in Litern)	Mittelwertdifferenz: 0,083 (0,051; 0,114) Mittels Regression aus Kapitel 4.5.4 hochgerechnete Effekte auf PROs: SGRQ: 5,364 TDI: 1,695	<0,001	Geringer Zusatznutzen ⁴	Beleg
Gewichteter mittlerer FEV ₁ (in Litern)	Mittelwertdifferenz: 0,089 (0,057; 0,121)	<0,001	Geringer Zusatznutzen ⁴	Beleg
¹ Falls nichts anderes angeben: Aus Meta-Analyse abgeleitet ² Auf Grund der substanziellen/erheblichen Heterogenität wird die Darstellung einer Meta-Analyse als nicht sinnvoll erachtet ³ Bei den Endpunkten „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ und „Pneumonien“ war keines der berichteten SUEs vom Prüfarzt als im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend eingeschätzt worden. ⁴ Auf Basis der in Kapitel 4.5.4 dargestellten FEV ₁ -Validierung				

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	Erwachsene Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung COPD Stufe II bis 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 Anoro[®] (Fixkombination aus Umeclidinium (LAMA) + Vilanterol (LABA)) mit der Monotherapie mit Tiotropium verglichen.

Für Anoro[®] ergibt sich ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen für Patienten der COPD-Schweregradstufen II und für Patienten der Stufen III – IV mit höchstens einer Exazerbation im Vorjahr gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tiotropium, dargestellt in Tabelle 1-10.

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	Geringer Zusatznutzen
Erwachsene Patienten mit COPD der Stufe III-IV mit höchsten einer Exazerbation im Vorjahr	Geringer Zusatznutzen

Gemäß G-BA Verfahrensordnung liegt ein geringer Zusatznutzen vor, „wenn eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapie relevanten Nutzens im Sinne von § 3 Absatz 1 erreicht

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

wird, insbesondere eine Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen der Erkrankung oder eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen“.

Im Rahmen der Nutzenbewertung im vorliegenden Dossier wurden drei Studien (RCTs) für einen direkten Vergleich zwischen Anoro[®] und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tiotropium verwendet. Die Aussagekraft der eingeschlossenen RCTs ist als hoch einzuschätzen und damit für eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens geeignet.

In diesen drei vorgelegten Studien (jeweils Evidenzstufe 1b) sowie den daraus abgeleiteten Meta-Analysen (Evidenzstufe 1a) zeigte sich ein homogenes Bild: Anoro[®] ist gegenüber Tiotropium statistisch signifikant überlegen in Bezug auf

- Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag)
- Notfallmedikation (Studientage ohne Notfallmedikation)
- Lungenfunktion: FEV₁ Responder

Zum Endpunkt FEV₁ Responder wurde eine Validierung durchgeführt, die eine hohe Korrelation mit klinisch relevanten Veränderungen von SGRQ, TDI und Exazerbationen zeigt.

Daraus leiten wir für Patienten der COPD-Schweregradstufen II und für Patienten der Stufen III – IV mit höchstens einer Exazerbation im Vorjahr einen Beleg für einen geringen medizinischen und patientenrelevanten Zusatznutzen ab.

Darüber hinaus gibt es in einer Einzelstudie (Evidenzstufe 1b) einen Hinweis für einen geringen medizinischen Zusatznutzen bei folgendem patientenrelevanten Endpunkt:

- COPD Exazerbationen

Zusammenfassend leitet sich für Patienten der COPD-Schweregradstufen II und für Patienten der Stufen III – IV mit höchstens einer Exazerbation im Vorjahr ein Beleg für einen geringen medizinischen Zusatznutzen ab.

Die Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen deuten auf keine weitere Effektmodifikatoren hin. Damit ergibt sich kein stichhaltiger Anhaltspunkt, der eine weitere Untergliederung des medizinischen Zusatznutzens nach Subgruppen notwendig erscheinen lassen würde.

Fazit

Aus den vorgelegten drei Studien ergibt sich ein Beleg für einen geringen medizinischen und patientenrelevanten Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patienten mit COPD der Stufe II und der Stufen III-IV mit höchstens einer Exazerbation im Vorjahr.

Für Patienten mit COPD der Stufe III-IV mit ≥ 2 Exazerbationen im Vorjahr ist der Zusatznutzen nicht beurteilbar, da hierfür zu wenige 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. Zudem ist Anoro[®] für die Erhaltungstherapie zugelassen, die gemäß NVL bei Patienten der Stufe I nicht vorgesehen ist.

Für eine umfassende Einschätzung des Nutzens von Anoro[®] und die Einordnung im Therapiegebiet ist es angebracht, auch den Stellenwert von Anoro[®] im Vergleich zu Ultibro[®] darzulegen. In einem adjustierten indirekten Vergleich wurde eine Vergleichbarkeit von Anoro[®] gegenüber Ultibro[®] gezeigt. Diese Vergleichbarkeit unterstützt den Anspruch auf einen Zusatznutzen für Anoro[®] basierend auf der G-BA-Entscheidung für Ultibro[®]. Am 08.05.2014 hat der G-BA für diese Fixdosiskombination einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Patienten mit COPD Stufe II sowie einen Hinweis für einen geringen Zusatznutzen für Patienten mit COPD Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr zuerkannt.

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)

Anoro[®] 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 einer 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. Anoro[®] 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 mit geringem Atemzugswiderstand maßgeblich begünstigt wird. Somit ist Anoro[®], ein nur einmal täglich anzuwendender dualer Bronchodilatator, hinsichtlich Therapietreue, -erfolg und Wirksamkeit den bisher verfügbaren Kombinationspräparaten und freien Arzneimittelkombinationen überlegen.

Anoro[®] gehört zu einer neuen Medikamentenklasse, einer Fixkombination von zwei synergistisch wirkenden Bronchodilatoren LAMA plus LABA. Der Zusatznutzen eines Vertreters dieser neuen Medikamentenklasse wurde kürzlich vom G-BA durch den Beschluss

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

über die Nutzenbewertung von Glycopyrronium/Indacaterol (Ultibro[®]) anerkannt. In einem indirekten Vergleich zwischen Anoro[®] und Ultibro[®] konnte eine prinzipielle Vergleichbarkeit der beiden Medikamente gezeigt werden, ohne dass eine der beiden Substanzen der anderen in irgendeinem der untersuchten Endpunkte überlegen gewesen wäre.

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 obstruktiver chronischer Lungenerkrankung (COPD) (Stufe II bis IV)	Untere Grenze: 2.191.476 Mittelwert: 2.586.509 Obere Grenze: 2.581.859
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 obstruktiver chronischer Lungenerkrankung (COPD) (Stufe II bis IV)	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe II	Geringer Zusatznutzen	Untere Grenze: 2.048.335 Mittelwert: 2.231.571 Obere Grenze: 2.414.806
		Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III und <2 Exazerbationen im Vorjahr	Geringer Zusatznutzen	Untere Grenze: 130.091 Mittelwert: 141.283 Obere Grenze: 152.475
		Erwachsene Patienten mit COPD Stufe IV und <2 Exazerbationen im Vorjahr	Geringer Zusatznutzen	Untere Grenze: 13.050 Mittelwert: 13.814 Obere Grenze: 14.578
Summe				Untere Grenze: 2.191.476 Mittelwert: 2.386.667 Obere Grenze: 2.581.859
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 obstruktiver chronischer Lungenerkrankung (COPD) (Stufe II bis IV)	780,56	2.018.928.094,66

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
2.018.928.094,66

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 obstruktiver chronischer Lungenerkrankung (COPD) (Stufe II bis IV)	Erwachsene Patienten ab COPD Stufe II und <2 Exazerbationen im Vorjahr	780,56	1.862.939.219
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
1.862.939.219

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
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD)	SPIRIVA® (Tiotropium) HandiHaler® 1x-täglich	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II-IV) ^b	659,18	1.704.975.002,62
		SPIRIVA® (Tiotropium) Respimat® 1x-täglich	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II-IV) ^b	747,80	1.934.191.430,20
		Formoterol 2x-täglich	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II-IV)	318,09	822.742.647,80c
		Salmeterol 2x-täglich I	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II-IV)	422,12	1.091.817.179,08
		SPIRIVA® 1x-täglich + Formoterol 2x-täglich	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II-IV)	977,27	2.527.717.650,43
		SPIRIVA® 1x-täglich + Salmeterol 2x-täglich	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II-IV)	1.081,30	2.796.792.181,70
		Vergleichbare Arzneimittel im Indikationsgebiet			
		Ultibro® 1x-täglich	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II-IV)	917,81	2.373.931.010,04
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					
b: Bei der Ermittlung der Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro wird die in Abschnitt 3.2 hergeleitete					

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Schätzung zur mittleren Anzahl der GKV-versicherten COPD-Patienten in den GOLD-Schweregraden II bis IV als Grundlage herangezogen. Die Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels nach Fachinformation unter zusätzlicher Berücksichtigung der Behandlungsempfehlungen der Nationalen Versorgungsleitlinie COPD (GOLD-Schweregrade II bis IV) wurde im Mittel mit 2.586.509 GKV-versicherten COPD-Patienten angegeben.

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 von Anoro[®] ergeben sich folgende Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung:

Anoro[®] ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei COPD-Patienten angezeigt und stellt somit eine Dauertherapie dar. Die empfohlene Dosis ist eine Inhalation mit Anoro[®] 55/22 Mikrogramm einmal täglich. Anoro[®] 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, Gegenanzeigen, Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen, Informationen zu Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen und Informationen zur Überdosierung, wie sie in der Fach- und Gebrauchsinformation von Anoro[®] beschrieben werden.

Der Anhang II B (Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) des European Assessment Reports (EPAR) beschreibt, dass Anoro[®] der Verschreibungspflicht unterliegt. Der Anhang II C (Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des EPAR beschreibt ausschließlich die Routine-Pharmakovigilanz-Maßnahmen, wie den Rhythmus zur Vorlage der regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichte für Anoro[®]. Im Anhang II D (Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels) des EPARs ist neben den Routine-Angaben zur Einreichung des Risikomanagement-Plans die Verpflichtung zur Durchführung an einer Post-Authorisation Safety Study (PASS) beschrieben. Es sind keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung im Anhang II D vorgesehen. Die Routinemaßnahmen zur Risikominimierung werden im Risikomanagement-Plan als ausreichend erachtet, um wichtige potentielle Risiken und Risiken durch fehlende Informationen adäquat zu adressieren. Es konnten zum derzeitigen Zeitpunkt keine wichtigen Risiken identifiziert werden.

Für Anoro[®] gibt es keinen Anhang IV des EPAR.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.