

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Umeclidinium / Vilanterol (Anoro[®])

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

COPD

Zusatzdokument zur Nachforderung
fehlender Unterlagen/Angaben
(gemäß 5. Kapitel, §17 Abs. 1 Verfo)

Stand: 01.08.2014

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Allgemeine Informationen zur Nachforderung fehlender Unterlagen/Angaben (gemäß 5. Kapitel, § 17 Abs. 1 VerfO).....	4
Modul 1	5
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	6
Modul 3	9
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	10
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	10
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	12
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	13
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	15
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	17
Modul 4	19
Anhang 4-A2: Suche nach weiteren Untersuchungen	20
Anhang 4-F2: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten – RCT für indirekte Vergleiche	22
Referenzliste Nachforderung.....	25

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	6
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)	6
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	7
Tabelle 3-19: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	10
Tabelle 3-20: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	11
Tabelle 3-21: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	12
Tabelle 3-22: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	13
Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	15
Tabelle 3-26: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)	17
Tabelle 4-289 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Dahl 2013 ENLIGHTEN	22

**Allgemeine Informationen zur Nachforderung fehlender Unterlagen/Angaben
(gemäß 5. Kapitel, § 17 Abs. 1 VerfO)**

Bei der Überprüfung der formalen Vollständigkeit der am 15.07.2014 eingereichten Dossierunterlagen für die Wirkstoffkombination Umeclidinium/Vilanterol (Anoro®) wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgestellt, dass nicht alle nach 5. Kapitel, § 9 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA vorzulegenden Unterlagen eingereicht wurden.

Die fehlenden Angaben müssen separat in Form entsprechender Texte, Abbildungen oder Tabellen, bei mehreren Angaben zusammengefasst in einem Dokument, nachgereicht werden. Dieses Dokument wird als Ergänzung zu den eingereichten Dossierunterlagen in das Verfahren einbezogen. Für eine eindeutige Zuordnung soll für jede Angabe das betroffene Modul benannt, sowie die Benennung der jeweiligen Abschnitte, Abbildungen oder Tabellen aus der Dossievorlage verwendet werden.

Ergänzungen zu bereits bestehenden Dossierkapiteln wurden als solche kenntlich gemacht. Die Originalgliederung wurde hierbei beibehalten. Wenn nötig wurden Tabellen aus dem Dossier vom 15.07.2014 unter Beibehaltung der Originalnummerierung aufgeführt.

Modul 1

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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)	Anoro: 780,56	Anoro: 2.018.928.094,66
A	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe III – IV bei ≥ 2 Exazerbationen)	Zusätzlich ICS: 149,36	Zusätzlich ICS: 53.013.539,68
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			

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

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Anoro: 2.071.941.634,34

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
		Budecort® 200 Novolizer® 200 mcg (Pulverinhalator) (Budesonid)	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe III – IV bei ≥ 2 Exazerbationen)	149,36	53.013.539,68
		Vergleichbare Arzneimittel im Indikationsgebiet			
		Ultibro® 1x-täglich	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver	917,81	2.373.931.010,04

Zusatzdokument zur Nachforderung fehlender Unterlagen/Angaben

			Lungenerkrankung (Stufe II-IV)		
		Budecort [®] 200 Novolizer [®] 200 mcg (Pulverinhalator) (Budesonid)	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe III – IV bei \geq 2 Exazerbationen)	149,36	53.013.539,68
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					
b: Bei der Ermittlung der Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro wird die in Abschnitt 3.2 hergeleitete 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.					

Modul 3

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Eine zusätzliche Therapie mit inhalativen Kortikosteroiden (ICS) wurde ursprünglich bei Anoro[®] und der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Berechnung der jeweiligen Kosten (für Anoro[®] und der zweckmäßigen Vergleichstherapie) nicht berücksichtigt, weil sowohl bei Anoro[®] als auch bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Einsatz von ICS als Zusatztherapie in vergleichbarem Umfang durchgeführt wird (¹Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien 2012).

Formal sind die Kosten für ICS jedoch zu berücksichtigen. Daher werden zusätzlich zu den bereits aufgeführten Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie noch die Kosten für ICS ergänzt.

Für die Behandlung der COPD können verschiedene ICS in Kombination mit Bronchodilatoren eingesetzt werden. Da die Arzneimittelgruppe der ICS festbetrags geregelt ist, ist die Auswahl einer spezifischen Substanz nicht bedeutsam, hier wurde beispielhaft der Wirkstoff Budesonid und dafür der Budecort[®] 200 Novolizer[®] ausgewählt.

Tabelle 3-19: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Anoro [®]	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II – IV)	kontinuierlich 1x täglich	kontinuierlich	365 Tage bei täglicher Behandlung
Budecort [®] 200 Novolizer [®] 200 mcg (Pulverinhalator) (Budesonid)	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe III – IV bei ≥ 2 Exazerbationen)	kontinuierlich 2x täglich	kontinuierlich	365 Tage bei täglicher Behandlung
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
SPIRIVA [®] 18 mcg (Tiotropium) HandiHaler [®]	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II – IV)	kontinuierlich 1x täglich	kontinuierlich	365 Tage bei täglicher Behandlung

Zusatzdokument zur Nachforderung fehlender Unterlagen/Angaben

Formoterol (Oxis®) 12 mcg	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II – IV)	kontinuierlich 2x täglich	kontinuierlich	365 Tage bei täglicher Behandlung
Salmeterol (Serevent®) 25 mcg (Dosieraerosol) oder 50 mcg (Pulverinhalator) (Salmeterol)	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II – IV)	kontinuierlich 2x täglich	kontinuierlich	365 Tage bei täglicher Behandlung
Budecort® 200 Novolizer® 200 mcg (Pulverinhalator) (Budesonid)	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe III – IV bei ≥ 2 Exazerbationen)	kontinuierlich 2x täglich	kontinuierlich	365 Tage bei täglicher Behandlung
Vergleichbare Arzneimittel im Indikationsgebiet				
Ultibro®	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II – IV)	kontinuierlich 1x täglich	kontinuierlich	365 Tage bei täglicher Behandlung
Budecort® 200 Novolizer® 200 mcg (Pulverinhalator) (Budesonid)	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe III – IV bei ≥ 2 Exazerbationen)	kontinuierlich 2x täglich	kontinuierlich	365 Tage bei täglicher Behandlung

Tabelle 3-20: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel		
Anoro®	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II – IV)	365
Budecort® 200 Novolizer® 200 mcg (Pulverinhalator) (Budesonid)	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe III – IV bei ≥ 2 Exazerbationen)	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
SPIRIVA® 18 mcg (Tiotropium) HandiHaler®	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II – IV)	365
Oxis® 12 mcg (Formoterol)	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II – IV)	365
Serevent® 25 mcg (Dosieraerosol) oder 50 mcg (Pulverinhalator) (Salmeterol)	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II – IV)	365

Zusatzdokument zur Nachforderung fehlender Unterlagen/Angaben

Budecort® 200 Novolizer® 200 mcg (Pulverinhalator) (Budesonid)	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe III – IV bei ≥ 2 Exazerbationen)	365
Vergleichbare Arzneimittel im Indikationsgebiet		
Ultibro®	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II – IV)	365
Budecort® 200 Novolizer® 200 mcg (Pulverinhalator) (Budesonid)	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe III – IV bei ≥ 2 Exazerbationen)	365

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Tabelle 3-21: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel	
Anoro®	365 DDD 365 Tage/Jahr x [55 mcg/Tag + 22 mcg/Tag]
Budecort® 200 Novolizer® 200 mcg (Pulverinhalator) (Budesonid)	365 DDD 365 Tage/Jahr x 800 mcg/Tag [2x2x 200 mcg (Pulverinhalator)]
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
SPIRIVA® 18 mcg (Tiotropium) HandiHaler®	365 DDD 365 Tage/Jahr x 18 mcg/Tag

Zusatzdokument zur Nachforderung fehlender Unterlagen/Angaben

Oxis [®] 12 mcg (Formoterol)	365 DDD 365 Tage/Jahr 2 x 12 mcg/Tag
Serevent [®] 25 mcg (Dosieraerosol) oder 50 mcg (Pulverinhalator)	365 DDD 365 Tage/Jahr x 100 mcg/Tag [2x2x 25 mcg (Dosieraerosol) oder 2x1x 50 mcg (Pulverinhalator)]
Budect [®] 200 Novolizer [®] 200 mcg (Pulverinhalator) (Budesonid)	365 DDD 365 Tage/Jahr x 800 mcg/Tag [2x2x 200 mcg (Pulverinhalator)]
Vergleichbare Arzneimittel im Indikationsgebiet	
Ultibro [®]	365 DDD 365 Tage/Jahr x [85 mcg/Tag +43 mcg/Tag]
Budect [®] 200 Novolizer [®] 200 mcg (Pulverinhalator) (Budesonid)	365 DDD 365 Tage/Jahr x 800 mcg/Tag [2x2x 200 mcg (Pulverinhalator)]

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 3-22: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Anoro [®] 30 Dosen	75,66	70,28 [1,80a; 3,58b]
Anoro [®] 90 Dosen	205,01	192,47 [1,80a; 10,74b]
Budect [®] 200 Novolizer [®] 200 mcg (Pulverinhalator) (Budesonid) 3x200 Hübe	67,66	61,38 [1,80a; 4,48b]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
SPIRIVA [®] 18 mcg Inhalationspulver Nachfüllpack	176,30	160,34 [1,80a; 14,16b]

Zusatzdokument zur Nachforderung fehlender Unterlagen/Angaben

90 Kapseln		
SPIRIVA® 18 mcg Inhalationspulver mit HandiHaler® 30 Kapseln	69,15	62,36 [1,80 _a ; 4,99 _b]
Oxis® 12 mcg (Formoterol) 3 Stück à 60 Einzeldosen	86,18	78,43 [1,80 _a ; 5,95 _b]
Serevent® 25 mcg (Dosieraerosol) 2 Stück à 120 Hübe	79,22	72,02 [1,80 _a ; 5,40 _b]
oder 50 mcg (Pulverinhalator) 2 Stück à 60 Einzeldosen	76,36	69,39 [1,80 _a ; 5,17 _b]
Budecort® 200 Novolizer® 200 mcg (Pulverinhalator) (Budesonid) 3x200 Hübe	67,66	61,38 [1,80 _a ; 4,48 _b]
Vergleichbare Arzneimittel im Indikationsgebiet		
Ultibro® 3x30 Kapseln à 60 Einzeldosen	240,84	226,31 [1,80 _a ; 12,73 _b]
Budecort® 200 Novolizer® 200 mcg (Pulverinhalator) (Budesonid) 3x200 Hübe	67,66	61,38 [1,80 _a ; 4,48 _b]
a) Pflichtrabatt der Apotheke		
b) Rabatte für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel nach §§ 130a SGB V Abs. 1 und Abs. 3a, Abs. 3b		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zu den Kosten des ICS geben den Stand zum 15.07.2014 wieder und wurden der großen deutschen Spezialitätentaxe (Lauer-Taxe) entnommen (²Lauer Fischer GmbH 2014).

Budecort® 200 Novolizer®

Zur Ermittlung der Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird der Festbetrag der größten Packung mit der niedrigsten Wirkstoffmenge herangezogen. Für ICS existiert ein Festbetrag (Stufe 2) bei der Dosierung von 200 Mikrogramm in der Packungsgröße N3 in Höhe von 67,66 EUR.

Für die Budecort® 200 Novolizer® Packung mit 3x200 Hüben ergeben sich die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte durch Abzug des Pflichtrabatts der Apotheke in Höhe von 1,80 EUR pro Packung sowie des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Herstellers in Höhe von 4,48 EUR pro Packung (Rabatt für patentfreie nicht wirkstoffgleiche Arzneimittel nach § 130a Absatz 3b SGB V).

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Anoro [®]	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II – IV)	Keine		
Budecort [®] 200 Novolizer [®] 200 mcg (Pulverinhalator) (Budesonid)	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe III – IV bei ≥ 2 Exazerbationen)	Keine		
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
SPIRIVA [®] 18 mcg (Tiotropium)	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II – IV)	Keine		
Formoterol (2x täglich)	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II – IV)	Keine relevanten ^a		
Salmeterol (2x täglich)	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II – IV)	Keine relevanten ^a		
Budecort [®] 200 Novolizer [®] 200 mcg (Pulverinhalator) (Budesonid)	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe III – IV bei ≥ 2 Exazerbationen)	Keine		

Vergleichbare Arzneimittel im Indikationsgebiet				
Ultibro [®]	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II – IV)	Keine relevanten ^a		
Budecort [®] 200 Novolizer [®] 200 mcg (Pulver- inhalator) (Budesonid)	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe III – IV bei ≥ 2 Exazerbationen)	Keine		
<p>^a: Lt. G-BA-Beschluss zu Acclidinium (³Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013) und dem G-BA Beschluss zu Ultibro[®] vom 08.05.2014 (⁴Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014) ergeben sich hier keine notwendigen GKV-Leistungen.</p> <p>Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen: Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, für die Applikation des Arzneimittels (z.B. Infusionsbehältnisse, Infusionsbestecke), für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie z.B. Blutbildbestimmungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf einer ärztlichen Behandlung hinausgehen) anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht berücksichtigt.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Aus der Fachinformation von Budecort[®] 200 Novolizer 200 mcg (Budesonid) (⁵Fachinformation Budecort 200 Novolizer 2013) und unter Berücksichtigung des G-BA Beschlusses für Acclidiniumbromid ergeben sich keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (³Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013).

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Tabelle 3-26: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel			
Anoro [®]	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II – IV) ^b	780,56	2.018.928.094,66
Budect [®] 200 Novolizer [®] 200 mcg (Pulverinhalator) (Budesonid)	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe III – IV bei ≥ 2 Exazerbationen)	149,36	53.013.539,68 ^d
Kosten der ZVT			
SPIRIVA [®] (Tiotropium) HandiHaler [®]	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II-IV) ^b	659,18 ^c	1.704.975.002,62
Formoterol	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II-IV) ^b	318,09	822.742.647,80
Salmeterol	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II-IV) ^b	422,12	1.091.817.179,08
SPIRIVA [®] + Formoterol (freie Kombination)	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II-IV) ^b	977,27	2.527.717.650,43 ^c
SPIRIVA [®] + Salmeterol (freie Kombination)	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II-IV) ^b	1.081,30	2.796.792.181,70 ^c

Zusatzdokument zur Nachforderung fehlender Unterlagen/Angaben

Budecort® 200 Novolizer® 200 mcg (Pulver- inhalator) (Budesonid)	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe III – IV bei ≥ 2 Exazerbationen)	149,36	53.013.539,68 ^d
Gewichteter Mittelwert nach Marktanteilen für die freie Kombination	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II-IV) ^b	1.015,54	2.626.698.324,89
Vergleichbare Arzneimittel im Indikationsgebiet			
Ultibro®	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II-IV) ^b	917,81	2.373.931.010,04
Budecort® 200 Novolizer® 200 mcg (Pulver- inhalator) (Budesonid)	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe III – IV bei ≥ 2 Exazerbationen)	149,36	53.013.539,68 ^d
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-17, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-18 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			
b: Bei der Ermittlung der Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro wird die in Abschnitt 3.2 hergeleitete 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.			
c: Entsprechend der Änderung der Angaben in Anlage XII zur Nutzenbewertung des Wirkstoffs Aclidinium unter dem Abschnitt Therapiekosten vom 20. Juni 2013 wird die einmal jährliche Verordnung einer Kombinationspackung mit 30 Einzeldosen und einem Inhalator bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie SPIRIVA® berücksichtigt. (³ Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013)			
d: Für die Patientenpopulation mit ICS-Zusatztherapie „Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe III – IV bei ≥ 2 Exazerbationen)“ wurden mangels epidemiologischer Patientenzahlen für ≥ 2 Exazerbationen ersatzweise die vollständigen Patientenzahlen in Stufe III (316.777 Patienten) und Stufe IV (38.161 Patienten) herangezogen, unabhängig von der Anzahl der Exazerbationen. Vgl. Tabelle 3-15.			

Modul 4

Anhang 4-A2: Suche nach weiteren Untersuchungen

Datenbankname	MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and MEDLINE(R)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	16.04.2014
Zeitsegment	1946 bis 2014 Woche 15
Suchfilter	Die Zeilen 6 - 13 stammen vom Suchfilter: BMJ Clinical Evidence Strategy (Suche nach randomisierten kontrollierten Studien in MEDLINE, Suchoberfläche Ovid). Verfügbar unter: http://clinicalevidence.bmj.com/x/set/static/ebm/learn/665076.html (aufgerufen am 14.04.2014)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(formoterol or eformoterol or foradil or oxis or atimos modulite or atock or perforomist or salmeterol or serevent or tiotropium or spiriva or Ba 679 BR or indacaterol or onbrez or arcapta or NVA-237 or NVA237 or (NVA adj "237") or glycopyrronium bromide or glycopyrrolate or seebri or enurev breezhaler or acclidinium bromide or tudorza pressair or eklira genuair or symbicort or advair or seretide or olodaterol or striverdi or umeclidinium or GSK573719 or vilanterol or GW642444 or QVA149 or relovair or zephyr or anoro ellipta).ti,ab,nm.	5491
2	exp Pulmonary Disease, Chronic Obstructive/ or exp Chronic obstructive lung disease/	35415
3	(COPD or chronic obstructive pulmonary disease or COAD or chronic obstructive airway disease or chronic obstructive lung disease or chronic bronchitis or emphysema).ti,ab.	60286
4	2 or 3	69295
5	1 and 4	1647
6	"randomized controlled trial".pt.	370219
7	(random\$ or placebo\$ or single blind\$ or double blind\$ or triple blind\$).ti,ab.	782910
8	(retraction of publication or retracted publication).pt.	6430
9	6 or 7 or 8	867607

10	(animals not humans).sh.	3829658
11	((comment or editorial or meta-analysis or practice-guideline or review or letter or journal correspondence) not "randomized controlled trial").pt.	3187191
12	(random sampl\$ or random digit\$ or random effect\$ or random survey or random regression).ti,ab. not "randomized controlled trial".pt.	47025
13	9 not (10 or 11 or 12)	649371
14	5 and 13	637
15	limit 14 to (English or German)	610

Anhang 4-F2: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten – RCT für indirekte Vergleiche

Tabelle 4-289 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Dahl 2013 ENLIGHTEN

Studie: Dahl 2013 ENLIGHTEN

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Dahl R, Chapman KR, Rudolf M, Mehta R, Kho P, Alagappan VKT, et al. Safety and efficacy of dual bronchodilation with QVA149 in COPD patients: The ENLIGHTEN study. Respiratory medicine 2013;107:1558-67.	A

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Studie Dahl 2013 ENLIGHTEN war eine 52-wöchige multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie mit Parallelgruppen. Die Patienten wurden randomisiert und einer Behandlung mit einmal täglich QVA149 110/50 mg oder Placebo zugeteilt.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im Artikel wird das Verhältnis der Gruppenzuteilung (2:1) angegeben und dass die Randomisierung nach Raucherstatus stratifiziert (Raucher/Exraucher) erfolgte. Keine weiteren Details angegeben.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im Artikel wird das Verhältnis der Gruppenzuteilung (2:1) angegeben und dass die Randomisierung nach Raucherstatus stratifiziert (Raucher/Exraucher) erfolgte. Keine weiteren Details angegeben.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

ENLIGHTEN war eine Doppelblindstudie

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

ENLIGHTEN war eine Doppelblindstudie

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. **Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im Hinblick auf die Ausgangsmerkmale der Studienarme bestand eine Unausgewogenheit, da in der QVA149-Gruppe mehr Patienten eine schwere COPD hatten (31,1 %) als in der Placebo-Gruppe (18,6 %). Zudem war der Anteil der Patienten, die bei Studienbeginn inhalative Kortikosteroide verwendeten, in der QVA149-Gruppe höher als in der Placebo-Gruppe (45,8 % bzw. 38,9 %) und die Patienten hatten häufiger einen Myokardinfarkt, einen Schlaganfall und Diabetes mellitus in der Anamnese. Die COPD-bedingte Begleitmedikation wurde fortgeführt (als erlaubte COPD-Hintergrundtherapie) oder nach Studienbeginn neu eingeleitet; dies betraf 60,4 % der Patienten im QVA149-Arm und 51,3 % der Patienten im Placebo-Arm.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es ist keine Verzerrung aufgrund des Studiendesigns und der Durchführung der Studie anzunehmen, jedoch könnte die Unausgewogenheit der aufgenommenen Population die Ergebnisse der Studie beeinflusst haben.

Referenzliste Nachforderung

Referenzliste

1. Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien 2012, "Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) COPD (Langfassung)"
<http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/copd/pdf/nvl-copd-lang-1.9.pdf> (eingesehen am 24-2-2012)
2. Lauer Fischer GmbH 2014, *Lauer Taxe Auszug Budecort 200 Novolizer*, Lauer Fischer GmbH. (eingesehen am 30-7-2014)
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 21-3-2013, "Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Aclidiniumbromid "
https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1674/2013-03-21_AM-RL-XII_Aclidiniumbromid_BAnz.pdf (eingesehen am 15-5-2014)
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 8-5-2014, "Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Indacaterol/Glycopyrronium"
https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1982/2014-05-08_AM-RL-XII_Indacaterol-Glycopyrronium_2013-11-15-D-081.pdf (eingesehen am 9-5-2014)
5. Fachinformation Budecort 200 Novolizer 2013, Astellas Pharma GmbH. (eingesehen am 29-7-2014)