

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Aclidiniumbromid und Formoterol
(Duaklir[®] Genuair[®] / Brimica[®] Genuair[®])*

AstraZeneca GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 30.01.2015

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	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	24
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	29

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte aus RCTs bei COPD-Patienten der Stufen II und III mit Duaklir [®] Genuair [®] / Brimica [®] Genuair [®] im Vergleich zu Formoterol	15
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-10: Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der untersuchten patientenrelevanten Endpunkte (Patienten mit COPD Stufe II und III).....	19
Tabelle 1-11: Bedarfsdeckung bei der COPD-Behandlung mit Duaklir [®] Genuair [®] / Brimica [®] Genuair [®]	22
Tabelle 1-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-13: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	24
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	24
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	25
Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACLIFORM	ACLIdinium/FORMoterol fumarate combination for Investigative use in the treatment of moderate to severe COPD Study (M/40464/30 Studie)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AUGMENT	Aclidinium/formoterol FUmurate Combination for InvestiGative use in the TreatMENT of Moderate to Severe COPD Study (LAC-MD-31)
BDI	Baseline Dyspnea Index
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
EQ-5D	European Quality of Life Scale 5-dimension
E-RS	EXACT Respiratory Symptoms
EXACT	Exacerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool (Patientenfragebogen)
FEV1	Einsekundenkapazität
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HCRU	Health Care Resource Utilization
ICS	Inhalative Corticosteroide
IPD	Individual Patient Data
KI	Konfidenzintervall
LABA	Long-acting beta2 agonists (langwirksame Beta-2-Sympathomimetika)
LAMA	Long-acting muscarinic antagonists (langwirksame Anticholinergika)
MWD	Mittelwertsdifferenz
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
OR	Odds Ratio
RCT	Randomized Clinical Trial
SGRQ	St George's Respiratory Questionnaire
TDI	Transition Dyspnoea Index
VerfO	Verfahrensordnung

z. B.	Zum Beispiel
-------	--------------

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:	AstraZeneca GmbH
Anschrift:	Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel

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

Name:	Dr. Julia Büchner
Position:	Vice President Pricing & Market Access
Adresse:	Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel
Telefon:	04103 70 8 3233
Fax:	04103 70 87 3233
E-Mail:	Julia.Buechner@astrazeneca.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Acclidiniumbromid und Formoterolfumarat-Dihydrat
Handelsname:	Duaklir [®] Genuair [®] 340/12 Mikrogramm Pulver zur Inhalation / Brimica [®] Genuair [®] 340/12 Mikrogramm Pulver zur Inhalation
ATC-Code:	R03AL05

Aus Gründen der Übersichtlichkeit wird im Folgenden von der Wirkstoffkombination Acclidiniumbromid/Formoterol und den Handelsnamen Duaklir[®] Genuair[®] und Brimica[®] Genuair[®] gesprochen.

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)

Die Fixkombination Duaklir[®] Genuair[®] / Brimica[®] Genuair[®] enthält das Parasympatholytikum Acclidiniumbromid und das Sympathomimetikum Formoterol.

Acclidiniumbromid ist ein langwirksamer, kompetitiver, selektiver Muskarinrezeptor-Antagonist (LAMA). Das Parasympatholytikum inhibiert die Muskarinrezeptoren, wodurch es die Acetylcholin-vermittelte Kontraktion der Atemwegsmuskulatur hemmt und zu einer geringeren Schleimproduktion in der Lunge führt.

Formoterol ist ein langwirksamer, selektiver Beta-2-Rezeptor-Agonist (LABA). Das Sympathomimetikum erzielt seine Wirkung durch die Aktivierung der Beta-2-Rezeptoren und die dadurch ausgelöste Relaxation der Atemwegsmuskulatur.

Das Anwendungsgebiet der Fixkombination aus Acclidiniumbromid und Formoterol unterscheidet sich grundsätzlich von denen der kurzwirksamen Bronchodilatoren, der Methylxanthine und der PDE-4-Inhalatoren. Die genannten Arzneimittel werden im Gegensatz zu Duaklir[®] Genuair[®] / Brimica[®] Genuair[®] ausschließlich als Bedarfs- oder Add-on-Therapie, sowie nach Ausschöpfen aller anderen Therapiealternativen eingesetzt.

Die Fixkombination aus Acclidiniumbromid und Formoterol vereint die Wirkmechanismen der beiden Monosubstanzen. Dies führt zu additiven Effekten und einer gesteigerten bronchodilatatorischen Wirkung im Vergleich zu den Einzelsubstanzen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Formoterol stellt in der Gruppe der LABAs mit einer 17-jährigen Marktpräsenz den am besten etablierten Wirkstoff dar. Dies bestätigen auch die Verordnungen der LABAs, bei denen Formoterol mit 96 % die deutliche Mehrheit der Anteile besitzt. Aclidiniumbromid unterscheidet sich von den meisten anderen LAMAs durch eine schnelle Hydrolyse im Blutplasma. Hierdurch sind bei Aclidiniumbromid keine Dosisanpassungen bei eingeschränkter Nierenfunktion notwendig. Mit der Kombination aus Aclidiniumbromid und Formoterol steht eine Fixkombination mit bewährten und in ihrer Wirksamkeit und Effektivität überzeugenden Wirkstoffen zur Dauertherapie der COPD zu Verfügung.

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
Duaklir [®] Genuair [®] / Brimica [®] Genuair [®] ist indiziert als bronchodilatatorische Erhaltungstherapie zur Linderung von Symptomen bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD).	24.11.2014	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	Patienten mit COPD Stufe II	Formoterol
	Patienten mit COPD Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr	Formoterol
	Patienten mit COPD Stufe IV mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr	Formoterol
	Patienten mit COPD Stufe III und IV mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr	Formoterol in Kombination mit einer bestehenden Therapie mit ICS

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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

Der G-BA bestimmte im Beratungsgespräch am 29.01.2014 für das vorliegende Anwendungsgebiet die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie:

- 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. $FEV_1 < 30\%$ Soll oder respiratorischer Insuffizienz) mit mehr als zwei Exazerbationen pro Jahr zusätzlich inhalative Corticosteroide.

In einem gesonderten Schreiben des G-BA vom 8. April 2014 wurde folgende Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bekanntgegeben:

- 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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Bei darüberhinausgehenden Schweregraden ($30\% \leq FEV_1 < 50\%$ Soll bzw. $FEV_1 < 30\%$ Soll oder respiratorischer Insuffizienz) mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr zusätzlich inhalative Corticosteroide.

Da langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol) oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropiumbromid) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen im vorliegenden Anwendungsgebiet gemäß G-BA als gleichwertige Alternativen anzusehen sind und im Vergleich mit dem Wirkstoff Formoterol Daten aus randomisierten klinischen Studien vorliegen, wird Formoterol als Vergleichstherapie gewählt. Es sei darauf hingewiesen, dass bei der Behandlung der COPD neben der hier gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie noch andere Therapien in der realen Verordnungssituation relevant sind.

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)

In die Bewertung des Zusatznutzens wurden vier RCTs (Evidenzstufe 1b) eingeschlossen: zwei 24-wöchige pivotale Wirksamkeitsstudien (ACLIFORM und AUGMENT), eine 28-wöchige Verlängerungs- (LAC-MD-36) und eine 52-wöchige Langzeitsicherheitsstudie (LAC-MD-32). Für die ACLIFORM und AUGMENT-Studien wurde eine IPD-Meta-Analyse (Evidenzstufe 1a) durchgeführt.

Die Fixkombination Duaklir[®] Genuair[®] / Brimica[®] Genuair[®] war der Vergleichstherapie Formoterol in der IPD-Meta-Analyse bei COPD-Patienten der Stufen II und III in folgenden patientenrelevanten Endpunkten überlegen:

- Transition Dyspnea Index (TDI)-Responder:

Mit dem Fragebogen TDI wird das COPD-Hauptsymptom Dyspnoe (Atemnot) erhoben, welches für den Patienten eine große Belastung darstellt.

Der Anteil der Patienten (TDI-Responder) mit einer klinisch relevanten Verbesserung ihrer Atemnot (Zunahme des TDI-Gesamtscore um ≥ 1 Punkt) zur Woche 24 unter Duaklir[®] Genuair[®] / Brimica[®] Genuair[®] war signifikant höher als unter Formoterol:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- OR: 1,71 (95 %-KI: [1,12; 2,63]); p = 0,014.

Dieses Ergebnis wurde durch einen signifikant höheren mittleren TDI-Gesamtscore über 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangsscore unter Duaklir[®] Genuair[®] / Brimica[®] Genuair[®] gegenüber Formoterol bestätigt:

- MWD: 0,70 (95 %-KI: [0,23; 1,17]); p = 0,0033

- EXACT Respiratory Symptoms (E-RS)-Responder:

E-RS ist ein Teil des validierten EXACT Fragebogens, mit dem die Schwere respiratorischer Symptome in den Symptom-Komplexen Atemlosigkeit, Husten und Auswurf sowie weiteren Brustsymptomen erhoben wird.

Der Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung der COPD-Symptomatik (Abnahme des E-RS-Gesamtscore um ≥ 2 Punkte) zur Woche 24 unter Duaklir[®] Genuair[®] / Brimica[®] Genuair[®] war signifikant höher als unter Formoterol:

- OR: 1,96 (95 %-KI: [1,35; 2,85]); p < 0,001.

Dieses Ergebnis wurde durch einen signifikant höheren mittleren E-RS-Gesamtscore über 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert unter Duaklir[®] Genuair[®] / Brimica[®] Genuair[®] gegenüber Formoterol bestätigt:

- MWD -1,037 (95 %-KI: [-1,63; -0,45]); p = 0,0006

Darüber hinaus erreichte Duaklir[®] Genuair[®] / Brimica[®] Genuair[®] auch in jedem einzelnen Symptomkomplex des E-RS (Atemlosigkeit, Husten und Auswurf sowie weitere Brustsymptome) eine signifikant höhere Responderrate als Formoterol.

- Saint George (SGRQ)-Gesamtscore:

Beim SGRQ handelt es sich um einen validierten krankheitsspezifischen Fragebogen zur Ermittlung der Lebensqualität. Ziel des standardisierten Fragebogens ist es, die körperliche Beeinträchtigung und die subjektive Lebensqualität von Patienten mit Atemwegserkrankungen zu messen.

Für den SGRQ-Gesamtscore ergab sich eine statistisch signifikante Verbesserung der Lebensqualität im Vergleich zum Ausgangswert unter Duaklir[®] Genuair[®] / Brimica[®] Genuair[®] gegenüber Formoterol:

- MWD: -1,895 (95 %-KI: [-3,77; -0,02]); p = 0,0475

In allen weiteren patientenrelevanten Endpunkten zur Wirksamkeit und Lebensqualität (Exazerbationen, EQ-5D) war Duaklir[®] Genuair[®] / Brimica[®] Genuair[®] der Vergleichstherapie Formoterol nur numerisch überlegen. Tabelle 1-8 gibt einen Überblick über die wichtigsten Ergebnisse.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Hinsichtlich der sicherheitsrelevanten Endpunkte sowie der Mortalität war kein Unterschied zwischen Duaklir[®] Genuair[®] / Brimica[®] Genuair[®] und der Vergleichstherapie Formoterol nachweisbar. Auch die Langzeitsicherheitsstudie bestätigt ein vergleichbares Verträglichkeitsprofil.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte aus RCTs bei COPD-Patienten der Stufen II und III mit Duaklir® Genuair® / Brimica® Genuair® im Vergleich zu Formoterol

Patientenrelevante Endpunkte	Ergebnis der IPD-Meta-Analyse der pivotalen Studien	
	Effektschätzer [95% - Konfidenzintervall]	p-Wert
Morbidität		
Dyspnoe:		
TDI-Responder (OR)	1,71 ¹ [1,12; 2,63]	0,014
TDI-Gesamtscore (Mittelwertsdifferenz)	0,70 [0,23; 1,17]	0,0033
COPD-Symptome:		
E-RS-Responder (OR)	1,96 ^{2,3} [1,35; 2,85]	<0,001
E-RS-Gesamtscore (Mittelwertsdifferenz)	-1,037 ¹ [-1,63; -0,45]	0,0006
E-RS-Responder für Symptomkomplex Atemnot (OR)	1,70 ^{2,3} [1,16; 2,49]	0,007
E-RS-Responder für Symptomkomplex Husten und Auswurf (OR)	2,03 ^{2,3} [1,41; 2,90]	<0,001
E-RS-Responder für Symptomkomplex Brustsymptome (OR)	1,65 [1,16; 2,35]	0,006
Moderate Exazerbationen *		
Risk Ratio:	0,80 [0,51; 1,25]	0,324
Rate Ratio:	0,77 [0,46; 1,28]	0,313
Schwere Exazerbationen*		
Risk Ratio:	0,60 [0,14; 2,49]	0,482
Rate Ratio:	0,72 ¹ [0,14; 3,66]	0,691
Moderate/ schwere Exazerbationen *		
Risk Ratio:	0,78 [0,51; 1,18]	0,240

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patientenrelevante Endpunkte	Ergebnis der IPD-Meta-Analyse der pivotalen Studien	
	Effektschätzer [95% - Konfidenzintervall]	p-Wert
Rate Ratio:	0,76 [0,47; 1,24]	0,276
Exazerbationen (EXACT)* (Mittelwertsdifferenz)	0,82 [0,64; 1,03]	0,090
Lebensqualität		
SGRQ-Responder (OR)	1,338 [0,888; 2,015]	0,1639
SGRQ-Gesamtscore (Mittelwertsdifferenz)	-1,895 [-3,77; -0,02]	0,0475
EQ-5D (Mittelwertsdifferenz)	ACLIFORM: <i>Weighted Healthy Index Score:</i> 0,012 [-0,02; 0,05] 0,4681 <i>Visual Analog Scale:</i> 0,601 [-2,23; 3,43] 0,6772	
Unerwünschte Ereignisse (Risk Ratio)		
Unerwünschte Ereignisse *	1,04 [0,91; 1,18]	0,566
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse *	1,50 [0,77; 2,91]	0,230
Abbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	1,55 [0,73; 3,26]	0,252
Mortalität (Peto-OR)		
Gesamtmortalität	1,00 [0,06; 15,93]	1,00
* IPD-Meta-Analyse trotz festgestellter Heterogenität der Studien bzgl. dieses Endpunktes durchgeführt ⁿ Beobachtete Effektmodifikationen (in Klammern die Patientengruppe, die primär profitiert): 1 Hinweis einer Effektmodifikation bzgl. COPD-Schweregrad (III) 2 Beleg einer Effektmodifikation bzgl. COPD-Schweregrad (III) 3 Beleg einer Effektmodifikation bzgl. Alter (≥65)		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die durchgeführten Subgruppenanalysen weisen beim Endpunkt Dyspnoe auf eine Effektmodifikation bzgl. Schweregrad hin. Bei der COPD-Symptomatik wurde eine Effektmodifikation bzgl. Schweregrad und Alter beobachtet.

COPD-Patienten der Stufen III und IV mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr, die eine begleitende ICS Therapie erhielten, wurden separat ausgewertet. Die dargestellten Ergebnisse können aufgrund der niedrigen Patientenzahl nicht als adäquate Evidenz betrachtet werden. In der Auswertung zeigen sich unter den statistischen Limitationen keine signifikanten Unterschiede bei den Wirksamkeitsendpunkten zwischen der Wirkstoffkombination aus Acclidiniumbromid/Formoterol und der Monotherapie mit Formoterol. Die Sicherheitsendpunkte (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse, Abbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen und Mortalität lassen ebenfalls keinen signifikanten Vor- oder Nachteil erkennen.

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)

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit COPD Stufe II	ja
	Patienten mit COPD Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr	ja
	Patienten mit COPD Stufe IV mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr	nein
	Patienten mit COPD Stufe III und IV mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr	nein

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Im vorliegenden Dossier wurde das Kombinationspräparat Duaklir[®] Genuair[®] / Brimica[®] Genuair[®] (LAMA-LABA Kombination aus Acclidiniumbromid und Formoterol) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Formoterol verglichen. In die Bewertung des Zusatznutzens wurden vier randomisierte kontrollierte Studien (RCT) (Evidenzstufe 1b) eingeschlossen. Dabei handelt es sich um zwei 24-wöchige pivotale Wirksamkeitsstudien (ACLIFORM und AUGMENT), eine 28-wöchige Verlängerungs- (LAC-MD-36) und eine 52-wöchige Langzeitsicherheitsstudie (LAC-MD-32). Für die pivotalen Studien (ACLIFORM und AUGMENT) wurde eine a priori geplante IPD-Meta-Analyse (Evidenzstufe 1a) durchgeführt.

Für Duaklir[®] Genuair[®] / Brimica[®] Genuair[®] ergibt sich in der Zusammenschau der Ergebnisse bei COPD-Patienten der Schweregrade II und III gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Formoterol eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere eine Abschwächung schwerer Symptome und eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung. Hieraus ergibt sich für Duaklir[®] Genuair[®] / Brimica[®] Genuair[®] ein Beleg für einen **beträchtlichen** Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Formoterol (Tabelle 1-10).

Die durchgeführte IPD-Meta-Analyse (Evidenzstufe 1a) zeigt einen klinisch relevanten und statistisch signifikanten Vorteil hinsichtlich des schwerwiegenden Symptoms Dyspnoe (mittels TDI erhoben) und der COPD-Symptomatik (mittels E-RS erhoben). Zudem zeigt sich für den SGRQ-Gesamtscore eine statistisch signifikante Verbesserung der Lebensqualität.

Der BDI Mittelwert zeigt, dass die Patienten eine 50% Beeinträchtigung der Atemtätigkeit zum Ausgang der Studie aufwiesen. Atemnot ist eines der Hauptsymptome der COPD und stellt für die Patienten eine schwerwiegende Beeinträchtigung dar. Sie schränkt nicht nur die Belastbarkeit im Alltag ein, sondern führt auch zu einem allgemeinen Schonverhalten der Patienten. Hierdurch geraten die Patienten in einen Kreislauf aus Inaktivität und körperlicher Dekonditionierung, welcher zu einer Verschlechterung des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität führt. Darüber hinaus ist die Atemnot ein Symptom der bronchialen Obstruktion. Über die Zeit kann es zu einer zunehmenden Fixierung der Atemwege mit deren Kollaps bei forciertem Ausatmen kommen. Dies kann zur Überblähung der Lunge sowie Folgeschaden der Lunge und des Herzkreislaufs führen. Schlecht eingestellte Atemtätigkeit erhöht die Wahrscheinlichkeit von Krankenhausaufenthalten und der Mortalität. Duaklir[®] Genuair[®] / Brimica[®] Genuair[®] wirkt dieser Entwicklung entgegen, indem die Dyspnoe in einem Ausmaß gelindert wird, das signifikant höher ist als unter der Vergleichstherapie Formoterol. Die Linderung der Atemnot ist ebenso wie die klinisch signifikante Linderung der COPD-Symptomatik für die Patienten direkt spürbar, wie die Erhebung mittels validierter Patienten-berichteter Instrumente gezeigt hat. Die daraus resultierende Steigerung des Wohlbefindens wird durch die gemessene signifikante Verbesserung des SGRQ-Gesamtscores bestätigt. Duaklir[®] Genuair[®] / Brimica[®] Genuair[®] erreicht damit eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens und somit des Gesundheitszustands des Patienten und dessen Lebensqualität. Der Zusatznutzen bzgl. Dyspnoe gilt für die Gesamtpopulation (COPD-Patienten der Schweregrade II und III), zudem ergab eine

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Untersuchung potentieller Effektmodifikationen einen Hinweis darauf, dass insbesondere Patienten mit Schweregrad III von der Behandlung mit der Wirkstoffkombination profitieren. Bei der COPD-Symptomatik wurden ebenfalls Patienten mit Schweregrad III und zusätzlich über 65-Jährige Patienten der Schweregrade II und III als besonders profitierende Gruppe identifiziert (Beleg für eine Effektmodifikation).

In allen weiteren Endpunkten zur Wirksamkeit und Lebensqualität (Exazerbationen, EQ-5D) war Duaklir® Genuair® / Brimica® Genuair® der Vergleichstherapie Formoterol nur numerisch überlegen. Hinsichtlich der sicherheitsrelevanten Endpunkte sowie der Mortalität war kein Unterschied zwischen Duaklir® Genuair® / Brimica® Genuair® der Vergleichstherapie Formoterol nachweisbar.

Tabelle 1-10: Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der untersuchten patientenrelevanten Endpunkte (Patienten mit COPD Stufe II und III)

Patientenrelevante Endpunkte	Operationalisierung	Zusatznutzen gegenüber Formoterol
Morbidität		
Dyspnoe	TDI (Transition Dyspnea Index)	+
COPD-Symptome	E-RS (EXACT-Respiratory Symptoms)	+
COPD-Exazerbationen	HCRU (Health care utilisation definition)	=
	EXACT (EXAcerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool)	=
Lebensqualität		
Lebensqualität (krankheitsspezifisch)	SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire)	+
Lebensqualität (allgemein)	EQ-5D (EuroQOL five dimensions questionnaire)	=
Unerwünschte Ereignisse		
Unerwünschte Ereignisse	Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	=
Schwere unerwünschte Ereignisse	Patienten mit mindestens einem schweren unerwünschten Ereignis	=
Abbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	Patienten, die aufgrund von unerwünschten Ereignissen die Studie abbrechen	=
Mortalität		
Gesamt mortalität	Todesfälle	=
+ Acclidiniumbromid/ Formoterol signifikant besser ($p < 0,05$) = kein Unterschied zwischen den Behandlungen ($p > 0,05$) - Formoterol alleine signifikant besser ($p < 0,05$)		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für die COPD-Patienten der Stufen III und IV mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr, die eine begleitende ICS Therapie erhielten, konnten in der Zusammenschau der Ergebnisse aufgrund der geringen Anzahl von Patienten keine belastbaren Aussagen zum Zusatznutzen der Wirkstoffkombination aus Aclidiniumbromid und Formoterol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Formoterol getroffen werden. Somit ist ein Zusatznutzen für diese Population nicht belegbar.

In den durchgeführten Analysen waren hinsichtlich der untersuchten patientenrelevanten Endpunkte zur Wirksamkeit, Sicherheit und Mortalität keine Unterschiede zwischen der Wirkstoffkombination aus Aclidiniumbromid und Formoterol und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Formoterol nachweisbar.

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)

Bei der COPD handelt es sich um eine chronische Lungenkrankheit mit progredienter Atemwegsobstruktion. Der nicht aufzuhaltende progrediente Verlauf kann jedoch durch eine Abschwächung der im Folgenden dargestellten folgenschweren Symptomatik verzögert und die Lebensqualität der Patienten erheblich verbessert werden.

Hauptsymptome der COPD sind chronischer Husten, Auswurf und Atemnot. Die Patienten können ihren Alltag (Einkaufen, Treppensteigen, Körperpflege, selbstständiges Anziehen) aufgrund von Kurzatmigkeit immer weniger selbstständig bewältigen. Weitere Begleitfaktoren sind Gewichts- und Konzentrationsverlust, Schlafstörungen, Müdigkeit und Niedergeschlagenheit. Die verringerte körperliche Belastbarkeit führt zu reduzierter Aktivität, verbunden mit einem Abbau von Muskelmasse und einer weiteren Verschlechterung der körperlichen Leistungsfähigkeit. So stellt die COPD-Erkrankung einen Teufelskreis dar, der die Lebensqualität der Patienten stark beeinträchtigt. Hinzu kommen Komorbiditäten wie z. B. Bluthochdruck, kardiovaskuläre Erkrankungen, Bronchialkrebs sowie Lungeninfektionen, von denen nach Schätzungen zwei Drittel der COPD-Patienten betroffen sind.

Duaklir[®] Genuair[®] / Brimica[®] Genuair[®] ist als bronchodilatatorische Erhaltungstherapie zur Linderung von Symptomen bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung

Aclidiniumbromid und Formoterol

(Duaklir[®] Genuair[®] / Brimica[®] Genuair[®])

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(COPD) indiziert. Das Anwendungsgebiet umfasst zunächst ohne Einschränkung alle Stufen der COPD (I–IV). Gemäß den Therapieempfehlungen der NVL bzw. GOLD-Leitlinie sollen langwirksame Bronchodilatoren nur bei COPD-Stufe II-IV eingesetzt werden (Stufe I bei Bedarf kurzwirksame Bronchodilatoren).

Da es sich bei der Behandlung mit der Wirkstoffkombination aus Aclidiniumbromid und Formoterol um eine Dauertherapie mit langwirksamen Bronchodilatoren handelt, lautet die Zielpopulation wie folgt: Erwachsene mit COPD der Stufe 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)

Da es sich bei der COPD um eine chronische und fortschreitende Erkrankung handelt werden die Therapieziele der COPD-Behandlung in den nationalen und internationalen Leitlinien in folgende drei Zielkategorien unterteilt:

- Linderung der Beschwerden
- Vermeidung zukünftiger Risiken
- Verminderung der Progression der Erkrankung

Das Erreichen der Therapieziele hängt maßgeblich von der Schwere der Erkrankung ab. Da es sich bei der COPD um eine irreversible Schädigung der Lunge handelt, können die Beschwerden lediglich gelindert, die Patienten jedoch nicht geheilt werden. Somit stellt die Symptomlinderung das übergeordnete und für den Patienten maßgebliche Therapieziel der COPD-Behandlung dar. Mit der Linderung der vordergründigen Symptome (Atemnot, Hustenreiz, Auswurf) können eine Erhöhung bzw. Erhaltung der Lebensqualität und der körperlichen Belastbarkeit sowie eine Verbesserung des Gesundheitsstatus erreicht werden. Mit derzeit üblichen Standardtherapien wie der LAMA- bzw. LABA-Monotherapie werden diese Ziele bei Patienten mit mittelschwerer bis sehr schwerer COPD-Symptomatik nur unzulänglich erreicht.

Für die Therapiezielerreichung spielen der Zeitpunkt des Wirkeintritts und die konstante Wirkung eine bedeutende Rolle. Die Kombination Aclidiniumbromid+Formoterol erzielt bereits ab dem ersten Behandlungstag ihre volle Wirksamkeit. Zudem ist die erreichte Bronchodilatation durch die zweimalige Gabe pro Tag über 24 Stunden konstant. Darüber hinaus reduziert das in der Kombination enthaltene Aclidiniumbromid signifikant das Risiko von Exazerbationen. Der Therapieerfolg wird zudem durch die einfache Handhabung des Genuair[®]-Inhalators und dessen zuverlässige Wirkstoffabgabe gewährleistet (Tabelle 1-11).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Bedarfsdeckung bei der COPD-Behandlung mit Duaklir® Genuair® / Brimica® Genuair®

Bedarfsdeckung	Therapiezielkategorie
<ul style="list-style-type: none"> Schneller Wirkeintritt & anhaltende Bronchodilatation über 24 Stunden durch zweimalige tägliche Gabe Signifikante Symptomlinderung über den gesamten Tag Sichere, anwenderfreundliche Handhabung und hohe Depositionsrates des Genuair®-Inhalators Gute Verträglichkeit 	Linderung der Beschwerden
<ul style="list-style-type: none"> Reduktion des Exazerbationsrisikos Einfache Handhabung des Genuair®-Inhalators ermöglicht langfristige Therapie und minimiert Anwendungsfehler 	Vermeidung zukünftiger Risiken

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 3.2.4)

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	Patienten mit COPD Stufe II	337.761– 398.895
	Patienten mit COPD Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr ^b	21.451 – 25.334
	Patienten mit COPD Stufe IV mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr ^b	2.152 – 2.541
	Patienten mit COPD Stufe III und IV mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr ^c	30.439 – 35.948
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Ohne Begleittherapie mit ICS. c: Mit Begleittherapie mit ICS.		

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 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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	Patienten mit COPD Stufe II	Entspricht Kurzbezeichnung	Beträchtlicher Zusatznutzen	337.761– 398.895
	Patienten mit COPD Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr ^b	Entspricht Kurzbezeichnung	Beträchtlicher Zusatznutzen	21.451 – 25.334
	Patienten mit COPD Stufe IV mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr ^b	Entspricht Kurzbezeichnung	Zusatznutzen nicht belegbar	2.152 – 2.541
	Patienten mit COPD Stufe III und IV mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr ^c	Entspricht Kurzbezeichnung	Zusatznutzen nicht belegbar	30.439 – 35.948
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Ohne eine Begleittherapie mit ICS. c: Mit Begleittherapie mit ICS.				

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	Patienten mit COPD Stufe II	818,41 €	276.426.980 €- 326.459.657 €
	Patienten mit COPD Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr ^b	818,41 €	17.555.713 €- 20.733.599 €
	Patienten mit COPD Stufe IV mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr ^b	818,41 €	1.761.218 €- 2.079.580 €
	Patienten mit COPD Stufe III und IV mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr ^c	858,58 €- 1059,35 €	26.134.317 €-38.081.514 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Ohne eine Begleittherapie mit ICS.

c: Mit Begleittherapie mit ICS.

d: Da in dieser Population gleichzeitig zur Gabe des zu bewertenden Arzneimittels (818,41 €) auch ICS gegeben wird, werden hier die Kosten der ICS-Therapie (40,17 €- 240,94 €) mit dargestellt.

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
321.878.228 €- 387.354.350 €

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	Patienten mit COPD Stufe II	Entspricht Kurzbezeichnung	818,41 €	276.426.980 €- 326.459.657 €
	Patienten mit COPD Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr ^b	Entspricht Kurzbezeichnung	818,41 €	17.555.713 €- 20.733.599 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Ohne Begleittherapie mit ICS.
Da wie in Tabelle 1-13 dargestellt für die Populationen „Patienten mit COPD Stufe IV mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr“ und „Patienten mit COPD Stufe III und IV mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr“ kein Zusatznutzen belegbar ist, werden diese Populationen hier nicht dargestellt.

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
293.982.693 €- 347.193.256 €

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	Patienten mit COPD Stufe II	Formoterol	Entspricht Kurzbezeichnung	342,83 €	115.794.604 €- 136.753.173 €
	Patienten mit COPD Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr ^b		Entspricht Kurzbezeichnung	342,83 €	7.354.046 €- 8.685.255 €
	Patienten mit COPD Stufe IV mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr ^b		Entspricht Kurzbezeichnung	342,83 €	737.770 €- 871.131 €
	Patienten mit COPD Stufe III und IV mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr ^{c, d}		Entspricht Kurzbezeichnung	383,00 €- 802,08 €	11.658.137 €- 28.833.172 €
	Patienten mit COPD Stufe II	Tiotropium	Entspricht Kurzbezeichnung	671,32 €	226.745.715 €- 267.786.191 €
	Patienten mit COPD Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr ^b		Entspricht Kurzbezeichnung	671,32 €	14.400.485 €- 17.007.221 €
	Patienten mit COPD Stufe IV mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr ^b		Entspricht Kurzbezeichnung	671,32 €	1.444.681 €- 1.705.824 €
	Patienten mit COPD Stufe III und IV mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr ^{c, d}		Entspricht Kurzbezeichnung	711,49 €- 912,26 €	21.657.044 €- 32.793.922 €
	Patienten mit COPD Stufe II	Salmeterol	Entspricht Kurzbezeichnung	470,96 €	159.071.921 €- 187.863.589 €
	Patienten mit COPD Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr ^b		Entspricht Kurzbezeichnung	470,96 €	10.102.563 €- 11.931.301 €
	Patienten mit COPD Stufe IV mit		Entspricht	470,96 €	1.013.506 €-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	höchstens einer Exazerbation pro Jahr ^b		Kurzbezeichnung		1.196.709 €
	Patienten mit COPD Stufe III und IV mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr ^{c, d}		Entspricht Kurzbezeichnung	511,13 €-793,37 €	15.558.286 €-28.520.065 €
	Patienten mit COPD Stufe II	Kombination aus Formoterol und Tiotropium	Entspricht Kurzbezeichnung	1.014,15 €	342.540.318 €-404.539.364 €
	Patienten mit COPD Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr ^b		Entspricht Kurzbezeichnung	1.014,15 €	21.754.532 €-25.692.476 €
	Patienten mit COPD Stufe IV mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr ^b		Entspricht Kurzbezeichnung	1.014,15 €	2.182.451 €-2.576.955 €
	Patienten mit COPD Stufe III und IV mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr ^{c, d}		Entspricht Kurzbezeichnung	1.054,32 €-1.255,09 €	32.092.446 €-45.117.975 €
	Patienten mit COPD Stufe II		Kombination aus Salmeterol und Tiotropium	Entspricht Kurzbezeichnung	1.142,28€
	Patienten mit COPD Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr ^b	Entspricht Kurzbezeichnung		1.142,28€	24.503.048 €-28.938.522 €
	Patienten mit COPD Stufe IV mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr ^b	Entspricht Kurzbezeichnung		1.142,28€	2.458.187 €-2.902.533 €
	Patienten mit COPD Stufe III und IV mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr ^{c, d}	Entspricht Kurzbezeichnung		1.182,45 €-1.383,22 €	35.992.596 €-49.723.993 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Ohne Begleittherapie mit ICS.

c: Mit Begleittherapie mit ICS.

d: Bei dieser Population fließen ebenfalls die Kosten einer gleichzeitigen ICS-Gabe mit ein (sowohl als freie als auch als Fixkombination).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Wie vom G-BA im Rahmen eines Beratungsgesprächs festgelegt kommen für die im vorliegenden Dossier betrachteten Populationen ab einem mittleren Schweregrad ($50\% \leq \text{FEV1} < 80\%$ Soll) langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol) oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropiumbromid) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen und bei darüberhinausgehenden Schweregraden ($30\% \leq \text{FEV1} < 50\%$ Soll bzw. $\text{FEV1} < 30\%$ Soll od. respiratorischer Insuffizienz) mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr zusätzlich inhalative Corticosteroide als zweckmäßige Vergleichstherapie für Duaklir[®] Genuair[®] / Brimica[®] Genuair[®] in Betracht. Da all diese Wirkstoffe und deren Kombination im Verordnungsalltag bei COPD-Patienten eine relevante Rolle spielen und die Kostendarstellung durch die Darstellung nur eines Wirkstoffes ein verzerrtes und unrealistisches Bild erzeugen würde, werden hier alle als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kommenden Wirkstoffe dargestellt.

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)

Duaklir[®] Genuair[®] / Brimica[®] Genuair[®] sollte nicht bei **Asthma** angewendet werden; es wurden keine klinischen Studien mit Duaklir[®] Genuair[®] / Brimica[®] Genuair[®] bei Asthma durchgeführt.

In klinischen Studien traten mit Duaklir[®] Genuair[®] / Brimica[®] Genuair[®] in der empfohlenen Dosis keine **paradoxen Bronchospasmen** auf. Mit anderen Inhalationstherapien wurden jedoch paradoxe Bronchospasmen beobachtet. Bei Auftreten von Bronchospasmen muss die Behandlung abgebrochen und eine andere Therapie in Erwägung gezogen werden.

Duaklir[®] Genuair[®] / Brimica[®] Genuair[®] ist nicht zur Behandlung von **akuten Bronchospasmus-Anfällen** indiziert.

Patienten mit einem **Myokardinfarkt** während der vorangegangenen 6 Monate, einer **instabilen Angina pectoris**, einer **erstmalig diagnostizierten Arrhythmie** während der vorangegangenen 3 Monate, einem QTc (Bazett-Formel) über 470 msec oder einer Krankenhauseinweisung während der vorangegangenen 12 Monate aufgrund **einer Herzinsuffizienz der Stadien III und IV** gemäß der Klassifikation der „New York Heart Association“ (NYHA III und NYHA IV) wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen. Daher sollte Duaklir[®] Genuair[®] / Brimica[®] Genuair[®] bei diesen Patientengruppen mit Vorsicht angewendet werden. β 2-Adrenozeptoragonisten können bei einigen Patienten einen Anstieg von Pulsfrequenz und Blutdruck, Veränderungen im Elektrokardiogramm, wie beispielsweise eine T-Wellen-Abflachung, eine ST-Senkung und ein verlängertes QTc-Intervall, verursachen. Bei Auftreten solcher Wirkungen kann es notwendig werden, die Behandlung abzubrechen. Lang wirksame β 2-Adrenozeptoragonisten sollten mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit einer aktuell bestehenden oder früher aufgetretenen Verlängerung des QTc-Intervalls bzw. bei Patienten unter Therapie mit Arzneimitteln, die das QTc-Intervall beeinflussen.

Duaklir[®] Genuair[®] / Brimica[®] Genuair[®] sollte bei Patienten mit schweren **kardiovaskulären Erkrankungen, Krampfleiden, Thyreotoxikose** und bei Patienten mit **Phäochromozytom** nur mit Vorsicht angewendet werden. Bei Anwendung hoher Dosen von β 2-Adrenozeptoragonisten können Wirkungen auf den Stoffwechsel, wie **Hyperglykämie und Hypokaliämie**, beobachtet werden. In klinischen Phase III-Studien war die Inzidenz deutlicher Anstiege des Blutzuckerspiegels unter Duaklir[®] Genuair[®] / Brimica[®] Genuair[®]

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

gering (0,1 %) und ähnlich wie unter Placebo. Hypokaliämie ist für gewöhnlich vorübergehend und erfordert keine Supplementierung. Bei Patienten mit schwerer COPD kann die Hypokaliämie durch Hypoxie und Begleitbehandlungen verschärft werden. Hypokaliämie erhöht die Anfälligkeit für Herzrhythmusstörungen.

Auf Grund seiner anticholinergen Wirkung sollte Duaklir[®] Genuair[®] / Brimica[®] Genuair[®] bei Patienten mit **symptomatischer Prostatahyperplasie, Harnretention oder mit Engwinkelglaukom** (selbst wenn der direkte Kontakt des Arzneimittels mit den Augen sehr unwahrscheinlich ist) mit Vorsicht angewendet werden.

Patienten mit der seltenen hereditären **Galactoseintoleranz, Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption** sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.