

# 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**

Vom 7. April 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 7. April 2016 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 17. März 2016 (BAnz AT 21.04.2016 B3), wie folgt zu ändern:

### **I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:**

1. Die Angaben zu Aclidiniumbromid in der Fassung der Beschlüsse vom 21. März 2013 und 20. Juni 2013 (BAnz AT 02.05.2013 B1 bzw. BAnz AT 18.07.2013 B1) werden aufgehoben.
2. Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Aclidiniumbromid wie folgt ergänzt:

## **Acclidiniumbromid**

Beschluss vom: 7. April 2016

In Kraft getreten am: 7. April 2016

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

### **Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 20. Juli 2012):**

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

<b>1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b>
--

1. Erwachsene Patienten mit COPD ab einem mittleren Schweregrad ( $50 \% \leq FEV1^1 < 80 \%$  Soll)<sup>2</sup>:

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropium) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen.

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Formoterol:**

- a. Patienten mit Schweregrad II ( $50 \% \leq FEV1 < 80 \%$  Soll):

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b. Patienten mit Schweregrad III ( $30 \% \leq FEV1 < 50 \%$  Soll) und  $< 2$  Exazerbationen pro Jahr:

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

- c. Patienten mit Schweregrad IV ( $FEV1 < 30 \%$  Soll oder respiratorische Insuffizienz) und  $< 2$  Exazerbationen pro Jahr:

Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.

2. Bei darüberhinausgehenden Schweregraden ( $30 \% \leq FEV1 < 50 \%$  Soll bzw.  $FEV1 < 30 \%$  Soll oder respiratorische Insuffizienz) mit  $\geq 2$  Exazerbationen pro Jahr:

<sup>1</sup> FEV1: expiratorische Einsekundenkapazität.

<sup>2</sup> Diese Population enthält Patienten mit COPD-Schweregrad II (keine Einschränkung hinsichtlich der Anzahl an Exazerbationen) und Patienten mit COPD-Schweregraden  $\geq$  III mit  $< 2$  Exazerbationen pro Jahr.

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropium) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen und zusätzlich inhalative Corticosteroide (ICS).

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.

**Studienergebnisse**

1. Erwachsene Patienten mit COPD ab einem mittleren Schweregrad ( $50 \% \leq FEV1 < 80 \%$  Soll)<sup>3</sup>:

**Ergebnisse der Studien ACLIFORM und AUGMENT<sup>4</sup>:**

Endpunktkategorie <i>Endpunkt</i>	Acclidinium		Formoterol		Acclidinium vs. Formoterol RR <sup>a</sup> [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Mortalität</b>					
ACLIFORM	174	0 (0,0)	187	1 (0,5)	0,36 [0,01; 8,73] <sup>c</sup> 0,515
AUGMENT	188	2 (1,1)	194	0 (0,0)	5,16 [0,25; 106,75] <sup>c</sup> 0,159
Gesamt	Heterogenität p = 0,086				
<b>Morbidität</b>					
	N	Patienten mit Ereignis n (%) <sup>d</sup>	N	Patienten mit Ereignis n (%) <sup>d</sup>	OR [95%-KI] <sup>e</sup> p-Wert
<i>COPD-Symptome (TDI-Responder)<sup>f</sup></i>					
ACLIFORM	173	82 (53,9)	187	100 (63,3)	0,64 [0,37; 1,11] 0,113
AUGMENT	188	82 (54,7)	194	80 (51,9)	1,13 [0,64; 1,99] 0,681
Gesamt	Heterogenität <sup>g</sup> p = 0,144				
<i>COPD-Symptome (E-RS Gesamtscore Responder)<sup>h</sup></i>					
ACLIFORM	173	50 (29,2)	186	54 (29,3)	0,91 [0,52; 1,60] 0,742
AUGMENT	187	64 (34,8)	194	49 (25,7)	1,63 [0,96; 2,74] 0,068
Gesamt	Heterogenität <sup>g</sup> p = 0,138				

<sup>3</sup> Für Patienten mit COPD Stufe IV mit weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr lagen keine Daten vor.

<sup>4</sup> Daten, sofern nicht anders angegeben, aus der IQWiG-Dossierbewertung (A 15-45).

Endpunktkategorie <i>Endpunkt</i>	Acclidinium		Formoterol		Acclidinium vs. Formoterol
<i>COPD-Symptome (E-RS Subskala Atemlosigkeit Responder)<sup>j</sup></i>					
ACLIFORM	173	44 (25,7)	186	48 (26,1)	0,92 [0,52; 1,63] 0,774
AUGMENT	187	54 (29,3)	194	45 (23,6)	1,48 [0,85; 2,57] 0,161
Gesamt					1,17 [0,79; 1,74] <sup>g</sup> 0,432
<i>COPD-Symptome (E-RS Subskala Husten und Auswurf Responder)<sup>j</sup></i>					
ACLIFORM	173	44 (25,7)	186	47 (25,5)	1,08 [0,63; 1,86] 0,779
AUGMENT	187	45 (24,5)	194	37 (19,4)	1,44 [0,82; 2,53] 0,206
Gesamt					1,24 [0,84; 1,83] <sup>g</sup> 0,277
<i>COPD-Symptome (E-RS Subskala Brustsymptome Responder)<sup>k</sup></i>					
ACLIFORM	173	48 (28,1)	186	55 (29,9)	0,69 [0,40; 1,18] 0,175
AUGMENT	187	55 (29,9)	194	46 (24,1)	1,45 [0,83; 2,54] 0,193
Gesamt	Heterogenität <sup>g</sup> p = 0,055				
<i>Exazerbationen<sup>l</sup></i>					
ACLIFORM	174	6 (3,4)	187	22 (11,8)	0,29 [0,12; 0,71] <sup>e</sup> 0,006
AUGMENT	188	20 (10,6)	194	22 (11,3)	0,91 [0,52; 1,61] <sup>e</sup> 0,750
Gesamt	Heterogenität <sup>g</sup> p = 0,026				
<i>Exazerbationen<sup>l</sup>: Subgruppenanalyse nach COPD-Schweregrad<sup>n</sup></i>					
ACLIFORM					
Schweregrad II	125	5 (4,0)	132	14 (10,6)	0,35 [0,13; 0,95] <sup>e</sup> 0,039
Schweregrad III	49	1 (2,0)	55	8 (14,5)	0,15 [0,02; 1,17] <sup>e</sup> 0,070
AUGMENT					
Schweregrad II	117	16 (13,7)	130	12 (9,2)	1,45 [0,72; 2,93] <sup>e</sup> 0,296
Schweregrad III	71	4 (5,6)	64	10 (15,6)	0,35 [0,12; 1,06] <sup>e</sup> 0,064
Gesamt	Interaktion <sup>n</sup> : 0,028				
Schweregrad II	Heterogenität <sup>o</sup> : Q = 5,23; df = 1; p = 0,022; I <sup>2</sup> = 80,9%				
Schweregrad III					0,27 [0,11; 0,71] <sup>e</sup>

Endpunktkategorie <i>Endpunkt</i>	Acclidinium		Formoterol		Acclidinium vs. Formoterol
					0,008 <sup>g</sup>
<i>schwere Exazerbationen</i>					
ACLIFORM	174	1 (0,6)	187	1 (0,5)	1,07 <sup>p</sup> [0,07; 17,28] <sup>q</sup> > 0,999 <sup>b</sup>
AUGMENT	188	3 (1,6)	194	4 (2,1)	0,70 [0,16; 3,08] 0,639
Gesamt					0,90 [0,19; 4,31] 0,893 <sup>g</sup>
	N <sup>r</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD) Änderung Studienende MW (SE)	N <sup>r</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD) Änderung Studienende MW (SD)	MD [95%-KI] <sup>s</sup> p-Wert
<i>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</i>					
ACLIFORM	182	64,62 (15,74) 3,65 (1,04)	195	65,60 (15,76) 4,32 (1,01)	-0,66 [-3,49; 2,17] 0,646
AUGMENT	nicht erhoben				
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
	N	Patienten mit Ereignis n (%) <sup>d</sup>	N	Patienten mit Ereignis n (%) <sup>d</sup>	OR [95%-KI] <sup>e</sup> p-Wert
<i>SGRQ-Responder<sup>t</sup></i>					
ACLIFORM	173	78 (51,7)	187	91 (57,2)	0,76 [0,42; 1,36] 0,348
AUGMENT	188	77 (53,1)	194	72 (47,7)	1,40 [0,77; 2,55] 0,270
Gesamt	Heterogenität <sup>g</sup> p = 0,140				
<b>Nebenwirkungen</b>					
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR <sup>a</sup> [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>
<i>UE</i>					
ACLIFORM	174	81 (46,6)	187	102 (54,5)	-
AUGMENT	188	110 (58,5)	194	104 (53,6)	-
Gesamt	-				
<i>SUE</i>					
ACLIFORM	174	5 (2,9)	187	10 (5,3)	0,54 [0,19; 1,54] 0,256
AUGMENT	188	10 (5,3)	194	4 (2,1)	2,58 [0,82; 8,08] 0,097
Gesamt	Heterogenität p = 0,042				

Endpunktkategorie <i>Endpunkt</i>	Acclidinium		Formoterol		Acclidinium vs. Formoterol
<i>Abbruch wegen UE</i>					
ACLIFORM	174	3 (1,7)	187	5 (2,7)	0,64 [0,16; 2,66] 0,599
AUGMENT	188	7 (3,7)	194	6 (3,1)	1,20 [0,41; 3,52] 0,775
Gesamt					0,96 [0,41;2,25] 0,924 <sup>u</sup>

a: Berechnung aus Vierfeldertafel  
 b: p-Wert aus CSZ-Test, eigene Berechnung des IQWiG  
 c: eigene Berechnung des IQWiG mit Stetigkeitskorrektur  
 d: basierend auf angegebenen N abzüglich von als „missing“ bezeichneten Patienten  
 e: ermittelt durch a priori definiertes logistisches Regressionsmodell  
 f: Patienten mit TDI Gesamtscore  $\geq 1$   
 g: berechnet per IPD Meta-Analyse  
 h: Responder: Reduktion um  $\geq 3,35$  Punkte  
 i: Responder: Reduktion um  $\geq 1,85$  Punkte  
 j: Responder: Reduktion um  $\geq 1,15$  Punkte  
 k: Responder: Reduktion um  $\geq 1,05$  Punkte  
 l: umfasst moderate und schwere Exazerbationen  
 m: Schweregrad/Stufe II ( $50 \% \leq FEV1 < 80 \%$  Soll) und Schweregrad/Stufe III ( $30 \% \leq FEV1 < 50 \%$  Soll)  
 n: berechnet mit Breslow-Day-Tarone-Test  
 o: eigene Berechnung des IQWiG basierend auf OR-Schätzungen  
 p: Peto Odds Ratio  
 q: eigene Berechnung des IQWiG; OR nicht berechenbar mittels logistischem Regressionsmodell (fehlende Konvergenz)  
 r: vom pU ausgewertete Patientenpopulation  
 s: Ergebnisse aus MMRM-Berechnung  
 t: Patienten mit einer Reduktion des SGRQ-Gesamtscore  $\geq 4$   
 u: eigene Berechnung des IQWiG; Meta-Analyse basierend auf getrennten Vierfeldertafeln

Verwendete Abkürzungen: COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; EQ-5D: European Quality of Life Scale 5-dimension; E-RS: Exacerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool Respiratory Symptoms; GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; IPD: individuelle Patientendaten; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertsdifferenz; MMRM: Mixed Modell for Repeated Measurements; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SE: Standardfehler; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TDI: Transition-Dyspnea-Index; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

2. Bei darüberhinausgehenden Schweregraden ( $30 \% \leq FEV1 < 50 \%$  Soll bzw.  $FEV1 < 30 \%$  Soll oder respiratorische Insuffizienz) mit  $\geq 2$  Exazerbationen pro Jahr:

Es wurden keine Daten vorgelegt.

**2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

1. Erwachsene Patienten mit COPD ab einem mittleren Schweregrad ( $50 \% \leq FEV1 < 80 \%$  Soll):

- a. Patienten mit Schweregrad II ( $50 \% \leq FEV1 < 80 \%$  Soll):  
2 020 000 bis 2 387 000
  - b. Patienten mit Schweregrad III ( $30 \% \leq FEV1 < 50 \%$  Soll) und  $< 2$  Exazerbationen pro Jahr:  
128 000 bis 151 000
  - c. Patienten mit Schweregrad IV ( $FEV1 < 30 \%$  Soll oder respiratorische Insuffizienz) und  $< 2$  Exazerbationen pro Jahr:  
12 800 bis 15 200
2. Bei darüberhinausgehenden Schweregraden ( $30 \% \leq FEV1 < 50 \%$  Soll bzw.  $FEV1 < 30 \%$  Soll oder respiratorische Insuffizienz) mit  $\geq 2$  Exazerbationen pro Jahr:
- ca. 182 000 bis 215 000

### 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Eklira<sup>®</sup> Genuair<sup>®</sup> bzw. Bretaris<sup>®</sup> Genuair<sup>®</sup> (Wirkstoff: Acridiniumbromid) unter folgenden Links frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 23. Februar 2016):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002211/WC500132661.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002211/WC500132661.pdf)

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002706/WC500132732.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002706/WC500132732.pdf)

### 4. Therapiekosten

#### Jahrestherapiekosten<sup>5</sup>:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Acridiniumbromid	498,87 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
1. Erwachsene Patienten mit COPD ab einem mittleren Schweregrad	
Tiotropium	659,32 €
Und/oder langwirksame Beta-2-Sympathomimetika	

<sup>5</sup> Arzneimittelkosten abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte.  
Stand Lauer-Steuer: 15. Februar 2016.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Formoterol	318,21 €
Indacaterol	259,88 € - 387,79 €
Olodaterol	540,52 €
Salmeterol	438,32 € <sup>6</sup>
2. Erwachsene Patienten mit darüberhinausgehenden Schweregraden mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr	
zusätzlich inhalative Corticosteroide	
Beclometason	108,47 €
Fluticason	247,85 €

**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:** entfällt

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 7. April 2016 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 7. April 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

<sup>6</sup> Für die Kostenberechnung wurde die Darreichungsform Dosieraerosol berücksichtigt.