

IQWiG-Berichte – Nr. 355

**Aclidiniumbromid –
Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A15-45
Version: 1.0
Stand: 12.01.2016

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Acidiniumbromid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

12.10.2015

Interne Auftragsnummer:

A15-45

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Daniel Fleer
- Michaela Florina Kerekes
- Marco Knelangen
- Anke Schulz
- Corinna ten Thoren
- Volker Vervölgyi
- Natalia Wolfram

Schlagwörter: Aclidiniumbromid, Lungenkrankheiten – Chronisch Obstruktive, Nutzenbewertung

Keywords: Aclidinium Bromide, Pulmonary Disease – Chronic Obstructive, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

2.5.2	Fragestellung 2: Patienten mit COPD-Schweregraden \geq III mit \geq 2 Exazerbationen pro Jahr	36
2.5.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung	36
2.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	38
2.7	Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	40
2.7.1	Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	40
2.7.2	Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A).....	40
2.7.2.1	Fragestellung / Einschlusskriterien.....	40
2.7.2.2	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	42
2.7.2.3	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	44
2.7.2.3.1	Informationsbeschaffung.....	44
2.7.2.3.2	Studienpool	45
2.7.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	46
2.7.2.4.1	Studiendesign und Population.....	46
2.7.2.4.2	Verzerrungspotenzial	47
2.7.2.4.3	Ergebnisse	48
2.7.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	51
2.7.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	51
2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	52
2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	52
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	52
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	52
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	53
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	53
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	53
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	53
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	53
3	Kosten der Therapie.....	54

3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....	54
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	54
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	54
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	54
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	57
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	57
3.2.1	Behandlungsdauer	57
3.2.2	Verbrauch	58
3.2.3	Kosten.....	58
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	58
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	58
3.2.6	Versorgungsanteile	58
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	58
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	60
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	60
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	60
4.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	61
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	63
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	64
5	Literatur	66

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	3
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Aclidinium	4
Tabelle 3: Aclidinium – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	8
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Aclidinium	9
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Aclidinium vs. Formoterol.....	10
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Aclidinium vs. Formoterol	12
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Aclidinium vs. Formoterol	14
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Aclidinium vs. Formoterol (Fragestellung 1).....	16
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen (Exazerbationen im Jahr vor Screening nach COPD-Schweregrad) – RCT, direkter Vergleich: Aclidinium vs. Formoterol (Fragestellung 1)	17
Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulationen (COPD-Vormedikation) – RCT, direkter Vergleich: Aclidinium vs. Formoterol (Fragestellung 1)	18
Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Aclidinium vs. Formoterol (Fragestellung 1).....	19
Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Aclidinium vs. Formoterol (Fragestellung 1)	21
Tabelle 13: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Aclidinium vs. Formoterol (Fragestellung 1).....	22
Tabelle 14: Ergebnisse (dichotome Endpunkte, Regressionsmodell mit Direct-Likelihood- Methode) – RCT, direkter Vergleich: Aclidinium vs. Formoterol	24
Tabelle 15: Ergebnisse (dichotome Endpunkte, logistisches Regressionsmodell) – RCT, direkter Vergleich: Aclidinium vs. Formoterol.....	25
Tabelle 16: Ergebnisse (stetige Endpunkte, MMRM) – RCT, direkter Vergleich: Aclidinium vs. Formoterol	26
Tabelle 17: Ergebnisse (dichotome Endpunkte, naive Proportionen) – RCT, direkter Vergleich: Aclidinium vs. Formoterol	27
Tabelle 18: Subgruppen (Morbidität: Exazerbationen) – RCT, direkter Vergleich: Aclidinium vs. Formoterol	31
Tabelle 19: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Aclidinium vs. Formoterol (Fragestellung 1, erwachsene Patienten mit COPD-Schweregrad II und erwachsene Patienten mit COPD-Schweregrad III mit < 2 Exazerbationen pro Jahr)	34
Tabelle 20: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Aclidinium im Vergleich zu Formoterol (Fragestellung 1).....	35
Tabelle 21: Aclidinium – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	37
Tabelle 22: Aclidinium – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	60

Tabelle 23: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	61
Tabelle 24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	63

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BDI	Baseline-Dyspnea-Index
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COPD	chronic obstructive pulmonary disease (chronisch-obstruktive Lungenerkrankung)
E-RS	Exacerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool Respiratory Symptoms
EQ-5D	European Quality of Life Scale 5-dimension
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GOLD	Global Initiative for Obstructive Lung Disease
HCRU	Health Care Resource Utilization
ICS	inhaled corticosteroid (inhalatives Kortikosteroid)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MMRM	Mixed Model for Repeated Measures
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
OR	Odds Ratio
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SGRQ	St. George's Respiratory Questionnaire
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TDI	Transition-Dyspnea-Index
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der erneuten Nutzenbewertung des Wirkstoffs Aclidiniumbromid gemäß § 35a Absatz 5 SGB V beauftragt. Der pharmazeutischen Unternehmer (pU) hatte diese erneute Nutzenbewertung wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse für folgendes Anwendungsgebiet beantragt: bronchodilatatorische Dauertherapie zur Befreiung von Symptomen bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD). Die erste Bewertung des Wirkstoffs Aclidiniumbromid wurde am 02.01.2013, mit Stand 21.12.2012, veröffentlicht (Auftrag A12-13 [1]).

Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 12.10.2015 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden. Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen ein.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte

sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	<p>Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 A (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	<p>Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [2]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [3]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das IQWiG mit der erneuten Nutzenbewertung des Wirkstoffs Acidiniumbromid gemäß § 35a Absatz 5 SGB V beauftragt. Der pharmazeutischen Unternehmer (pU) hatte diese erneute Nutzenbewertung wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse für folgendes Anwendungsgebiet beantragt: bronchodilatatorische Dauertherapie zur Befreiung von Symptomen bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD). Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 12.10.2015 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Acidiniumbromid (im Folgenden als Acidinium bezeichnet) als bronchodilatatorische Dauertherapie zur Befreiung von Symptomen bei Erwachsenen mit COPD im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Gemäß der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich die folgenden beiden Fragestellungen für die Nutzenbewertung (Tabelle 2).

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Acidinium

Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Erwachsene Patienten mit COPD ab einem mittleren Schweregrad ($50\% \leq FEV_1 < 80\%$ Soll) ^b	LABA (Formoterol , Salmeterol) und / oder LAMA (Tiotropium)
2	Erwachsene Patienten mit COPD mit darüber hinausgehenden Schweregraden ($30\% \leq FEV_1 < 50\%$ Soll bzw. $FEV_1 < 30\%$ Soll oder respiratorische Insuffizienz) mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr ^c	LABA (Formoterol, Salmeterol) und / oder LAMA (Tiotropium) und zusätzlich ICS ^d

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.

b: Zur besseren Verständlichkeit wird im Bericht die Bezeichnung „Erwachsene Patienten mit COPD-Schweregrad II und Patienten mit COPD-Schweregraden \geq III mit < 2 Exazerbationen pro Jahr“ verwendet.

c: Zur besseren Verständlichkeit wird im Bericht die Bezeichnung „Erwachsene Patienten mit COPD-Schweregraden \geq III mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr“ verwendet.

d: Der pU hat im Dossier die Fragestellung 2 nicht betrachtet, da aus Sicht des pU keine hinreichende neue Evidenz für Fragestellung 2 vorliegt.

bzw.: beziehungsweise; COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; FEV₁: expiratorische Einsekundenkapazität; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICS: inhalative Kortikosteroide; LABA: langwirksame Beta-2-Sympathomimetika; LAMA: langwirksame Anticholinergika; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Für Fragestellung 1 wurde die Bewertung im Vergleich zu Formoterol durchgeführt. Zur Fragestellung 2 lagen keine Daten vor.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Auswertung wurden randomisierte kontrollierte Studien (RCT) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

Ergebnisse

Studienpool und Patientenpopulation

Zur Bewertung von Aclidinium gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie lagen 2 direkt vergleichende Studien (ACLIFORM und AUGMENT mit Verlängerungsstudie LAC-MD-36) vor. Beide Studien wurden erst nach der ersten Nutzenbewertung zu Aclidiniumbromid beendet und gingen daher in diese Bewertung nicht ein (Auftrag A12-13). Es handelt sich um doppelblinde, multizentrische, randomisierte kontrollierte Studien. Die Studiendauer betrug 24 Wochen (ACLIFORM, AUGMENT), wobei die Patienten der Studie AUGMENT in eine optionale Verlängerungsphase aufgenommen werden konnten (AUGMENT mit Verlängerungsstudie LAC-MD-36, insgesamt 52 Wochen Dauer). Eingeschlossen wurden Patienten im Alter von mindestens 40 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer COPD, das heißt der spirometrischen GOLD(Global Initiative for Obstructive Lung Disease)-Schweregrade II und III. Die Patienten mussten zudem beim Studieneinschluss eine Raucheranamnese von mindestens 10 Packungsjahren aufweisen.

Die beiden Studien waren 5-armig und dienten bereits als Grundlage der Nutzenbewertung zu Aclidiniumbromid/Formoterol (Auftrag A15-06). Entsprechend enthielten die Studien Behandlungsarme, die für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant sind und nicht weiter betrachtet wurden. In den relevanten Studienarmen wurde der Vergleich einer jeweils morgendlichen und abendlichen Inhalation von 400 µg Aclidinium gegenüber 12 µg Formoterol untersucht.

Eine Behandlung mit inhalativen Kortikosteroiden (ICS) konnte in beiden Studien unabhängig vom Schweregrad und der Exazerbationshäufigkeit der Patienten als Begleittherapie fortgeführt werden. Die Behandlung entsprach folglich bei einem Großteil der Studienteilnehmer nicht den durch die zweckmäßige Vergleichstherapie vorgegebenen Bedingungen. Daher dienten Analysen von Teilpopulationen als Grundlage der Bewertung für die im Dossier betrachtete Fragestellung 1. Für die Fragestellung 2 hat der pU keine Daten vorgelegt.

Die vorgelegten Daten zur Verlängerungsstudie LAC-MD-36 waren nicht verwertbar und wurden in der Bewertung nicht berücksichtigt.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial wurde für beide Studien sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Fragestellung 1: Patienten mit COPD-Schweregrad II und Patienten mit COPD-Schweregraden \geq III mit < 2 Exazerbationen pro Jahr

Die für Fragestellung 1 relevante Teilpopulation der Studien ACLIFORM und AUGMENT umfasst Patienten mit COPD-Schweregrad II und Patienten mit COPD-Schweregrad III mit weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr, die keine Begleittherapie mit ICS erhielten. Zu Patienten mit COPD-Schweregrad IV mit weniger als 2 Exazerbationen, die ebenfalls für die Fragestellung 1 relevant sind, lagen keine Daten vor.

Folgende Auswertungen lagen für die Beantwortung der Fragestellung 1 vor.

Exazerbationen

Für den Endpunkt Anteil Patienten mit Exazerbationen (moderate oder schwere) zeigte sich in der Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien eine nicht erklärte Heterogenität ohne gleichgerichtete Effekte. Daher wurde kein gemeinsamer Schätzwert berechnet. Darüber hinaus ergab sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal COPD-Schweregrad. Unter Berücksichtigung der Subgruppendaten ergibt sich für diesen Endpunkt ein Beleg für einen Zusatznutzen von Aclidinium im Vergleich zu Formoterol bei Patienten mit COPD Schweregrad III und weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr. Für Patienten mit COPD Schweregrad II hingegen ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patienten nicht belegt.

Weitere Endpunkte

Für die weiteren untersuchten Endpunkte zeigte sich in der Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (schwere Exazerbationen, Gesundheitszustand [EQ-5D VAS], Abbruch wegen UE) oder eine nicht erklärbare Heterogenität ohne gleichgerichtete Effekte (Gesamtmortalität, COPD-Symptome [TDI-Responder, E-RS-Responder], gesundheitsbezogene Lebensqualität [SGRQ] und SUE). Es ergibt sich für keinen dieser Endpunkte ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen beziehungsweise für einen höheren oder geringeren Schaden von Aclidinium im Vergleich zu Formoterol, ein Zusatznutzen beziehungsweise ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

Fragestellung 2: Patienten mit COPD-Schweregraden \geq III mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr

Die Fragestellung 2 hat der pU im Dossier nicht betrachtet. Daher lagen keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Aclidinium für die Fragestellung 2 vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Aclidinium gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit COPD-Schweregraden III und IV mit 2 oder mehr Exazerbationen pro Jahr, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Aclidinium im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Fragestellung 1: Patienten mit COPD-Schweregrad II und Patienten mit COPD-Schweregraden $\geq III$ mit < 2 Exazerbationen pro Jahr

Auf der Grundlage der vorliegenden Ergebnisse zeigt sich in der Gruppe der Patienten mit COPD-Schweregrad III mit weniger als 2 Exazerbationen auf Endpunktebene ein positiver Effekt in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen (Exazerbationen) mit der Wahrscheinlichkeit Beleg und dem Ausmaß beträchtlich. Daher ergibt sich für diese Patienten ein Beleg für einen beträchtlich Zusatznutzen von Aclidinium im Vergleich zu Formoterol.

Für Patienten mit COPD-Schweregrad II ergeben sich aus den vorgelegten Daten weder positive noch negative Effekte, ein Zusatznutzen von Aclidinium im Vergleich zu Formoterol ist für diese Patienten daher nicht belegt.

Für erwachsene Patienten mit COPD-Schweregrad IV mit weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr lagen keine Daten vor.

Fragestellung 2: Patienten mit COPD-Schweregraden $\geq III$ mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Aclidinium für die Fragestellung 2 lagen keine Daten vor.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Aclidinium.

Tabelle 3: Acclidinium – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Anwendungsgebiet	Subgruppe	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
1	Erwachsene Patienten mit COPD ab einem mittleren Schweregrad ($50\% \leq FEV_1 < 80\%$ Soll)	Schweregrad II ^b	LABA (Formoterol, Salmeterol) und / oder LAMA (Tiotropium)	Zusatznutzen nicht belegt
		Schweregrad III ^c mit < 2 Exazerbationen pro Jahr		Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
		Schweregrad IV ^d mit < 2 Exazerbationen pro Jahr		Zusatznutzen nicht belegt
2	Erwachsene Patienten mit einer über einen mittleren Schweregrad hinausgehenden COPD ($30\% \leq FEV_1 < 50\%$ Soll bzw. $FEV_1 < 30\%$ oder respiratorische Insuffizienz) mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr	–	LABA (Formoterol, Salmeterol) und / oder LAMA (Tiotropium) und zusätzlich ICS ^e	Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.

b: entspricht $50\% \leq FEV_1 < 80\%$ Soll

c: entspricht $30\% \leq FEV_1 < 50\%$ Soll

d: entspricht $FEV_1 < 30\%$ Soll oder respiratorische Insuffizienz

e: Der pU hat im Dossier die Fragestellung 2 nicht betrachtet, da aus Sicht des pU keine hinreichende neue Evidenz für Fragestellung 2 vorliegt.

bzw.: beziehungsweise; COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; FEV_1 : expiratorische Einsekundenkapazität; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICS: inhalative Kortikosteroide; LABA: langwirksame Beta-2-Sympathomimetika; LAMA: langwirksame Anticholinergika; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Aclidiniumbromid (im Folgenden als Aclidinium bezeichnet) als bronchodilatatorische Dauertherapie zur Befreiung von Symptomen bei Erwachsenen mit COPD im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Gemäß der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich die folgenden beiden Fragestellungen für die Nutzenbewertung (Tabelle 4).

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Aclidinium

Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Erwachsene Patienten mit COPD ab einem mittleren Schweregrad ($50\% \leq FEV_1 < 80\%$ Soll) ^b	LABA (Formoterol , Salmeterol) und / oder LAMA (Tiotropium)
2	Erwachsene Patienten mit COPD mit darüber hinausgehenden Schweregraden ($30\% \leq FEV_1 < 50\%$ Soll bzw. $FEV_1 < 30\%$ Soll oder respiratorische Insuffizienz) mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr ^c	LABA (Formoterol, Salmeterol) und / oder LAMA (Tiotropium) und zusätzlich ICS ^d

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.

b: Zur besseren Verständlichkeit wird im Bericht die Bezeichnung „Erwachsene Patienten mit COPD-Schweregrad II und Patienten mit COPD-Schweregraden \geq III mit < 2 Exazerbationen pro Jahr“ verwendet.

c: Zur besseren Verständlichkeit wird im Bericht die Bezeichnung „Erwachsene Patienten mit COPD-Schweregraden \geq III mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr“ verwendet.

d: Der pU hat im Dossier die Fragestellung 2 nicht betrachtet, da aus Sicht des pU keine hinreichende neue Evidenz für Fragestellung 2 vorliegt.

bzw.: beziehungsweise; COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; FEV_1 : expiratorische Einsekundenkapazität; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICS: inhalative Kortikosteroide; LABA: langwirksame Beta-2-Sympathomimetika; LAMA: langwirksame Anticholinergika; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Zur einfacheren Darstellung und besseren Lesbarkeit werden im Bericht die folgenden Bezeichnungen gemäß der spirometrischen COPD-Schweregradeinteilung der GOLD(Global Initiative for Obstructive Lung Disease)-Empfehlungen [4] für die beiden Fragestellungen verwendet:

- erwachsene Patienten mit COPD-Schweregrad II und Patienten mit COPD-Schweregraden \geq III mit < 2 Exazerbationen pro Jahr (Fragestellung 1)
- erwachsene Patienten mit COPD-Schweregraden \geq III mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr (Fragestellung 2)

Die Population für Fragestellung 1 weicht von derjenigen des pU ab, der die Patienten mit COPD-Schweregrad IV und weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr nicht betrachtet. Für die

übrigen zu Fragestellung 1 gehörigen Patienten folgt er der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und wählt aus den genannten Optionen Formoterol als Vergleichstherapie. Der Wahl der Vergleichstherapie durch den pU wurde gefolgt. Der Ausschluss der Patienten mit COPD-Schweregrad IV und weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr blieb für die vorliegende Nutzenbewertung ohne Konsequenz (siehe Abschnitt 2.3.2.2). Die gesamte Fragestellung 2 hat der pU im Dossier nicht betrachtet.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Auswertung wurden randomisierte kontrollierte Studien (RCT) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Aclidinium (Stand zum 24.07.2015)
- bibliografische Recherche zu Aclidinium (letzte Suche am 20.07.2015)
- Suche in Studienregistern zu Aclidinium (letzte Suche am 13.07.2015)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Aclidinium (letzte Suche am 30.10.2015)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wurden die in der folgenden Tabelle aufgelisteten Studien eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Aclidinium vs. Formoterol

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
ACLIFORM (M/40464/30)	nein	ja	nein
AUGMENT (LAC-MD-31) mit der Verlängerungsstudie LAC-MD-36	nein	ja	nein
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war. RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

Zur besseren Verständlichkeit werden im Bericht die Studien ACLIFORM (M/40464/30) und AUGMENT (LAC-MD-31) mit ACLIFORM und AUGMENT bezeichnet.

Beide Studien wurden erst nach der ersten Nutzenbewertung zu Aclidiniumbromid beendet und gingen daher in diese Bewertung nicht ein (Auftrag A12-13 [1]).

Der pU schließt ausschließlich die beiden Studien ACLIFORM und AUGMENT in seine Bewertung ein. Die Verlängerung der Studie AUGMENT (Studie LAC-MD-36) schließt er aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials aus. Die Studie AUGMENT mit der Verlängerungsstudie LAC-MD-36 ist grundsätzlich relevant für die Nutzenbewertung. Die Daten aus der Verlängerungsstudie LAC-MD-36 waren jedoch nicht verwertbar und wurden in der vorliegenden Bewertung nicht berücksichtigt (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.3.2).

Analog dem Vorgehen des pU dienten Analysen von Teilpopulationen zur Fragestellung 1 als Grundlage der Bewertung. Für Fragestellung 2 lagen keine Daten vor.

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossenen Studien.

2.3.2 Studiencharakteristika

2.3.2.1 Charakterisierung der Studien und der Interventionen

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Acclidinium vs. Formoterol

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
ACLIFORM	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (≥ 40 Jahre) <ul style="list-style-type: none"> mit mittelschwerer bis schwerer COPD (FEV₁/FVC < 70 % und FEV₁ ≥ 30 % bis < 80 % des Sollwerts) aktive oder frühere Zigarettenraucher mit ≥ 10 Packungsjahren 	ACL 400 µg (N = 385) FOR 12 µg (N = 384) ACL/FOR 400/12 µg (N = 385) ^b ACL/FOR 400/6 µg (N = 381) ^b PLAC (N = 194) ^b Relevante Teilpopulation Fragestellung 1 ^c : ACL 400 µg (n = 174) FOR 12 µg (n = 187) Fragestellung 2: Es liegen keine Daten vor ^d .	Run-in: 2–3 Wochen Behandlung: 24 Wochen Nachbeobachtung: 2 Wochen	193 Zentren in Europa, Südafrika, Südkorea 10/2011 – 01/2013	primärer Endpunkt: FEV ₁ sekundäre Endpunkte: COPD-Symptome, Exazerbationen, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE
AUGMENT mit der Verlängerungs- studie LAC-MD-36	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (≥ 40 Jahre) <ul style="list-style-type: none"> mit mittelschwerer bis schwerer COPD (FEV₁/FVC < 70 % und FEV₁ ≥ 30 % bis < 80 % des Sollwerts) aktive oder frühere Zigarettenraucher mit ≥ 10 Packungsjahren 	ACL 400 µg (N = 340) FOR 12 µg (N = 339) ACL/FOR 400/12 µg (N = 338) ^b ACL/FOR 400/6 µg (N = 338) ^b PLAC (N = 337) ^b Relevante Teilpopulation Fragestellung 1 ^c : ACL400 µg (n = 190) FOR 12 µg (n = 197) Fragestellung 2: Es liegen keine Daten vor ^d .	Run-in: 2–3 Wochen Behandlung: 24 Wochen Nachbeobachtung: 2 Wochen oder Aufnahme in die Verlängerungs- studie	205 Zentren in, Australien, Kanada, Neuseeland, USA 09/2011 – 02/2013	primärer Endpunkt: FEV ₁ sekundäre Endpunkte: COPD-Symptome, Exazerbationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE
LAC-MD-36 (Verlängerungsstudie): Eingeschlossene relevante Population Fragestellung 1 ^c : ACL 400 µg (n = unklar ^e) FOR 12 µg (n = unklar ^e) Fragestellung 2: Es liegen keine Daten vor ^d .				Behandlung: 28 Wochen Nachbeobachtung: 2 Wochen	169 Zentren in Kanada und USA 04/2012 – 06/2013	

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Aclidinium vs. Formoterol (Fortsetzung)

a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.

b: Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den folgenden Tabellen nicht mehr dargestellt.

c: Fragestellung 1 umfasst Patienten mit COPD-Schweregrad II (unabhängig von Anzahl Exazerbationen in der Vergangenheit) und Patienten mit COPD-Schweregraden \geq III mit < 2 Exazerbationen pro Jahr (ohne ICS-Gebrauch). Die wenigen ($< 5\%$) entgegen der Studien-Einschlusskriterien eingeschlossenen Patienten mit COPD-Schweregrad IV wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt.

d: Die Fragestellung 2 hat der pU nicht betrachtet.

e: Widersprüchliche Angaben im Dossier: Die Anzahl Patienten in der relevanten Teilpopulation schwankt je nach Quelle zwischen 112 und 127 (ACL) und 115 und 130 (FOR).

ACL: Aclidinium; COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; FEV₁: forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde; FOR: Formoterol; FVC: forcierte Vitalkapazität; ICS: inhalative Kortikosteroide; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patienten; PLAC: Placebo; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Aclidinium vs. Formoterol

Studie	Intervention	Vergleich
ACLIFORM	Aclidinium 400 µg ^a , 2-mal tägliche Inhalation (morgens und abends)	Formoterol 12 µg, 2-mal tägliche Inhalation (morgens und abends)
<p>Bedarfsmedikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Salbutamol <p>Bedingt erlaubte Begleitmedikation: Folgende Medikamente waren erlaubt, wenn mindestens 4 Wochen vor erster Visite verabreicht und voraussichtlich während der Studie in stabiler Dosis gehalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ICS ▪ orale oder parenterale Kortikosteroide^b ▪ orale Methylxanthine (Retardform) ▪ Sauerstoff Therapie (< 15h/d) <p>Nicht erlaubte Begleitmedikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Andere COPD-Medikamente wie Anticholinergika (oral, intranasal oder parenteral) und LABA mussten vor Studienanfang abgesetzt werden. ▪ Patienten vorbehandelt mit Kombinationstherapie LABA + ICS mussten in der Auswaschphase auf ICS Monotherapie umgestellt werden. 		
AUGMENT mit der Verlängerungs- studie LAC-MD-36	Aclidinium 400 µg ^a , 2-mal tägliche Inhalation (morgens und abends)	Formoterol 12 µg, 2-mal tägliche Inhalation (morgens und abends)
<p>Bedarfsmedikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Salbutamol oder Albuterol <p>Bedingt erlaubte Begleitmedikation: Folgende Medikamente waren erlaubt, wenn mindestens 4 Wochen vor erster Visite in stabiler Dosis verabreicht:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ICS ▪ orale oder parenterale Kortikosteroide^b ▪ orale Methylxanthine (Retardform) ▪ Sauerstoff Therapie (< 15h/d) <p>Nicht erlaubte Begleitmedikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Andere COPD-Medikamente wie Anticholinergika (oral, intranasal oder parenteral) und LABA mussten vor Studienanfang abgesetzt werden. ▪ Patienten vorbehandelt mit Kombinationstherapie LABA + ICS mussten in der Auswaschphase auf ICS Monotherapie umgestellt werden 		
<p>a: Die abgemessene Dosis von 400 µg Aclidiniumbromid entspricht einer über das Mundstück abgegebenen Dosis von 322 µg Aclidinium. b: maximale Dosis äquivalent zu Prednison: 10 mg/Tag oder 20 mg alle 2 Tage COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; ICS: inhalative Kortikosteroide; LABA: langwirksame β₂-Mimetika; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SABA: kurzwirksame β₂-Mimetika; vs.: versus</p>		

Die 2 eingeschlossenen Studien (ACLIFORM und AUGMENT mit Verlängerungsstudie LAC-MD-36) sind doppelblinde, multizentrische, randomisierte kontrollierte Studien. Die Studiendauer betrug 24 Wochen (ACLIFORM, AUGMENT), wobei die Patienten der Studie

AUGMENT in eine optionale Verlängerungsphase aufgenommen werden konnten (AUGMENT mit Verlängerungsstudie LAC-MD-36, insgesamt 52 Wochen Dauer). Eingeschlossen wurden Patienten im Alter von mindestens 40 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer COPD, das heißt der spirometrischen GOLD-Schweregrade II und III. Die Patienten mussten zudem beim Studieneinschluss eine Raucheranamnese von mindestens 10 Packungsjahren aufweisen.

Die Studien folgten gleichen Protokollen und wurden zur selben Zeit aber in unterschiedlichen geografischen Regionen durchgeführt. Während die Zentren der Studie ACLIFORM größtenteils in Europa lagen, fand die Studie AUGMENT in Nordamerika, Australien und Neuseeland statt. Die beiden Studien waren 5-armig und dienten bereits als Grundlage der Nutzenbewertung zu Acclidiniumbromid/Formoterol (Auftrag A15-06 [5]). Entsprechend enthielten die Studien Behandlungsarme, die für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant sind und nicht weiter betrachtet wurden. In den relevanten Studienarmen wurde der Vergleich einer jeweils morgendlichen und abendlichen Inhalation von 400 µg Acclidinium gegenüber 12 µg Formoterol untersucht.

Zusätzlich zur randomisierten Studienmedikation konnten die Patienten ihre COPD mit den kurzwirksamen Beta-2-Sympathomimetika Salbutamol beziehungsweise Albuterol als Notfallmedikation behandeln. Eine Behandlung mit Kortikosteroiden, Methylxanthinen (als Retardform) sowie eine Sauerstofftherapie unter 15 h/d konnte als Begleittherapie fortgeführt werden, sofern sie seit mindestens 4 Wochen vor Visite 1 mit einer stabilen Dosis bestand. Bronchodilatoren wie Anticholinergika und Beta-2-Sympathomimetika mussten – abgesehen von der Notfallmedikation – vor Studienanfang abgesetzt werden.

Eine Behandlung mit inhalativen Kortikosteroiden (ICS) konnte somit in beiden Studien unabhängig vom Schweregrad und der Exazerbationshäufigkeit der Patienten als Begleittherapie fortgeführt werden. Die Behandlung entsprach folglich bei einem Großteil der Studienteilnehmer nicht den durch die zweckmäßige Vergleichstherapie vorgegebenen Bedingungen. Daher dienten analog dem Vorgehen des pU Analysen von Teilpopulationen als Grundlage der Bewertung für die im Dossier betrachtete Fragestellung 1.

Für die Fragestellung 2 lagen keine Daten vor.

Vorhandene Daten zur Beobachtungsdauer 52 Wochen von der Studie AUGMENT (mit der Verlängerungsstudie LAC-MD-36)

Wie bereits oben beschrieben handelt es sich bei der Studie LAC-MD-36 um eine optionale Verlängerungsstudie der Studie AUGMENT. Für die Studie AUGMENT legt der pU Ergebnisse zum Ende der Studie nach 24 Wochen vor. Die Ergebnisse der Verlängerungsstudie (also für eine Beobachtungsdauer von 52 Wochen) lagen nur unvollständig in Modul 5 vor. Die Studie AUGMENT mit der Verlängerungsstudie LAC-MD-36 ist grundsätzlich relevant für die Nutzenbewertung. Die Ergebnisse dieser Verlängerungsstudie waren jedoch nicht verwertbar und wurden in der Bewertung nicht

berücksichtigt. Auf ergänzende Darstellung der Ergebnisse wurde ebenfalls verzichtet (siehe Abschnitt 2.7.2.3.2).

2.3.2.2 Charakterisierung der Studienpopulationen

Tabelle 8, Tabelle 9 und Tabelle 10 zeigen die Charakteristika der für Fragestellung 1 relevanten Teilpopulation der eingeschlossenen Studien. Für Fragestellung 2 lagen keine Daten vor.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Aclidinium vs. Formoterol (Fragestellung 1)

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre]	Geschlecht [w / m]	Dauer der COPD [Jahre]	Raucher- status [Raucher / Ex- Raucher]	Rauchen [Packungs- jahre]	Therapie- abbruch ^a	Studien- abbruch
		MW (SD)	%	MW (SD)	%	MW (SD)	n (%)	n (%)
ACLIFORM								
ACL	173	62 (8)	33 / 67	8,1 (6,1)	53 / 47	37,5 (19,1)	21 (12,1)	k. A. ^b
FOR	187	63 (8)	32 / 68	7,8 (6,4)	50 / 50	41,6 (20,5)	26 (13,9)	k. A. ^b
AUGMENT								
ACL	188	64 (9)	40 / 60	7,2 (5,4)	57 / 43	51,5 (26,9)	39 (20,5)	39 (20,5) ^c
FOR	194	62 (9)	47 / 53	8,0 (6,1)	60 / 40	52,2 (23,1)	36 (18,3)	36 (18,3) ^c

a: Die Angaben zu Patienten, die die Therapie abgebrochen haben, stammen aus Modul 5, da sich in Modul 4 A nur Angaben zur Teilpopulation inklusive der für Fragestellung 1 nicht relevanten Patienten mit COPD-Schweregrad III und ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr finden.

b: Es lagen keine Angaben zur relevanten Teilpopulation vor. Bezogen auf die Gesamtpopulation gab es im Aclidinium-Arm zwischen den Therapie- und Studienabbrechern kein Unterschied. Im Formoterol-Arm gab es einen Patient der zusätzlich als Studienabbrecher gewertet wurde.

c: Es lagen zwar keine expliziten Angaben zur relevanten Teilpopulation vor, anhand der Angaben in den Studienunterlagen für die Gesamtpopulation ist jedoch davon auszugehen, dass die Anzahl der Therapie- und Studienabbrechern gleich war.

ACL: Aclidinium; COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; FEV₁: expiratorische Einsekundenkapazität; FOR: Formoterol; k. A.: keine Angabe, MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; N: Anzahl der Randomisierten mit mindestens einer Einnahme der Studienmedikation, einem Wert zu FEV₁ zu Studienbeginn und mindestens einem Wert nach Studienbeginn; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen (Exazerbationen im Jahr vor Screening nach COPD-Schweregrad) – RCT, direkter Vergleich: Aclidinium vs. Formoterol (Fragestellung 1)

Studie Schweregrad ^a Gruppe	N	COPD-Exazerbationen im Vorjahr vor Screening n (%)		
		0	1	≥ 2
ACLIFORM				
GOLD II				
ACL	124	91 (73,4)	23 (18,5)	10 (8,1)
FOR	132	101 (76,5)	23 (17,4)	8 (6,1)
GOLD III				
ACL	49	36 (73,5)	13 (26,5)	-
FOR	55	36 (65,5)	19 (34,5)	-
AUGMENT				
GOLD II				
ACL	117	100 (85,5)	11 (9,4)	6 (5,1)
FOR	130	105 (80,8)	17 (13,1)	8 (6,1)
GOLD III				
ACL	71	62 (87,3)	9 (12,7)	-
FOR	64	54 (84,4)	10 (15,6)	-
<p>a: Die Einteilung der spirometrischen COPD-Schweregrade erfolgt nach dem forcierten expiratorischen Volumen in einer Sekunde (FEV₁): 50 % ≤ FEV₁ < 80 % entspricht Schweregrad II, 30 % ≤ FEV₁ < 50 % entspricht Schweregrad III.</p> <p>ACL: Aclidinium; COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; FEV₁: expiratorische Einsekundenkapazität; FOR: Formoterol; GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Randomisierten mit mindestens einer Einnahme der Studienmedikation, einem Wert zu FEV₁ zu Studienbeginn und mindestens einem Wert nach Studienbeginn; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus</p>				

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulationen (COPD-Vormedikation) – RCT, direkter Vergleich: Acclidinium vs. Formoterol (Fragestellung 1)

Studie Gruppe	N	COPD-Vormedikation, die während der Studie weitergenommen werden durfte n (%)		
		Xanthine	Sauerstofftherapie	Systemische Kortikosteroide
ACLIFORM				
ACL	173	13 (7,5)	0 (0)	1 (0,6)
FOR	187	23 (12,3)	1 (0,5)	2 (1,1)
AUGMENT				
ACL	188	0 (0)	2 (1,1)	2 (1,1)
FOR	194	0 (0)	9 (4,6)	1 (0,5)

ACL: Acclidinium; COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; FEV₁: expiratorische Einsekundenkapazität; FOR: Formoterol; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; N: Anzahl der Randomisierten mit mindestens einer Einnahme der Studienmedikation, einem Wert zu FEV₁ zu Studienbeginn und mindestens einem Wert nach Studienbeginn; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Die vom pU für Fragestellung 1 vorgelegten Teilpopulationen der relevanten Studien enthielten Patienten mit COPD-Schweregrad II (unabhängig von der Zahl der Exazerbationen), die keine Begleittherapie mit ICS erhielten sowie Patienten mit COPD-Schweregrad III und weniger als 2 Exazerbationen im Vorjahr, ebenfalls ohne Begleittherapie mit ICS.

Die Patienten der relevanten Teilpopulation waren im Mittel etwa 63 Jahre alt, seit ca. 8 Jahren an COPD erkrankt und rund 60 % der Patienten waren Männer. Etwas mehr als die Hälfte der Patienten waren beim Studieneinschluss aktive Zigarettenraucher. Insgesamt wiesen sie im Mittel 40 (ACLIFORM) und 50 Packungsjahre (AUGMENT) auf.

Mit etwa 60 bis 70 % stellten die Patienten mit COPD-Schweregrad II die größte Gruppe. Bedingt durch die Einschlusskriterien der Studien gab es nur vereinzelt Studienteilnehmer mit COPD-Schweregrad IV (< 0,5 %), die gemäß dem Vorgehen des pU nicht für die Bewertung der Fragestellung 1 berücksichtigt wurden. Es lagen somit keine verwertbaren Daten von Patienten mit COPD-Schweregrad IV zur Beantwortung der Fragestellung 1 vor. 73 % (ACLIFORM) und 84 % (AUGMENT) der Teilnehmer hatten im Vorjahr keine Exazerbation.

Der Anteil der Patienten mit einer auch während der Studie erlaubten Vormedikation mit Einfluss auf die COPD-Erkrankung lag zumeist unter 5 Prozent. Lediglich in der Studie ACLIFORM nahmen etwa 10 % der Teilnehmer begleitend Xanthine ein.

Der Anteil der Therapieabbrecher lag mit rund 19 % in der Studie AUGMENT höher als bei der Studie ACLIFORM (13 %).

Zusammenfassend zeigten sich für die Teilpopulation der Fragestellung 1 für keine der Patienteneigenschaften bewertungsrelevante Unterschiede zwischen den Studien sowie zwischen den Behandlungsarmen innerhalb der Studien.

2.3.2.3 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 11 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für Fragestellung 1 unter Berücksichtigung der relevanten Teilpopulationen. Für Fragestellung 2 lagen keine Daten vor.

Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Aclidinium vs. Formoterol (Fragestellung 1)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
ACLIFORM	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
AUGMENT	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Für Fragestellung 1 wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für die Studien ACLIFORM und AUGMENT als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3):

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - COPD-Symptome (Transition-Dyspnea-Index – TDI)
 - COPD-Symptome (Exacerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool Respiratory Symptoms – E-RS)
 - Exazerbationen
 - schwere Exazerbationen
 - Gesundheitszustand (European Quality of Life Scale 5-dimension visuelle Analogskala – EQ-5D VAS)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gesundheitsbezogene Lebensqualität (St. George’s Respiratory Questionnaire – SGRQ)
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UE

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab (siehe auch Abschnitt 2.7.2.4.3). Statt dem Endpunkt Exazerbationen (bestehend aus moderaten und schweren Ereignissen) schließt der pU den Endpunkt moderate Exazerbationen ein. Den Endpunkt Gesundheitszustand zieht der pU nicht zur Bewertung des Zusatznutzens heran.

Tabelle 12 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten für die Bewertung der Fragestellung 1 zur Verfügung standen. Für Fragestellung 2 lagen keine Daten vor.

Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Aclidinium vs. Formoterol (Fragestellung 1)

Studie	Endpunkte								
	Gesamtmortalität	COPD-Symptome – TDI	COPD-Symptome – E-RS	Exazerbationen ^a	Schwere Exazerbationen	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – SGRQ	Gesundheitszustand – EQ-5D VAS	SUE	Abbruch wegen UE
ACLIFORM	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
AUGMENT	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^b	ja	ja

a: umfasst moderate und schwere Exazerbationen
b: Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben.
COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; EQ-5D: European Quality of Life Scale 5-dimension; E-RS: Exacerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool Respiratory Symptoms; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TDI: Transition-Dyspnoea-Index; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 13 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte für die Bewertung der Fragestellung 1. Für Fragestellung 2 lagen keine Daten vor.

Tabelle 13: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Acidinium vs. Formoterol (Fragestellung 1)

Studie	Studienbene	Endpunkte								
		Gesamtmortalität	COPD Symptome – TDI	COPD Symptome – E-RS	Exazerbationen ^a	Schwere Exazerbationen	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – SGRQ	Gesundheitszustand – EQ-5D VAS	SUE	Abbruch wegen UE
ACLIFORM ^b	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
AUGMENT ^b	N	N	N	N	N	N	N	- ^c	N	N

a: umfasst moderate und schwere Exazerbationen
b: Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene wurde auf Basis der relevanten Teilpopulation für Fragestellung 1 durchgeführt.
c: Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben.
COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; EQ-5D: European Quality of Life Scale 5-dimension; E-RS: Exacerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool Respiratory Symptoms; N: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TDI: Transition-Dyspnea-Index; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

Für alle Endpunkte wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Diese Bewertung entspricht der Einschätzung des pU (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2).

2.4.3 Ergebnisse

2.4.3.1 Fragestellung 1: Patienten mit COPD-Schweregrad II und Patienten mit COPD-Schweregraden \geq III mit $<$ 2 Exazerbationen pro Jahr

Tabelle 14, Tabelle 15, Tabelle 16 und Tabelle 17 fassen die Ergebnisse zur Fragestellung 1 zusammen, also zum Vergleich von Acidinium gegenüber Formoterol bei Patienten mit COPD-Schweregrad II und Patienten mit COPD-Schweregrad III mit weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr. Zu Patienten mit COPD-Schweregrad IV mit weniger als 2 Exazerbationen, die ebenfalls für die Fragestellung 1 relevant sind, lagen keine Daten vor.

Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Auswertungen der binären Endpunkte TDI, E-RS, SGRQ und Exazerbationen

Der pU präsentiert im Dossier eine Reihe von Operationalisierungen / Auswertungen für die untersuchten Endpunkte. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden folgende

Auswertungen berücksichtigt (für die Begründung der Auswahl der Endpunkte siehe Abschnitt 2.7.2.4.3):

Für die binären Endpunkte TDI-, E-RS- und SGRQ-Responder wird eine a priori definierte Auswertung des pU mithilfe eines logistischen Regressionsmodells mit Direct-Likelihood-Analyse herangezogen [6]. Da es sich bei dem Effektschätzer dieser Analyse um ein Odds Ratio (OR) handelt und die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf dem relativen Risiko (RR) basiert, sollten (analog der Nutzenbewertung zu Aclidiniumbromid/Formoterol [5]) für alle signifikanten Effekte zusätzlich die relativen Risiken neu berechnet werden (auf Basis des OR und dem geschätzten Basisrisiko in der Vergleichsgruppe, alle Abbrecher als Non-Responder gewertet). Es zeigte sich jedoch bei keinem der entsprechenden Endpunkte ein statistisch signifikanter Effekt.

Die Exazerbationsendpunkte wertet der pU, wie a priori geplant, mithilfe eines logistischen Regressionsmodells aus, dessen Ergebnis eine Schätzung des OR darstellt. Im Fall eines signifikanten Effektes wurden zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens RR mittels Random effects Meta-Analyse auf Basis der Vierfeldertafeln herangezogen. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Tabelle 14: Ergebnisse (dichotome Endpunkte, Regressionsmodell mit Direct-Likelihood-Methode) – RCT, direkter Vergleich: Aclidinium vs. Formoterol

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Aclidinium		Formoterol		Aclidinium vs. Formoterol OR [95 %-KI] ^b ; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%) ^a	N	Patienten mit Ereignis n (%) ^a	
Morbidität					
COPD-Symptome (TDI-Responder) ^c					
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 ^d : p = 0,144
COPD-Symptome (E-RS Gesamtscore Responder) ^e					
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 ^d : p = 0,138
COPD-Symptome (E-RS Subskala Atemlosigkeit Responder) ^f					
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] ^d ; 0,432
COPD-Symptome (E-RS Subskala Husten und Auswurf Responder) ^g					
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] ^d ; 0,277
COPD-Symptome (E-RS Subskala Brustsymptome Responder) ^h					
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 ^d : p = 0,055
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
SGRQ-Responder 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 ^d : p = 0,140

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ergebnisse (dichotome Endpunkte, Regressionsmodell mit Direct-Likelihood-Methode) – RCT, direkter Vergleich: Aclidinium vs. Formoterol (Fortsetzung)

a: Deskriptive Prozentangaben basieren auf dem angegebenen N abzüglich von als „missing“ bezeichneten Patienten (ohne Zuordnung zu Response/Nichtresponse).
b: Odds Ratio ermittelt durch a priori definiertes logistisches Regressionsmodell unter Berücksichtigung von Patienten mit teilweise fehlenden Werten mittels Direct-Likelihood-Methode [6]
c: Patienten mit TDI Gesamtscore ≥ 1
d: berechnet per IPD Meta-Analyse
e: E-RS-Gesamtscore Responder: Reduktion um $\geq 3,35$ Punkte
f: Symptomkomplex Atemlosigkeit Responder: Reduktion um $\geq 1,85$ Punkte
g: Symptomkomplex Husten und Auswurf Responder: Reduktion um $\geq 1,15$ Punkte.
h: Symptomkomplex Brustsymptome: Reduktion um $\geq 1,05$ Punkte.
i: Patienten mit einer Reduktion des SGRQ Gesamtscore ≥ 4
COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; E-RS: Exacerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool Respiratory Symptoms; IPD: individuelle Patientendaten; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten, die zum Studienende eine Response hatten; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; TDI: Transition-Dyspnea-Index; vs.: versus

Tabelle 15: Ergebnisse (dichotome Endpunkte, logistisches Regressionsmodell) – RCT, direkter Vergleich: Aclidinium vs. Formoterol

Endpunktkategorie Studie	Aclidinium		Formoterol		Aclidinium vs. Formoterol Effektschätzer [95 %-KI] ^a ; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Morbidität					
Exazerbationen ^b					
ACLIFORM	174	6 (3,4)	187	22 (11,8)	OR 0,29 [0,12; 0,71]; 0,006
AUGMENT	188	20 (10,6)	194	22 (11,3)	OR 0,91 [0,52; 1,61]; 0,750
Gesamt	Heterogenität ^c : p = 0,026				
schwere Exazerbationen					
ACLIFORM	174	1 (0,6)	187	1 (0,5)	POR 1,07 [0,07; 17,28] ^d ; > 0,999 ^e
AUGMENT	188	3 (1,6)	194	4 (2,1)	OR 0,70 [0,16; 3,08]; 0,639
Gesamt	OR 0,90 [0,19; 4,31]; 0,893 ^c				
a: Berechnung per a priori definiertem logistischem Regressionsmodell, Ausnahmen angegeben					
b: umfasst moderate und schwere Exazerbationen					
c: berechnet per IPD Meta-Analyse					
d: eigene Berechnung. OR nicht berechenbar mittels logistischem Regressionsmodell (fehlende Konvergenz)					
e: p-Wert aus CSZ-Test [7], eigene Berechnung					
COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; IPD: individuelle Patientendaten; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; POR: Peto Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus					

Tabelle 16: Ergebnisse (stetige Endpunkte, MMRM) – RCT, direkter Vergleich: Aclidinium vs. Formoterol

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Aclidinium			Formoterol			Aclidinium vs. Formoterol MD [95 %-KI] ^b ; p-Wert
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^b (SE)	
Morbidität							
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)							
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	Endpunkt nicht erhoben						
<p>a: Die Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, umfasst im Gegensatz zu allen anderen Endpunkten insgesamt 16 Personen mehr als auf Basis der randomisierten Patienten zu erwarten ist. Aufgrund des geringen Anteils dieser Patienten in der Analyse (4 %) wurde die vom pU ausgewertete Teilpopulation näherungsweise als verwendbar für die Bewertung eingeschätzt.</p> <p>b: Ergebnisse aus MMRM-Berechnung</p> <p>EQ-5D: European Quality of Life Scale 5-dimension; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertsdifferenz; MMRM: Mixed Modell for Repeated Measurements; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>							

Tabelle 17: Ergebnisse (dichotome Endpunkte, naive Proportionen) – RCT, direkter Vergleich: Acidinium vs. Formoterol

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Acidinium		Formoterol		Acidinium vs. Formoterol RR ^a [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamtmortalität					
ACLIFORM	174	0 (0)	187	1 (0,5)	0,36 [0,01; 8,73] ^c ; 0,515
AUGMENT	188	2 (1,1)	194	0 (0)	5,16 [0,25; 106,75] ^c ; 0,159
Gesamt	Heterogenität: p = 0,086				
Nebenwirkungen					
UE					
ACLIFORM	174	81 (46,6)	187	102 (54,5)	-
AUGMENT	188	110 (58,5)	194	104 (53,6)	-
SUE					
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				
Abbruch wegen UE					
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 ^d				
a: Berechnung aus Vierfeldertafel b: p-Wert aus CSZ-Test [7], eigene Berechnung c: eigene Berechnung mit Stetigkeitskorrektur d: eigene Berechnung, Meta-Analyse basierend auf den getrennten Vierfeldertafeln KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigten sich in der Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien bei insgesamt nur 3 Todesfällen heterogene Ergebnisse ohne gleichgerichtete Effekte. Aus den Daten ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Acidinium im Vergleich zu Formoterol, ein Zusatznutzen ist damit für die Gesamtmortalität nicht belegt.

Der pU leitet aus den Ergebnissen zur Mortalität aufgrund der geringen Zahl an Ereignissen keine Aussagen zum Zusatznutzen ab.

Morbidität

COPD-Symptome (TDI-Responder)

Für den Endpunkt COPD-Symptome (TDI-Responder) zeigte sich in der Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien eine nicht erklärte Heterogenität ohne gleichgerichtete Effekte. Daher wurde kein gemeinsamer Schätzwert berechnet. Aus den Daten ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Aclidinium im Vergleich zu Formoterol, ein Zusatznutzen ist damit für den Endpunkt TDI-Responder nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

COPD-Symptome (E-RS-Responder)

Für den Endpunkt COPD-Symptome (E-RS-Responder-Gesamtscore) zeigte sich in der Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien eine nicht erklärte Heterogenität ohne gleichgerichtete Effekte. Daher wurde kein gemeinsamer Schätzwert berechnet. Aus den Daten ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Aclidinium im Vergleich zu Formoterol, ein Zusatznutzen ist damit für den Endpunkt E-RS-Responder nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Exazerbationen

Für den Endpunkt Anteil Patienten mit Exazerbationen (moderate oder schwere) zeigte sich in der Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien eine nicht erklärte Heterogenität ohne gleichgerichtete Effekte. Daher wurde kein gemeinsamer Schätzwert berechnet. Darüber hinaus ergab sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal COPD-Schweregrad (siehe Abschnitt 2.4.4). Unter Berücksichtigung der Subgruppendaten ergibt sich für diesen Endpunkt ein Beleg für einen Zusatznutzen von Aclidinium im Vergleich zu Formoterol bei Patienten mit COPD Schweregrad III und weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr. Für Patienten mit COPD Schweregrad II hingegen ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patienten nicht belegt.

Der pU schließt in die Bewertung Ergebnisse für den Endpunkt moderate Exazerbationen ein, leitet daraus aber ebenfalls einen Beleg für einen Zusatznutzen bei Patienten mit COPD Schweregrad III und weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr ab.

Schwere Exazerbationen

Für den Endpunkt Anteil Patienten mit schweren Exazerbationen zeigte sich in der Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Aclidinium im Vergleich zu Formoterol, ein Zusatznutzen ist damit für den Endpunkt schwere Exazerbationen nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigte sich in der Studie ACLIFORM kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Studie AUGMENT wurde dieser Endpunkt nicht erhoben. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Aclidinium im Vergleich zu Formoterol, ein Zusatznutzen ist damit für den Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) nicht belegt.

Der pU schließt diesen Endpunkt nicht in die Bewertung ein und leitet auf dessen Basis keine Aussagen zum Zusatznutzen ab.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität***SGRQ-Responder***

Für den Endpunkt SGRQ-Responder zeigte sich in der Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien eine nicht erklärte Heterogenität ohne gleichgerichtete Effekte. Daher wurde kein gemeinsamer Schätzwert berechnet. Aus den Daten ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Aclidinium im Vergleich zu Formoterol, ein Zusatznutzen ist damit für den Anteil der SGRQ-Responder nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Nebenwirkungen***SUE***

Für den Endpunkt SUE zeigte sich in der Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien eine nicht erklärte Heterogenität ohne gleichgerichtete Effekte. Daher wurde kein gemeinsamer Schätzwert berechnet. Aus den Daten ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Aclidinium im Vergleich zu Formoterol, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für SUE nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigte sich in der Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Aclidinium im Vergleich zu Formoterol, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für Abbruch wegen UE nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.4.3.2 Fragestellung 2: Patienten mit COPD-Schweregraden \geq III mit \geq 2 Exazerbationen pro Jahr

Die Fragestellung 2 hat der pU im Dossier nicht betrachtet. Daher lagen keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Aclidinium für die Fragestellung 2 vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Aclidinium gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit COPD-Schweregraden III und IV mit 2 oder mehr Exazerbationen pro Jahr, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Um mögliche Effektmodifikatoren zu identifizieren, wurden für ausgewählte Merkmale die entsprechenden Subgruppen dahingehend untersucht, ob heterogene Behandlungseffekte vorliegen.

Es wurden Subgruppenanalysen zu folgende Merkmalen betrachtet:

- Geschlecht
- Altersgruppe (< 65 und ≥ 65 Jahre)
- COPD-Schweregrad (II und III)

In der vorliegenden Bewertung werden nur die Ergebnisse zu Subgruppen und Endpunkten präsentiert, bei denen es mindestens einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlungseffekt und Subgruppenmerkmal gibt und zudem entweder statistisch signifikante Ergebnisse oder gleichgerichtete Effekte in mindestens einer Subgruppe vorliegen. Voraussetzung für einen Beleg unterschiedlicher Subgruppeneffekte ist ein statistisch signifikanter Interaktionstest ($p < 0,05$). Ein p-Wert $\geq 0,05$ und $< 0,2$ liefert einen Hinweis auf eine Effektmodifikation.

2.4.4.1 Fragestellung 1: Patienten mit COPD-Schweregrad II und Patienten mit COPD-Schweregraden \geq III mit < 2 Exazerbationen pro Jahr

Tabelle 18 stellt die relevanten Ergebnisse zu Subgruppen dar bei Patienten mit COPD-Schweregrad II und Patienten mit COPD-Schweregrad III mit weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr. Zu Patienten mit COPD-Schweregrad IV mit weniger als 2 Exazerbationen, die ebenfalls für die Fragestellung 1 relevant sind, lagen keine Daten vor.

Tabelle 18: Subgruppen (Morbidity: Exazerbationen) – RCT, direkter Vergleich: Aclidinium vs. Formoterol

Endpunkt Merkmal Studie Subgruppe	Aclidinium		Formoterol		Aclidinium vs. Formoterol	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI] ^a ; p-Wert	RR [95 %-KI] ^b
Exazerbationen^c						
COPD-Schweregrad						
ACLIFORM						
GOLD II	125	5 (4,0)	132	14 (10,6)	0,35 [0,13; 0,95]; 0,039	
GOLD III	49	1 (2,0)	55	8 (14,5)	0,15 [0,02; 1,17]; 0,070	
AUGMENT						
GOLD II	117	16 (13,7)	130	12 (9,2)	1,45 [0,72; 2,93]; 0,296	
GOLD III	71	4 (5,6)	64	10 (15,6)	0,35 [0,12; 1,06]; 0,064	
Gesamt					Interaktion: 0,028 ^d	
GOLD II					Heterogenität ^e : Q = 5,23; df = 1; p = 0,022; I ² = 80,9 %	
GOLD III					0,27 [0,11; 0,71]; 0,008 ^f	0,29 [0,11; 0,77]
<p>a: Odds Ratio ermittelt durch ein logistisches Regressionsmodell b: eigene Berechnung des RR basierend auf Vierfeldertafeln c: umfasst moderate und schwere Exazerbationen d: berechnet mit Breslow-Day-Tarone-Test e: eigene Berechnung basierend auf OR-Schätzungen f: berechnet per IPD Meta-Analyse</p> <p>COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; IPD: individuelle Patientendaten; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; vs.: versus</p>						

Morbidity

Exazerbationen

In der Subgruppenanalyse zum Endpunkt Exazerbationen (moderate oder schwere) ergab sich ein Beleg auf Effektmodifikation bezüglich des Merkmals Schweregrad. Im Ergebnis der Subgruppenanalyse zeigte sich in der Meta-Analyse bei den Patienten mit COPD-Schweregrad II (wie in der gesamten Teilpopulation) weiterhin eine nicht erklärte Heterogenität ohne gleichgerichtete Effekte. Daher wurde kein gemeinsamer Schätzwert berechnet. Bei den Patienten mit COPD-Schweregrad III und weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr zeigte sich in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Aclidinium.

Insgesamt ergibt sich ein Beleg für einen Zusatznutzen von Acclidinium im Vergleich zu Formoterol bei Patienten mit COPD-Schweregrad III und weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr für den Endpunkt Exazerbationen. Für Patienten mit COPD-Schweregrad II ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Acclidinium im Vergleich zu Formoterol, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patienten nicht belegt.

Der pU leitet für Patienten mit COPD Schweregrad III und weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr ebenfalls einen Beleg für einen Zusatznutzen ab. Er basiert seine Einschätzung allerdings auf dem Endpunkt moderate Exazerbationen.

2.4.4.2 Fragestellung 2: Patienten mit COPD-Schweregraden \geq III mit \geq 2 Exazerbationen pro Jahr

Die Fragestellung 2 hat der pU im Dossier nicht betrachtet. Daher lagen keine Daten aus Subgruppenanalysen zur Untersuchung von Effektmodifikatoren einer Behandlung mit Acclidinium gemäß Fragestellung 2 vor.

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Acclidinium pro Teilfragestellung auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [8].

2.5.1 Fragestellung 1: Patienten mit COPD-Schweregrad II und Patienten mit COPD-Schweregraden \geq III mit $<$ 2 Exazerbationen pro Jahr

2.5.1.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.4.3.1 präsentierte Datenlage ergibt einen Beleg für einen Zusatznutzen bei Patienten mit COPD-Schweregrad III und weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr für den Endpunkt Exazerbationen.

Bestimmung der Endpunktkategorie für den Endpunkt Exazerbationen

Eine Einschätzung, um welche Endpunktkategorie es sich bei den Exazerbationen handelt, hängt von der Schwere der Ereignisse ab, die jeweils als Exazerbation bewertet wurden. Der Endpunkt setzt sich aus moderaten und schweren Exazerbationen zusammen. Beide Ereignisarten wurden in der Studie über eine Zunahme der COPD-Symptome an mindestens 2 aufeinanderfolgenden Tagen definiert und unterscheiden sich um die damit zusammenhängende Änderung der Behandlung. Moderate Exazerbationen sind gekennzeichnet durch eine Behandlung mit Antibiotika und / oder systemischen Kortikosteroiden beziehungsweise eine Erhöhung der Dosierung von systemischen Kortikosteroiden. Eine schwere Exazerbation wurde nur attestiert, falls diese zu einem Aufenthalt im Krankenhaus führte. Moderate Exazerbationen werden als ambulant medikamentös behandelbare Ereignisse der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen

zugeordnet. Bei insgesamt 23 Patienten mit COPD-Schweregrad III und weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr gab es im Studienverlauf mindestens eine Exazerbation. Schwere Exazerbationen traten nur bei 2 von diesen Patienten auf. Daher ist auch der kombinierte Endpunkt aus moderaten und schweren Exazerbationen der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zuzuordnen.

Ausgehend von diesen Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt. Die entsprechende Tabelle 19 enthält die Bewertung der vom pU vorgelegten Daten zu Fragestellung 1 für erwachsene Patienten mit COPD-Schweregrad II und erwachsene Patienten mit COPD-Schweregrad III mit weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr. Zu Patienten mit COPD-Schweregrad IV mit weniger als 2 Exazerbationen, die ebenfalls für die Fragestellung 1 relevant sind, lagen keine Daten vor.

Tabelle 19: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Acilidinium vs. Formoterol (Fragestellung 1, erwachsene Patienten mit COPD-Schweregrad II und erwachsene Patienten mit COPD-Schweregrad III mit < 2 Exazerbationen pro Jahr)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator	Acilidinium vs. Formoterol Ereignisanteil^a / ggf. MW Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit^b	Ableitung des Ausmaßes^c
Mortalität		
Gesamtmortalität	Heterogene Ergebnisse ohne gleichgerichtete Effekte ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
COPD-Symptome (TDI-Responder)	Heterogene Ergebnisse ohne gleichgerichtete Effekte ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
COPD-Symptome (E-RS Gesamtscore Responder)	Heterogene Ergebnisse ohne gleichgerichtete Effekte ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Exazerbationen		
COPD-Schweregrad II	Heterogene Ergebnisse ohne gleichgerichtete Effekte ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
COPD-Schweregrad III	ACL: 2 % bis 6 % FOR: 15 % bis 16 % RR: 0,29 [0,11; 0,77] p = 0,008 ^e Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI _o < 0,8 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
schwere Exazerbationen	ACL: 1 % bis 2 % FOR: 1 % bis 2 % OR: 0,90 [0,19; 4,31] p = 0,893	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	ACL: 3,7 ^f FOR: 4,3 ^f MD: -0,66 [-3,49; 2,17] p = 0,646	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
SGRQ-Responder	Heterogene Ergebnisse ohne gleichgerichtete Effekte ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUE	Heterogene Ergebnisse ohne gleichgerichtete Effekte ^d	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UE	ACL: 2 % bis 4 % FOR: 3 % RR: 0,96 [0,41; 2,25] p = 0,924	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Aclidinium vs. Formoterol (Fragestellung 1, erwachsene Patienten mit COPD-Schweregrad II und erwachsene Patienten mit COPD-Schweregrad III mit < 2 Exazerbationen pro Jahr) (Fortsetzung)

a: minimale und maximale Ereignisanteile pro Behandlungsarm in den eingeschlossenen Studien
b: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen
c: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI _o)
d: Aufgrund heterogener Datenlage erfolgt keine Angabe eines gemeinsamen Effektschätzers
e: p-Wert zu OR aus logistischer Regression
f: mittlere Änderung im Vergleich zu Studienbeginn
ACL: Aclidinium; COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; EQ-5D: European Quality of Life Scale 5-dimension; E-RS: Exacerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool Respiratory Symptoms; FOR: Formoterol; KI: Konfidenzintervall, KI _o : obere Grenze Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MD: Mittelwertdifferenz; RR: relatives Risiko; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TDI: Transition-Dyspnea-Index; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

2.5.1.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 20 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 20: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Aclidinium im Vergleich zu Formoterol (Fragestellung 1)

Positive Effekte	Negative Effekte
Erwachsene Patienten mit COPD-Schweregrad II	
–	–
Erwachsene Patienten mit COPD-Schweregrad III mit < 2 Exazerbationen	
Beleg für Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich (nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen: Exazerbationen)	–
COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	

Auf der Grundlage der vorliegenden Ergebnisse zeigt sich in der Gruppe der Patienten mit COPD-Schweregrad III mit weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr in der Gesamtschau ein positiver Effekt in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen (Exazerbationen). In der Gruppe der Patienten mit COPD-Schweregrad II zeigen sich auf Grundlage vorliegender Ergebnisse weder positive noch negative Effekte.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patienten mit COPD-Schweregrad III mit weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Aclidinium gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Formoterol. Für erwachsene Patienten mit COPD-Schweregrad II ist ein Zusatznutzen von Aclidinium im Vergleich zu Formoterol nicht belegt.

Für erwachsene Patienten mit COPD-Schweregrad IV mit weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr lagen keine Daten vor. Daher ist für diese Patienten ein Zusatznutzen von Aclidinium im Vergleich zu Formoterol nicht belegt.

2.5.2 Fragestellung 2: Patienten mit COPD-Schweregraden \geq III mit \geq 2 Exazerbationen pro Jahr

Die Fragestellung 2 hat der pU im Dossier nicht betrachtet. Daher lagen keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Aclidinium für die Fragestellung 2 vor. Damit ist ein Zusatznutzen von Aclidinium gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit COPD-Schweregraden III und IV mit 2 oder mehr Exazerbationen pro Jahr nicht belegt.

2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 21 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Aclidinium im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 21: Acclidinium – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Anwendungsgebiet	Subgruppe	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
1	Erwachsene Patienten mit COPD ab einem mittleren Schweregrad ($50\% \leq FEV_1 < 80\%$ Soll)	Schweregrad II ^b	LABA (Formoterol , Salmeterol) und / oder LAMA (Tiotropium)	Zusatznutzen nicht belegt
		Schweregrad III ^c mit < 2 Exazerbationen pro Jahr		Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
		Schweregrad IV ^d mit < 2 Exazerbationen pro Jahr		Zusatznutzen nicht belegt
2	Erwachsene Patienten mit einer über einen mittleren Schweregrad hinausgehenden COPD ($30\% \leq FEV_1 < 50\%$ Soll bzw. $FEV_1 < 30\%$ oder respiratorische Insuffizienz) mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr	–	LABA (Formoterol, Salmeterol) und / oder LAMA (Tiotropium) und zusätzlich ICS ^e	Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.

b: entspricht $50\% \leq FEV_1 < 80\%$ Soll

c: entspricht $30\% \leq FEV_1 < 50\%$ Soll

d: entspricht $FEV_1 < 30\%$ Soll oder respiratorische Insuffizienz

e: Der pU hat im Dossier die Fragestellung 2 nicht betrachtet, da aus Sicht des pU keine hinreichende neue Evidenz für Fragestellung 2 vorliegt.

bzw.: beziehungsweise; COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; FEV_1 : expiratorische Einsekundenkapazität; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICS: inhalative Kortikosteroide; LABA: langwirksame Beta-2-Sympathomimetika; LAMA: langwirksame Anticholinergika; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Dies entspricht der Bewertung des pU.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

ACLIFORM (M/40464/30)

Almirall. Efficacy and safety of acclidinium bromide/formoterol fumarate fixed-dose combinations compared with individual components and placebo when administered to patients with stable chronic obstructive pulmonary disease [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 09.11.2015]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001524-38.

Almirall. Long-term efficacy and safety of acclidinium/formoterol fixed-dose combination: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 29.05.2015 [Zugriff: 09.11.2015].

URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01462942>.

Almirall. Efficacy and safety of acclidinium bromide/formoterol fumarate fixed-dose combinations compared with individual components and placebo when administered to patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: study M/40464/30R; clinical study report [unveröffentlicht]. 2013.

AstraZeneca. Additional analyses for study: efficacy and safety of acclidinium bromide/formoterol fumarate fixed-dose combinations compared with individual components and placebo when administered to patients with stable chronic obstructive pulmonary disease; study M/40464/30R [unveröffentlicht]. 2015.

Singh D, Jones PW, Bateman ED, Korn S, Serra C, Molins E et al. Efficacy and safety of acclidinium bromide/formoterol fumarate fixed-dose combinations compared with individual components and placebo in patients with COPD (ACLIFORM-COPD): a multicentre, randomised study. *BMC Pulm Med* 2014; 14: 178.

AUGMENT (LAC-MD-31)

AstraZeneca. Additional analyses for study: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of two fixed-dose combinations of acclidinium bromide/formoterol fumarate compared with acclidinium bromide, formoterol fumarate and placebo for 24-weeks treatment in patients with moderate to severe, stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD); study LAC-MD-31 [unveröffentlicht]. 2015.

D'Urzo AD, Rennard SI, Kerwin EM, Mergel V, Leselbaum AR, Caracta CF. Efficacy and safety of fixed-dose combinations of acclidinium bromide/formoterol fumarate: the 24-week, randomized, placebo-controlled AUGMENT COPD study. *Respir Res* 2015; 15: 123.

Forest Laboratories. Efficacy, safety and tolerability of acclidinium bromide/formoterol fumarate compared with formoterol fumarate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (LAC): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 05.04.2013 [Zugriff: 11.09.2015]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01437397>.

Forest Research Institute. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of two fixed-dose combinations of acclidinium bromide/formoterol fumarate compared with acclidinium bromide, formoterol fumarate and placebo for 24-weeks treatment in patients with moderate to severe, stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD): study LAC-MD-31; clinical study report [unveröffentlicht]. 2013.

LAC MD-36

AstraZeneca. Additional analyses for study: a phase III, long-term, randomized, double-blind, extension study of the efficacy, safety and tolerability of two fixed-dose combinations of acclidinium bromide/formoterol fumarate, acclidinium bromide, formoterol fumarate, and placebo for 28-weeks treatment in patients with moderate to severe, stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD): study LAC-MD-36 [unveröffentlicht]. 2015.

Forest Laboratories. Efficacy, safety and tolerability of two fixed dose combinations of acclidinium bromide/formoterol fumarate, acclidinium bromide, formoterol fumarate and placebo for 28-weeks treatment in patients with moderate to severe, stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 27.02.2015 [Zugriff: 09.11.2015]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01572792>.

Forest Research Institute. A phase III, long-term, randomized, double-blind, extension study of the efficacy, safety and tolerability of two fixed-dose combinations of acclidinium bromide/formoterol fumarate, acclidinium bromide, formoterol fumarate, and placebo for 28-weeks treatment in patients with moderate to severe, stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD): study LAC-MD-36; clinical study report [unveröffentlicht]. 2013.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt festgelegt:

- ab einem mittleren Schweregrad ($50 \% \leq FEV_1 < 80 \%$ Soll): langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol) oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropiumbromid) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen (Fragestellung 1)
- bei darüber hinausgehenden Schweregraden ($30 \% \leq FEV_1 < 50 \%$ Soll beziehungsweise $FEV_1 < 30 \%$ Soll oder respiratorische Insuffizienz) mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr: zusätzlich inhalative Kortikosteroide (Fragestellung 2)

Der pU folgt für die Fragestellung 1 der Festlegung des G-BA und wählt Formoterol als Vergleichstherapie. Er definiert dabei seine Patientenpopulation als erwachsene Patienten mit COPD-Schweregrad II und Patienten mit COPD-Schweregrade III mit weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr. Die Auswahl der Vergleichstherapie und seine Konkretisierung der Patientenpopulation begründet der pU mit dem Vorliegen entsprechender Studiendaten zum Vergleich mit dem Wirkstoff Formoterol. Der Auswahl der Vergleichstherapie durch den pU wurde gefolgt. Die Kommentierung der Patientenpopulation des pU erfolgt in Abschnitt 2.7.2.1.

Zu Patienten mit COPD-Schweregraden $\geq III$ mit 2 oder mehr Exazerbationen pro Jahr (Fragestellung 2) legt der pU keine Daten vor und kommentiert die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht.

2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienauswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Der pU untersucht im Dossier die folgende Fragestellung: Bewertung des Zusatznutzens von Aclidinium im Vergleich zu Formoterol hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte bei erwachsenen Patienten mit

- COPD Schweregrad II
- COPD-Schweregrad III und weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr

Die vom pU untersuchte Population umfasst einen Teil der Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung, der sich aus der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt (siehe Abschnitte 2.2 und 2.7.1). Die Population der Patienten mit

COPD-Schweregrad IV und weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr berücksichtigt der pU nicht. Er begründet dies unter anderem in Abschnitt 3.2. von Modul 3 A damit, dass bedingt durch die Einschlusskriterien der relevanten Studien (Teilnahme von Patienten mit COPD-Schweregrad IV war nicht vorgesehen) nur Daten zu vereinzelt Studienteilnehmern mit COPD-Schweregrad IV (< 0,5 %) vorlägen. Aufgrund der sehr geringen Patientenzahl seien keine nutzenbewertungsrelevanten Aussagen ableitbar.

Mit Hinblick auf die Fragestellung der Nutzenbewertung ist die Einschränkung des pU auf Patienten mit Schweregrad II und III nicht nachvollziehbar. Grundsätzlich wären für die Fragestellung 1 auch Patienten mit COPD-Schweregrad IV und weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr relevant. Das ist unabhängig von den in den relevanten Studien eingeschlossenen Patienten zu sehen. Das Vorgehen des pU hat für die vorliegende Nutzenbewertung jedoch keine Konsequenz. Hinsichtlich der Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit COPD-Schweregrad IV in den relevanten Studien wurde der Argumentation des pU gefolgt.

Die Fragestellung 2 (Aclidinium bei erwachsenen Patienten mit COPD- Schweregraden \geq III mit 2 oder mehr Exazerbationen pro Jahr) hat der pU nicht betrachtet. Er begründet sein Vorgehen in Abschnitt 3.1.1 des Moduls 3 A damit, dass aus seiner Sicht keine hinreichende neue Evidenz vorläge, um eine Änderung der bisherigen Beschlusslage („Zusatznutzen nicht belegt“) bewirken zu können. Nachfolgende Kommentare in Abschnitt 2.7.2 beziehen sich daher ausschließlich auf Fragestellung 1.

Patienten mit COPD-Schweregrad I

Gemäß der Fachinformation ist Aclidinium als Bronchodilatator zur Dauerbehandlung indiziert, um erwachsene Patienten mit COPD von Symptome zu befreien [9]. Unter Berücksichtigung der von der letztgültigen Version der Nationalen VersorgungsLeitlinie (NVL) COPD [10] empfohlenen Stufentherapie wie auch der GOLD-Empfehlungen vom Januar 2015 [11] und deren aktuelle Version vom Januar 2016 [4] ist davon auszugehen, dass das Arzneimittel als Erhaltungstherapie im Regelfall erst ab COPD-Schweregrad II ($50\% \leq FEV_1 < 80\%$ Soll) eingesetzt wird. Entsprechend hat der G-BA für Patienten mit COPD-Schweregrad I keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Die Behandlung von Patienten mit COPD-Schweregrad I ist daher nicht Gegenstand der vorliegenden Bewertung. Der pU hat konsequenterweise Patienten mit COPD-Schweregrad I weder in seine Fragestellung eingeschlossen noch hat er entsprechende Daten vorgelegt. Dem Vorgehen des pU wurde gefolgt.

Endpunkte

Der pU benennt in seiner Fragestellung jeweils konkrete Instrumente, mit denen die Endpunkte aus den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen wurden. In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden abweichend vom pU auch weitere Endpunkte und Instrumente als relevant erachtet. Eine eingehende Erläuterung zu den eingeschlossenen Endpunkten und zur Relevanz der einzelnen Instrumente ist Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Nutzenbewertung zu entnehmen.

Studiendauer

Der pU legt als Mindestdauer der Studien 24 Wochen fest.

Diesem Vorgehen wurde gefolgt. Sowohl die US-amerikanische Zulassungsbehörde Food and Drug Administration als auch die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency empfehlen in ihren entsprechenden Leitlinien für Arzneimittelstudien zu COPD-Symptomen eine Mindeststudiendauer von 6 Monaten, zur Untersuchung eines Effektes auf Exazerbationen eine Dauer von einem Jahr. Beide Behörden halten es zwar für möglich, Effekte auf COPD-Symptome in Studien mit einer Dauer von 12 bis 24 Wochen zu zeigen; ob es sich aber um einen dauerhaften Effekt handele, sei nur in Studien mit einer Dauer von mindestens einem Jahr zu zeigen [12,13]. Vor diesem Hintergrund wurde im Rahmen der Fragestellung dieser Nutzenbewertung eine Studiendauer von mindestens 6 Monaten herangezogen. Sofern verwertbare Auswertungen für längere Zeiträume vorliegen, werden diese bevorzugt herangezogen, um Aussagen zu langfristigen Effekten der Behandlung zu ermöglichen.

Hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene als Ausschlusskriterium

In seinen Ausschlusskriterien definiert der pU, die Studien auszuschließen, die ein hohes Verzerrungspotenzial haben. Entsprechend schließt er mit dieser Begründung die Studie LAC-MD-36 aus seiner Bewertung aus. (siehe auch Abschnitt 2.3).

Diese Einschätzung wird grundsätzlich nicht geteilt, auch Studien mit hohem Verzerrungspotenzial können relevante Evidenz zur Beantwortung einer Fragestellung liefern, wenn auch mit geringerer Ergebnissicherheit. Im vorliegenden Fall blieb das Vorgehen des pU für die vorliegende Nutzenbewertung ohne Konsequenz. Die Ergebnisse der Verlängerungsstudie LAC-MD-36 wurden in der Bewertung nicht berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.7.2.3.2).

2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Verzerrungsaspekte

Die Angaben des pU zum Vorgehen bei der Bewertung von Verzerrungsaspekten befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers. Der pU verweist auf die in der Vorlage zum Dossier aufgeführten zu beachtenden Aspekte und die verwendeten Bewertungsbögen im Anhang 4-F des Modul 4 A. Diesem Vorgehen wurde gefolgt.

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

Die Angaben des pU zur Darstellung von Studiendesign und Patientencharakteristika sowie zur Auswahl der Endpunkte für die Bewertung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

Studiendesign

Der pU gibt an, relevante Studien gemäß den Anforderungen des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements darzustellen. Diesem Vorgehen wurde gefolgt.

Patientencharakteristika

In Modul 4 A, Abschnitt 4.2.5.2.2 listet der pU die von ihm gewählten Kriterien zur Charakterisierung der Patientenpopulation: Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index, GOLD-Schweregrad, Raucherstatus, Raucherhistorie, COPD-Schweregrad, Dauer der COPD, Exazerbationshistorie und Vormedikation. Er begründet diese Auswahl mit deren Bedeutung für den Verlauf der COPD.

Diese Kriterien sind für eine adäquate Charakterisierung der Population ausreichend. Lediglich der Body-Mass-Index wird in der vorliegenden Nutzenbewertung abweichend vom pU nicht dargestellt. Die Begriffe GOLD-Schweregrad und COPD-Schweregrad werden als Synonyme betrachtet und letztlich nur über einen Wert abgebildet.

Endpunkte

Der pU beschreibt in Modul 4 A, Abschnitt 4.2.5.2.3 die von ihm betrachteten Endpunkte und begründet, weshalb sie aus seiner Sicht als patientenrelevant einzuschätzen sind.

Die Auswahl der für die Bewertung des Zusatznutzens von Aclidinium relevanten Endpunkte erfolgt unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung und wird in Abschnitt 2.7.2.4.3 dargestellt.

Statistische Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers. Darüber hinaus beschreibt der pU in Abschnitt 4.2.5.2.4 des Dossiers sein grundsätzliches Vorgehen bei der Auswertung und Darstellung von Endpunkten. Im Folgenden wird nur die für die Nutzenbewertung relevante statistische Methodik kommentiert.

Der pU beschreibt in Abschnitt 4.2.5.2.4 in Modul 4 A des Dossiers den Umgang mit fehlenden Werten und die statistische Methodik zur Berechnung von Effektschätzern für jeden Endpunkt für die einzelnen Studien und auch für den Studienpool der beiden eingeschlossenen Studien. Die Methodik ist im Wesentlichen nachvollziehbar.

Meta-Analysen

Der pU gibt in Abschnitt 4.2.5.3 von Modul 4 A des Dossiers an, dass Meta-Analysen der beiden Studien ACLIFORM und AUGMENT mit individuellen Patientendaten durchgeführt wurden. Falls der Test auf Heterogenität zwischen den Studien einen p-Wert von $\geq 0,2$ ergab, sollten die meta-analytisch zusammengefassten Ergebnisse zur Ableitung des Zusatznutzens verwendet werden. Diesem Vorgehen wurde gefolgt.

Sensitivitätsanalysen

Der pU schreibt in Modul 4 A Absatz 4.2.5.4 ganz allgemein, dass auf Basis von Vierfeldertafeln die Maße RR, OR und RD ausgerechnet worden seien. Dies wurde allerdings nur für die Endpunkte zu Nebenwirkungen und Gesamtmortalität durchgeführt.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

In Abschnitt 4.2.5.3 von Modul 4 A des Dossiers gibt der pU an, dass Interaktionstests sowohl für die Einzelstudien als auch für die meta-analytisch zusammengefassten Daten berechnet werden. In Abschnitt 4.2.5.5 von Modul 4 A des Dossiers ergänzt der pU, dass den Ergebnissen aus der Subgruppenanalyse Vorrang gegeben und gegebenenfalls ein Zusatznutzen auf dieser Ebene abgeleitet wird, wenn mindestens ein Hinweis auf unterschiedliche Effekte in den Subgruppen vorliegt. Diesem Vorgehen wurde grundsätzlich gefolgt.

Die Kommentierung der vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen einschließlich der berücksichtigten potenziellen Effektmodifikatoren erfolgt in Abschnitt 2.7.2.4.3.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Der pU geht im Rahmen der Informationsbeschaffung nicht auf die Fragestellung 2 ein, da er diese Frage nicht betrachtet hat (siehe Abschnitt 2.7.2.1). Die nachfolgende Kommentierung beschränkt sich somit auf die Informationsbeschaffung zur Fragestellung 1.

Studienliste des pU

Aus den vorgelegten Unterlagen ergibt sich kein Anzeichen dafür, dass die Liste der Studien des pU unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Suche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Es ist fraglich, ob die Suchstrategie im ICTRP Search Portal in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurde. Der pU hat die Strategie im ICTRP Search Portal durch die Suche in der Advanced Search eingeschränkt. Die Erfahrungen zeigen, dass die Suche in der Advanced Search häufig keine ausreichende Sensitivität aufweist [14].

Zusammenfassung

Die bibliografische Recherche des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCT ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Die Suche in Studienregistern des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCT ist dagegen nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien zu Aclidinium identifiziert.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1) des Dossiers.

Der Studienpool des pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Aclidinium gegenüber Formoterol enthält die beiden randomisierten kontrollierten vom pU durchgeführten Studien ACLIFORM und AUGMENT. Die Verlängerung zur Studie AUGMENT, die Studie LAC-MD-36, hat der pU mit dem Argument ausgeschlossen, dass die Studie ein hohes Verzerrungspotenzial habe. Der pU basiert seine Nutzenbewertung auf den Ergebnissen der Studie AUGMENT nach 24 Wochen und gibt an, die Ergebnisse der Verlängerungsstudie Studie LAC-MD-36 (also für eine Beobachtungsdauer von 52 Wochen) dennoch vollständig in Modul 5 zu berichten.

Die Studie AUGMENT mit der Verlängerungsstudie LAC-MD-36 ist grundsätzlich relevant. Die Ergebnisse dieser Verlängerungsstudie wurden in der Bewertung jedoch analog dem Vorgehen des pU in der vorliegenden Bewertung nicht berücksichtigt. Dies liegt maßgeblich daran, dass für die Beobachtungsdauer von 52 Wochen für keinen der eingeschlossenen Endpunkte verwertbare Daten vorlagen. Für die Endpunkte aus den Kategorien Mortalität und Nebenwirkungen lagen keine Auswertungen für die relevante Teilpopulation nach 52 Wochen vor. Die Ergebnisse zu allen anderen relevanten Endpunkten sind aufgrund der hohen Anteile von in den Auswertungen unberücksichtigt gebliebenen Patienten (> 30 %) für die vorliegende Bewertung nicht verwertbar.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

2.7.2.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.2.1) des Dossiers.

Vom pU ausgewertete Teilpopulation

Der pU verwendet Analysen von Teilpopulationen der Studien ACLIFORM und AUGMENT als Grundlage der Bewertung und leitet diese Teilpopulationen in Abschnitt 4.2.5.2.1 von Modul 4 A des Dossiers her. Bei der Herleitung der bewertungsrelevanten Population beschränkt sich der pU auf die Betrachtung relevanter Studienarme (Aclidinium 400 µg und Formoterol 12 µg) und schließt Patienten mit COPD-Schweregrad II und Patienten mit COPD-Schweregrad III mit weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr ein, die zudem keine Begleittherapie mit ICS erhielten. Zwar ist der pU an einigen Stellen in seiner Beschreibung inkonsistent (zum Beispiel fehlt in Abbildung 4-1 die Angabe, dass Patienten mit ICS-Therapie ausgeschlossen wurden). Aus der Sichtung der Ergebnisse in Modul 5 ließ sich jedoch bestätigen, dass der pU für die von ihm betrachtete Fragestellung die adäquate Teilpopulation ausgewählt hat, die somit als Basis der vorliegenden Bewertung geeignet ist.

Die Population der Patienten mit COPD-Schweregrad IV und weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr schließt der pU aufgrund geringer Patientenzahlen aus. Mit Hinblick auf die Fragestellung der Nutzenbewertung ist die Einschränkung des pU auf Patienten mit Schweregrad II und III nicht nachvollziehbar. Das Vorgehen des pU hat für die vorliegende Nutzenbewertung jedoch keine Konsequenz (siehe Abschnitt 2.7.2.1).

Darstellung der Studien- und Patientencharakteristika

Die Darstellung der Charakteristika der Studien und der vom pU in die Bewertung der Fragestellung 1 eingeschlossenen Patientenpopulation ist nachvollziehbar.

Formoterol-Dosis in der Vergleichstherapie

In den Vergleichsgruppen aller eingeschlossenen Studien betrug die Dosis von Formoterol 2-mal täglich 12 µg. Dies entspricht der Zulassung, die für den regelmäßigen Gebrauch eine

Inhalation 1 bis 2-mal täglich empfiehlt [15]. Zur Erleichterung der Symptome können zusätzliche Inhalationen, die über die reguläre Therapie hinausgehen, bis zu einer maximalen Tagesdosis von 4 Inhalationen (reguläre plus zusätzlich erforderliche Dosis) angewendet werden. Eine systematische Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2013 findet 3 Studien, die die entsprechende doppelte Dosis von Formoterol untersucht haben [16]. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass der Nutzen der doppelten Dosis unklar bleibt. Die fehlende Möglichkeit einer Formoterol-Dosiserhöhung in der Vergleichstherapie hat daher keine Konsequenzen für die Bewertung.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt in Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1.2.1, an, dass die von ihm dargestellte Teilpopulation über 90 % aller Patienten abdecke, die laut Leitlinien mit langwirksamen Bronchodilatoren behandelt werden und erlaube daher die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Zudem sei durch den hohen Anteil der nach Ethnizität der deutschen Bevölkerung entsprechenden Studienteilnehmer eine Übertragbarkeit gegeben.

In die Studien, die für die Nutzenbewertung zur Verfügung standen, wurden ausschließlich Raucher und ehemalige Raucher (≥ 10 Packungsjahre) eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die Ergebnisse auf weniger starke Raucher beziehungsweise Nichtraucher übertragbar sind.

2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3.1, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformation zu den eingeschlossenen Studien, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befindet sich in Modul 4 A (Anhang 4-E).

Nachfolgend findet sich die Bewertung des Verzerrungspotenzials der für die Fragestellung 1 relevanten Teilpopulation der betreffenden Studienarme.

Das Verzerrungspotenzial der beiden Studien ACLIFORM und AUGMENT beurteilt der pU auf Studienebene als niedrig. Dieser Einschätzung wurde gefolgt.

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial der genannten Studien für die Endpunkte Gesamtmortalität, COPD-Symptome erhoben über E-RS, COPD-Symptome erhoben über TDI, schwere Exazerbationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben über SGRQ, SUE und Abbruch wegen UE in beiden Studien als niedrig. Dieser Einschätzung wurde gefolgt.

Auch die Ergebnisse für die Endpunkte Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), der nur in der Studie ACLIFORM erhoben wurde, und Exazerbationen, die der pU nicht in die Bewertung eingeschlossen hat, werden als potenziell niedrig verzerrt eingestuft. Für diese Endpunkte hat der pU in Anhang 4-F von Modul 4 A des Dossiers das Verzerrungspotenzial als niedrig dokumentiert.

2.7.2.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

Berücksichtigte Endpunkte

Mortalität

- Gesamtmortalität: eingeschlossen

Der pU operationalisiert die Gesamtmortalität als Anzahl der Todesfälle jeglicher Ursache, die nach der ersten Gabe der randomisierten Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Gabe auftraten. Diesem Vorgehen wurde in der Bewertung gefolgt.

Morbidität

- COPD-Symptome (TDI): eingeschlossen

Der TDI-Fragebogen misst die Ausprägung des COPD-Hauptsymptoms Dyspnoe anhand von 3 Subskalen, die Werte von -3 bis +3 annehmen können. Ein Wert von 1 bedeutet eine geringe Verbesserung gegenüber dem mit dem Baseline-Dyspnea-Index (BDI) erhobenen Zustand zu Studienbeginn und bedeutet, dass der Patient z. B. eine Arbeit nun mit deutlich größerer Anstrengung aufnehmen kann, ohne außer Atem zu geraten. Der daraus resultierende Summenscore wird als Focal Score (Gesamtscore) bezeichnet.

Im Dossier wird vom pU als primär relevante Analyse die Responderanalyse des Focal Score dargestellt. Als Responsekriterium verwendet der pU einen Wert des Gesamtscores von ≥ 1 [17]. Diesem Vorgehen wurde in der Bewertung gefolgt.

- COPD-Symptome (E-RS): eingeschlossen

Der E-RS-Fragebogen misst die Schwere respiratorischer COPD-Symptome. Er besteht aus 11 Fragen, die von den Patienten anhand von 5 Antwortkategorien (Fragen 1–8) beziehungsweise 6 Antwortkategorien (Fragen 9–11) bewertet werden. Der Summenscore (E-RS-Gesamtscore) aller 11 Fragen reicht von 0–40, wobei höhere Werte für eine größere Symptombelastung stehen. Der Gesamtscore berechnet sich aus den Scores der Subskalen zu den einzelnen Symptomkomplexen „Atemlosigkeit“, „Husten und Auswurf“ sowie „Brustsymptome“.

Der pU stellt im Dossier als primär relevante Analyse Responderanalyse für den E-RS-Gesamtscore auf Basis verteilungsbasierter Schwelle (Reduktion um $\geq 3,35$ Punkte) [18,19] dar. Diese Analyse wird für die Bewertung herangezogen. Zusätzlich werden die Ergebnisse der Responderanalysen für die 3 Subskalen in der Bewertung dargestellt, um abzubilden, wie sich gegebenenfalls vorhandene Effekte auf der Ebene einzelner Subskalen darstellen. Der pU stellt diese Responderanalysen unter Verwendung folgender verteilungsbasierter Schwellen lediglich in Modul 5 dar:

- E-RS-Symptomkomplex Atemlosigkeit: Reduktion um $\geq 1,85$ Punkte
- E-RS-Symptomkomplex Husten und Auswurf: Reduktion um $\geq 1,15$ Punkte
- E-RS-Symptomkomplex Brustsymptome: Reduktion um $\geq 1,05$ Punkte

Die angegebenen verteilungsbasierten Schwellen sowohl für den Gesamtscore als auch für die 3 Subskalen werden für die Nutzenbewertung als ausreichend angesehen, um einen beobachteten Effektes als relevant erachten zu können.

- Exazerbationen: eingeschlossen

Bei den vom pU als Exazerbationen (Health Care Resource Utilization – HCRU) bezeichneten Ereignissen handelt es sich um akute Verschlechterungen der respiratorischen Symptome über die normalen Tagesschwankungen hinaus, die zu einer Änderung der Behandlung des Patienten führen. Der pU klassifiziert Exazerbationen als „in jedem Falle schwerwiegendes“ Ereignis und weist auf deren Spätfolgen hin. Als primär relevante Auswertungen legt er in Modul 4 A die Anteile von Patienten mit Ereignis folgender Kategorien getrennt vor:

Moderate Exazerbationen: Zunahme der COPD-Symptome an mindestens 2 aufeinanderfolgenden Tagen, die eine Behandlung mit Antibiotika und/oder systemischen Kortikosteroiden beziehungsweise eine Erhöhung der Dosierung von systemischen Kortikosteroiden erforderlich macht.

Schwere Exazerbationen: Zunahme der COPD-Symptome an mindestens 2 aufeinanderfolgenden Tagen, die zu einem Aufenthalt im Krankenhaus führt (Übernachtung in Krankenhaus oder Notaufnahme).

Dem Vorgehen bei der Kategorisierung der Ereignisse wurde in der Bewertung gefolgt. Abweichend davon wird der Anteil Patienten mit moderaten oder schweren Exazerbationen jedoch nicht getrennt sondern gemeinsam unter dem Endpunkt „Exazerbationen“ betrachtet. Die Ergebnisse zu Patienten mit moderaten oder schweren Exazerbationen hat der pU in Modul 5 des Dossiers ergänzend vorgelegt. Schwere Exazerbationen werden aufgrund der Schwere der Symptomatik zusätzlich getrennt betrachtet. Die im Endpunkt Exazerbationen enthaltenen moderaten Exazerbationen werden entgegen der Auffassung des pU als nicht schwerwiegendes Ereignis bewertet (siehe Abschnitt 2.5.1.1).

In den eingeschlossenen Studien wurden darüber hinaus auch die Exazerbationsraten, das heißt die auf die patientenindividuelle Expositionszeit adjustierte Häufigkeit von Exazerbationen erhoben. Der pU legt aber keine Auswertungen für die relevante Teilpopulation vor. Eine ergänzende Darstellung der Exazerbationsraten wäre für die Bewertung jedoch von Interesse gewesen.

- Gesundheitszustand (EQ-5D VAS): eingeschlossen

Die Erhebung der Selbsteinschätzung des Gesundheitszustands über den EQ-5D VAS erfolgt anhand einer vertikal eingeteilten (0 bis 100), 20 cm hohen Skala, auf welcher der Patient die Frage hinsichtlich seines Gesundheitszustandes zum Zeitpunkt der Messung beantwortet.

Dabei stehen 0 (am unteren Ende der Skala) für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 (am oberen Ende) für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand.

Der pU ordnet den Endpunkt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu, stellt die Ergebnisse jedoch lediglich ergänzend in Modul 5 dar. Abweichend davon wird der Endpunkt in die Bewertung eingeschlossen und den Morbiditätspunkten zugeordnet. Ergänzend ist anzumerken, dass die Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, insgesamt 16 Personen mehr umfasst als auf Basis der randomisierten Patienten zu erwarten ist. Es wurden also vermutlich auch Personen in die Analyse eingeschlossen, die für die Fragestellung nicht relevant sind. Da der Anteil dieser Patienten gering ist (etwa 4 %), kann die Auswertung des pU näherungsweise als verwendbar eingeschätzt und berücksichtigt werden.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ): eingeschlossen

Beim SGRQ handelt es sich um ein Selbsterhebungsinstrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit chronischen Atemwegserkrankungen. Erfasst werden in 3 Subskalen: die Häufigkeit und Ausprägung von Symptomen, die Beeinträchtigung bei (Alltags-)Aktivitäten und die empfundene Belastung durch Krankheitsaspekte wie Symptomatik und psychosoziale Probleme. Anhand dieser 3 Subskalen wird ein gewichteter Gesamtscore ermittelt. Höhere Werte der Scores zeigen eine höhere Beeinträchtigung an. Der pU stellt als primär relevante Analyse Responderanalysen dar und verwendet als Responsekriterium eine Reduktion des Gesamtscores von mindestens 4 Punkten [20]. Diesem Vorgehen wurde in der Bewertung gefolgt.

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UE: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UE wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UE wird lediglich ergänzend dargestellt.

- Gesamtrate SUE: eingeschlossen
- Abbruch wegen UE: eingeschlossen
- spezifische UE: nicht eingeschlossen

Die Auswahl spezifischer UE für die Nutzenbewertung sollte zum einen anhand der in den relevanten Studien aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede

zwischen den Behandlungsarmen und unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz erfolgen. Zum anderen sollten auch spezifische UE ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind. Der pU legt in seinem Dossier keine detaillierten Auswertungen zu den Endpunkten zu Nebenwirkungen für die relevante Teilpopulation vor. Es wurden keine spezifischen UE ausgewählt.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Der pU legt Subgruppenanalysen für die folgenden Merkmale vor:

- COPD-Schweregrad (II und III)
- Altersgruppe (< 65 und ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht
- Region (nur Studie ACLIFORM)
 - Zentral- und Osteuropa: Bulgarien, Tschechien, Ungarn, Polen, Rumänien, Slowakei
 - Westeuropa: Österreich, Belgien, Dänemark, Finnland, Frankreich, Deutschland, Italien, Niederlande, Spanien, Schweden, Großbritannien
 - Restliche Welt: Kroatien, Russland, Südafrika, Südkorea, Ukraine

In keiner der vorgelegten Studien waren die entsprechenden Subgruppenanalysen a priori geplant. Dennoch wurden neben den Analysen zu den Effektmodifikatoren Schweregrad und Geschlecht auch diejenigen zur Altersgruppe in die Nutzenbewertung eingeschlossen, da die Altersgrenze von 65 Jahren eine häufig verwendete Grenze darstellt und somit die Gefahr einer Beeinflussung der Ergebnisse durch die Wahl der Altersgrenze als gering einzuschätzen ist. Die Auswertungen zur Region werden nicht berücksichtigt, da die Ländergruppenzuteilung nicht nachvollziehbar ist. So bleibt unklar, warum mehrere europäische Länder der Gruppe „Restliche Welt“ zugeordnet wurden.

2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Aclidinium herangezogen.

2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Aclidinium herangezogen.

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Acclidinium herangezogen.

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU schätzt die Aussagekraft der vorgelegten Daten aus den beiden vorgelegten RCT ACLIFORM und AUGMENT als hoch ein, sodass aus der Meta-Analysen der Studien ein Beleg ableitbar sei. Er begründet seine Einschätzung mit Design, Population, Fallzahl, Intervention, Endpunkten, der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungsalltag sowie mit durchgängig niedrigem Verzerrungspotenzial der Ergebnisse.

Der Einschätzung des pU, dass aus der vorliegenden Evidenz grundsätzlich ein Beleg abgeleitet werden kann, wurde gefolgt.

Die Fragestellung 2 hat der pU im Dossier nicht betrachtet.

2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU leitet aus den von ihm dargestellten Studienergebnissen für Acclidinium gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Formoterol einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patienten mit COPD-Schweregrad III und weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr ab. Er begründet dies mit dem statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Acclidinium beim Endpunkt moderate Exazerbationen in der genannten Subgruppe. Darüber hinaus nennt der pU noch einige Effekte aus anderen Subgruppenanalysen zugunsten von Acclidinium, die sich jedoch nur auf Einzelstudienbene zeigen, nicht aber in der Meta-Analyse.

Der vom pU beanspruchte Zusatznutzen entspricht hinsichtlich der Patientenpopulation, Wahrscheinlichkeit und Ausmaß der vorliegenden Bewertung. Abweichend vom pU basiert das Ergebnis der vorliegenden Nutzenbewertung jedoch auf dem Endpunkt Exazerbationen (moderate oder schwere). Die Bewertung des Zusatznutzens von Acclidinium im Vergleich zu Formoterol, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, ist in Abschnitt 2.5.1 dargestellt.

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Aclidinium eingesetzt.

2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Aclidinium herangezogen.

2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Eine Kommentierung der Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte findet sich in Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Bewertung.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung COPD stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Aclidinium ist indiziert als Bronchodilatator zur Dauerbehandlung, um erwachsene Patienten mit COPD von Symptomen zu befreien [9]. In der Fachinformation findet sich keine Einschränkung auf einzelne COPD-Schweregrade. Da die letztgültige Version der NVL COPD empfiehlt, nur bei Patienten mit COPD der Schweregrade II bis IV langwirksame Bronchodilatoren dauerhaft einzusetzen, umfasst die Zielpopulation lediglich erwachsene Patienten mit COPD der Schweregrade II bis IV [10]. Für die Patienten mit leichter COPD (Schweregrad I) bestimmt der G-BA zudem keine zweckmäßige Vergleichstherapie. Der pU berücksichtigt daher richtigerweise den COPD-Schweregrad I nicht. Der G-BA legt für die medikamentöse Dauertherapie ab dem Schweregrad II langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol, Salmeterol) und / oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropium) als zweckmäßige Vergleichstherapie fest. Bei den COPD-Schweregraden III und IV mit jeweils 2 oder mehr Exazerbationen pro Jahr sollten zusätzlich ICS eingesetzt werden. Der pU beschränkt die Zielpopulation mit Verweis auf die in den Studien eingeschlossenen Patienten auf Patienten mit Schweregrad II und auf Patienten mit Schweregrad III mit weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr, welche keine Begleittherapie mit ICS erhalten.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU begründet den therapeutischen Bedarf von Aclidinium mit einem schnellen Wirkeintritt und einer konstanten Wirkung über 24 Stunden aufgrund der zweimal täglichen Gabe. Die Zahl der Exazerbationen werde signifikant reduziert. Aufgrund einer minimalen renalen Clearance könne Aclidinium auch bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen eingesetzt werden. Schließlich sei das Inhalationssystem besonders anwenderfreundlich, wodurch sich Anwendungsfehler reduzieren lassen.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Die Ermittlung der GKV-Patienten in der Zielpopulation des pU erfolgt in mehreren Schritten. Der deutsche Teil der BOLD-Studie stellt die Grundlage für die Hochrechnung des pU dar [21]. Im Jahr 2005 wurde in dieser Studie im Raum Hannover eine Stichprobe von 683 Probanden im Alter von ≥ 40 Jahren unter anderem mittels Spirometrie untersucht. Die Studie ergab eine Prävalenz für COPD der Schweregrade I bis IV von 13,2 %. Dies teilt sich so auf, dass die Prävalenz der Patienten mit dem Schweregrad II 5 % und der Schweregrade III bis IV 0,8 % beträgt. Auf Schweregrad III entfallen dabei 0,71 % und auf Schweregrad IV 0,09 % [22]. Diese Zahlen sind nach Ansicht des pU als Untergrenze anzusehen, da die

Berechnung auf der Prävalenz des Jahres 2005 basiert und keine Patienten im Alter von 18 bis 40 Jahren berücksichtigt wurden. Um dieser Unsicherheit zu begegnen, berechnet der pU die Zielpopulation mittels einer Spanne unter Berücksichtigung weiterer Annahmen, die im Folgenden näher beschrieben sind.

Berechnung der Untergrenze der Spanne der Zielpopulation

Als Basis für seine Berechnung der Untergrenze der Spanne der Zielpopulation verwendet der pU Bevölkerungsdaten des Statistischen Bundesamts aus dem Jahr 2013 [23]. Im ersten Schritt multipliziert der pU die Prävalenz der Schweregrade II und III aus der BOLD-Studie mit der Anzahl der Bevölkerung im Alter von ≥ 40 Jahren. Unter Berücksichtigung des Anteils der GKV-Versicherten (86,5 %) ergeben sich laut pU 2 306 796 GKV-Patienten mit COPD der Schweregrade II und III, die sich wie folgt aufteilen: 2 019 961 GKV-Patienten mit Schweregrad II sowie 286 835 GKV-Patienten mit Schweregrad III.

Berechnung der Obergrenze der Spanne der Zielpopulation

Zur Festlegung der Obergrenze ermittelt der pU in den nächsten Schritten zusätzlich folgende Werte:

- Erwachsene COPD-Patienten in der GKV in der Altersgruppe der unter 40-Jährigen.
- Anstieg der Prävalenz seit dem Jahr 2005 in der Altersgruppe der Patienten ab 40 Jahre.

Die erwachsenen COPD-Patienten in der GKV in der Altersgruppe unter 40 Jahren berechnet der pU ebenfalls auf Basis der Bevölkerungsdaten des Statistischen Bundesamts aus dem Jahr 2013 [23]. Für die Altersgruppe der 18 bis 40 Jährigen ermittelt der pU 21 019 673 Personen. Die Angaben zur Prävalenz der COPD in dieser Altersgruppe entnimmt der pU einem systematischen Review von Halbert et al. [24], in dem Publikationen aus 28 Ländern aus den Jahren 1990 bis 2004 eingeschlossen wurden. Es ergab sich eine gepoolte Prävalenz von 3,1 %. Da der pU keine geeigneten Studien zur Verteilung der Schweregrade in dieser Population identifizieren konnte, werden die Ergebnisse des deutschen Teils der BOLD-Studie [21] als Näherung auch auf diese Patientenpopulation angewendet. Aus diesem Vorgehen errechnet der pU 243 888 erwachsene COPD-Patienten der Schweregrade II und III in der GKV unter 40 Jahren.

Zur Abschätzung des Anstiegs der Prävalenz seit dem Jahr 2005 geht der pU von einer pauschalen Zunahme der Prävalenz von 1 % in der Altersgruppe der Patienten ab 40 Jahren aus und berechnet über alle Schweregrade 467 043 weitere Patienten. Zur Verteilung dieser Patienten auf die einzelnen Schweregradgruppen überträgt er die prozentuale Verteilung der Patienten aus dem deutschen Teil der BOLD-Studie und berechnet so 174 807 zusätzliche GKV-Patienten mit den Schweregraden II und III.

Beide Altersgruppen sowie die Patienten, die sich durch die angenommene Prävalenzsteigerung ergeben, werden im letzten Schritt zur Ermittlung der Obergrenze der Spanne der Zielpopulation addiert. Demnach ergeben sich 2 725 491 COPD-Patienten der

Schweregrade II und III in der GKV als Obergrenze. Davon entfallen auf den COPD-Schweregrad II 2 386 501 Patienten und auf den COPD-Schweregrad III 338 990 Patienten.

Berechnung der Teilpopulation von Patienten mit Schweregrad III und weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr

Um die Patientenzahlen nach Anzahl der Exazerbationen ausweisen zu können, unterteilt der pU die Patienten mit Schweregrad III im folgenden Schritt nach diesem Kriterium. Hierzu setzt er die Anzahl der Patienten mit 2 oder mehr Exazerbationen pro Jahr mit dem Anteil der Patienten mit ICS-Behandlung gleich. Aus den Ergebnissen des Disease-Management-Programms COPD in der Region Nordrhein [25] entnimmt der pU, dass mit COPD-Schweregrad III 55,4 % der Patienten eine ICS-Behandlung erhalten. Diese Vorgehensweise wendet er sowohl für die ermittelten Werte der Obergrenze als auch für die Werte der Untergrenze der Spanne der Zielpopulation an und berechnet 127 928 bis 151 190 Patienten mit COPD mit Schweregrad III und mit weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die verwendeten Prävalenzdaten sind mit großer Unsicherheit behaftet. Die Angaben zur Prävalenz bei Personen im Alter von 40 Jahren und älter, die anhand des deutschen Teils der BOLD-Studie ermittelt wurden, stammen aus einer kleinen und regional begrenzten Stichprobe (683 Probanden aus dem Raum Hannover) aus dem Jahr 2005 [21]. Bei der zur Abschätzung der Prävalenz bei Personen im Alter von unter 40 Jahren verwendeten systematischen Review [24] wurden keine Studien mit Angaben einer Prävalenzschätzung für Deutschland einbezogen. Es ist deshalb unklar, ob diese Angaben auf die gesamte deutsche GKV-Population im Jahr 2015 übertragbar sind. Zudem fehlt eine Begründung für die Annahme des pU, dass die Prävalenz in der Altersgruppe der Patienten ab 40 Jahren um 1 % steigt.

Die vom pU ermittelte Spanne der Zielpopulation der COPD-Patienten mit Schweregrad II und der COPD-Patienten mit Schweregrad III und weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr ist dennoch plausibel. Die Einschränkung der Zielpopulation auf diese Patienten ist allerdings nicht nachvollziehbar. Die Fachinformation beschränkt die Gabe von Aclidinium nicht auf Patienten der COPD-Schweregrade II oder III und die Vorgaben des G-BA umfassen ausdrücklich auch Patienten mit COPD-Schweregrad III oder IV mit 2 oder mehr Exazerbationen pro Jahr.

Die Größe der vom pU berechneten Zielpopulation der COPD-Patienten mit Schweregrad II und der COPD-Patienten mit Schweregrad III und weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr entspricht in der Größenordnung der Zielpopulation, die in einer vorherigen Bewertung zu demselben Indikationsgebiet (Nutzenbewertung zu Aclidiniumbromid/Formoterol [5]) berechnet wurde. Deshalb ist davon auszugehen, dass sich die Angaben zur Größe der vom pU nicht angegebenen Zielpopulationen der COPD-Patienten mit Schweregrad IV und weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr sowie mit Schweregrad III oder IV und 2 oder mehr Exazerbationen pro Jahr ebenfalls übertragen lassen.

Es ist von ca. 12 800 bis 15 200 Patienten mit Schweregrad IV und weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr sowie von ca. 181 700 bis 214 600 Patienten mit Schweregrad III oder IV und 2 oder mehr Exazerbationen pro Jahr auszugehen [5].

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Bei einer angenommenen pauschalen Zunahme der Prävalenz von 1 % in der Altersgruppe der Patienten ab 40 Jahren und unter Berücksichtigung einer Veränderung des Rauchverhaltens der nachrückenden Kohorten, das zu einem Rückgang der Prävalenz und Inzidenz führen kann, schätzt der pU eine Zunahme der Zielpopulation um 0,5 % innerhalb der nächsten 5 Jahre. Diese Annahme ist mit hoher Unsicherheit behaftet, da Belege für die zugrundeliegenden Annahmen fehlen.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zum Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5.3 zu entnehmen. Der pU reklamiert keinen Zusatznutzen für erwachsene Patienten mit COPD-Schweregrad II und einen beträchtlichen Zusatznutzen für erwachsene Patienten mit COPD-Schweregrad III mit weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr. In der Nutzenbewertung ergab sich ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patienten mit COPD-Schweregrad III mit weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers. Für die Patienten mit leichter COPD (Schweregrad I) bestimmt der G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie. Der COPD-Schweregrad I wird daher richtigerweise vom pU nicht berücksichtigt. Der G-BA legt für die medikamentöse Dauertherapie ab dem COPD-Schweregrad II langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol, Salmeterol) und / oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropium) als zweckmäßige Vergleichstherapie fest, deren Kosten der pU darstellt. Zusätzlich stellt der pU die Kosten für die Kombinationspräparate Indacaterol und Glycopyrronium, Umeclidinium und Vilanterol sowie für Aclidinium und Formoterol dar. Diese Kombinationspräparate entsprechen nicht den Vorgaben des G-BA und werden nicht bewertet. Bei den COPD- Schweregraden III und IV mit jeweils 2 oder mehr Exazerbationen pro Jahr sollten laut Vorgaben des G-BA zusätzlich ICS eingesetzt werden. Der pU stellt die Kosten für Budesonid und Fluticason dar. Kosten für Beclomethason, das ebenfalls eingesetzt werden kann, werden nicht dargestellt.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar, plausibel und entsprechen den Fachinformationen [9,15,26-29].

3.2.2 Verbrauch

Den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient gibt der pU basierend auf den Fachinformationen korrekt an [9,15,26-29].

Bei Salmeterol berücksichtigt der pU nur die übliche Dosierung und nicht die laut Fachinformation mögliche höhere Dosierung bei stärkeren Beschwerden [26].

3.2.3 Kosten

Der pU entnimmt die Preise für Aclidinium, Formoterol, Salmeterol und Tiotropium der Lauer-Taxe mit Stand vom 01.09.2015. Da für Budesonid und Fluticason kein Abfragedatum angegeben war, wurde hier ebenfalls der Stand der Lauer-Taxe vom 01.09.2015 angesetzt.

Die Kosten für Aclidinium und Tiotropium werden vom pU korrekt dargestellt. Die Kostendarstellungen für Formoterol, Salmeterol, Budesonid und Fluticason sind fehlerhaft, da der Rabatt gemäß § 130a SGB V unberücksichtigt bleibt bzw. nicht korrekt berücksichtigt wird.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt korrekt an, dass gemäß der Fachinformationen von Aclidinium [9] und den zweckmäßigen Vergleichstherapien [15,26,27] sowie für ICS [28,29] keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig sind.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind aufgrund der oben beschriebenen Mängel teilweise fehlerhaft.

Eine Neuberechnung unter Berücksichtigung der korrekten Rabatte ergibt folgende Jahrestherapiekosten pro Patient (basierend auf den Angaben der Lauer-Taxe mit Stand vom 01.09.2015): Aclidinium 498,90 €, Tiotropium 659,30 €, Formoterol 318,20 €, Salmeterol 422,30 €, ICS 37,36 bis 224,66 € (Budesonid als günstiger Vertreter).

Tabelle 24 stellt die errechneten Jahrestherapiekosten den Angaben des pU gegenüber. Dabei wird nur die wirtschaftlichste Variante berücksichtigt.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass im Jahr 2014 rund 14 % der COPD-Patienten eine Behandlung mit Aclidinium erhalten haben und geht davon aus, dass in absehbarer Zukunft keine Änderungen im Verordnungsverhalten auftreten.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die vom pU definierte Zielpopulation basiert auf den Vorgaben des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie auf Empfehlungen der letztgültigen Version der NVL COPD zur

Therapie mit langwirksamen Bronchodilatoren (Patienten der COPD-Schweregrade II bis IV [10]). Der pU beschränkt die Zielpopulation darüber hinaus mit Verweis auf die in den Studien eingeschlossenen Patienten auf Patienten mit weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr der Schweregrade II und III, welche keine Begleittherapie mit ICS erhalten.

Die vom pU ermittelte Spanne der Zielpopulation der COPD-Patienten mit Schweregrad II und der Patienten mit Schweregrad III und weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr weist aufgrund der Qualität der im Dossier verfügbaren epidemiologischen Daten an verschiedenen Stellen Unsicherheit auf, ist aber dennoch insgesamt plausibel. Die Einschränkung der Zielpopulation auf diese Patienten ist allerdings aufgrund der Vorgaben in der Fachinformation von Aclidinium [9] nicht nachvollziehbar.

Es ist von ca. 12 800 bis 15 200 Patienten mit Schweregrad IV und weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr sowie von ca. 181 700 bis 214 600 Patienten mit Schweregrad III oder IV und mit jeweils 2 oder mehr Exazerbationen pro Jahr auszugehen (vergleiche Nutzenbewertung Aclidiniumbromid/Formoterol [5]).

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patient für Aclidinium und Tiotropium liegen in einer plausiblen Größenordnung. Die Kostendarstellungen für die zweckmäßigen Vergleichstherapien Formoterol und Salmeterol sowie für die ICS sind teilweise fehlerhaft, da der Rabatt gemäß § 130a SGB V unberücksichtigt bleibt bzw. falsch berechnet wurde. Kosten für Beclomethason wurden vom pU nicht dargestellt.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Aclidinium wird als bronchodilatatorische Dauertherapie zur Befreiung von Symptomen bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angewendet.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 22 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 22: Aclidinium – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Anwendungsgebiet	Subgruppe	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
1	Erwachsene Patienten mit COPD ab einem mittleren Schweregrad ($50\% \leq FEV_1 < 80\%$ Soll)	Schweregrad II ^b	LABA (Formoterol , Salmeterol) und / oder LAMA (Tiotropium)	Zusatznutzen nicht belegt
		Schweregrad III ^c mit < 2 Exazerbationen pro Jahr		Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
		Schweregrad IV ^d mit < 2 Exazerbationen pro Jahr		Zusatznutzen nicht belegt
2	Erwachsene Patienten mit einer über einen mittleren Schweregrad hinausgehenden COPD ($30\% \leq FEV_1 < 50\%$ Soll bzw. $FEV_1 < 30\%$ oder respiratorische Insuffizienz) mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr	–	LABA (Formoterol, Salmeterol) und / oder LAMA (Tiotropium) und zusätzlich ICS ^e	Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.

b: entspricht $50\% \leq FEV_1 < 80\%$ Soll

c: entspricht $30\% \leq FEV_1 < 50\%$ Soll

d: entspricht $FEV_1 < 30\%$ Soll oder respiratorische Insuffizienz

e: Der pU hat im Dossier die Fragestellung 2 nicht betrachtet, da aus Sicht des pU keine hinreichende neue Evidenz für Fragestellung 2 vorliegt.

bzw.: beziehungsweise; COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; FEV_1 : expiratorische Einsekundenkapazität; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICS: inhalative Kortikosteroide; LABA: langwirksame Beta-2-Sympathomimetika; LAMA: langwirksame Anticholinergika; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 23: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Kommentar
Aclidinium	Erwachsene Patienten mit COPD mit einem mittleren Schweregrad ($50\% \leq FEV_1 < 80\%$ Soll) ^a	2 019 961– 2 386 501 ^b	Die vom pU ermittelte Spanne der Zielpopulation der COPD-Patienten mit Schweregrad II und der Patienten mit Schweregrad III und weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr weist aufgrund der Qualität der im Dossier verfügbaren epidemiologischen Daten an verschiedenen Stellen Unsicherheit auf, ist aber insgesamt plausibel. Es entspricht dem Vorgehen des G-BA Patienten mit $FEV_1 \geq 80\%$ ^c in der Zielpopulation nicht zu berücksichtigen. Der pU beschränkt die Zielpopulation darüber hinaus auf Patienten mit Schweregrad II und auf Patienten mit Schweregrad III und weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr, welche keine Begleittherapie mit ICS erhalten. Diese eingeschränkte Zielpopulation deckt nicht das gesamte Anwendungsgebiet laut Fachinformation ab. Die Anzahl der vom pU berechneten COPD-Patienten mit Schweregrad II und der COPD-Patienten mit Schweregrad III mit weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr die jeweils in der GKV versichert sind entspricht in der Größenordnung den Angaben in der Nutzenbewertung von Aclidiniumbromid/Formoterol [5]. Deshalb ist davon auszugehen, dass sich die Angaben dieser Nutzenbewertung auch auf die vom pU nicht angegebenen Zielpopulationen übertragen lassen.
	Erwachsene Patienten mit COPD mit einem schweren Schweregrad ($30\% \leq FEV_1 < 50\%$ Soll) mit < 2 Exazerbationen pro Jahr ^d	127 928– 151 190 ^b	
	Erwachsene Patienten mit COPD mit einem sehr schweren Schweregrad ($FEV_1 < 30\%$ Soll oder respiratorische Insuffizienz) mit < 2 Exazerbationen pro Jahr ^e	Keine Angabe des pU (12 800– 15 200 ^f)	
	Erwachsene Patienten mit einer über einen mittleren Schweregrad hinausgehenden COPD ($30\% \leq FEV_1 < 50\%$ Soll bzw. $FEV_1 < 30\%$ oder respiratorische Insuffizienz) mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr ^g	Keine Angabe des pU (181 700– 214 600 ^f)	

(Fortsetzung)

Tabelle 23: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Fortsetzung)

a: Zur besseren Verständlichkeit wird im Bericht die Bezeichnung „Patienten mit COPD-Schweregrad II“ verwendet.

b: Angabe des pU

c: Zur besseren Verständlichkeit wird im Bericht die Bezeichnung „Patienten mit COPD-Schweregrad I“ verwendet.

d: Zur besseren Verständlichkeit wird im Bericht die Bezeichnung „Patienten mit COPD-Schweregrad III mit < 2 Exazerbationen pro Jahr“ verwendet.

e: Zur besseren Verständlichkeit wird im Bericht die Bezeichnung „Patienten mit COPD-Schweregrad IV mit < 2 Exazerbationen pro Jahr“ verwendet.

f: vergleiche Nutzenbewertung zu Aclidiniumbromid/Formoterol [5]

g: Zur besseren Verständlichkeit wird im Bericht die Bezeichnung „Patienten mit COPD-Schweregraden \geq III mit \geq 2 Exazerbationen pro Jahr“ verwendet.

COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; FEV₁: expiratorische Einsekundenkapazität; G-BA: gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ICS: inhalative Kortikosteroide; pU: pharmazeutischer Unternehmer

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) ^a	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in € ^b	Kommentar
Acclidinium	Erwachsene Patienten mit COPD mit einem mittleren Schweregrad ($50\% \leq FEV_1 < 80\%$ Soll) ^c	496,40	Die Jahrestherapiekosten pro Patient für Acclidinium liegen in einer plausiblen Größenordnung. Sie sind in gleicher Höhe auch für erwachsene Patienten mit $FEV_1 < 30\%$ oder respiratorischer Insuffizienz ^d mit < 2 Exazerbationen pro Jahr anzusetzen.
	Erwachsene Patienten mit einer über einen mittleren Schweregrad hinausgehenden COPD ($30\% \leq FEV_1 < 50\%$ Soll) ^c mit < 2 Exazerbationen pro Jahr		
	Erwachsene Patienten mit einer über einen mittleren Schweregrad hinausgehenden COPD ($FEV_1 < 30\%$ oder respiratorische Insuffizienz) ^d mit < 2 Exazerbationen pro Jahr	Keine Angabe des pU	
Acclidinium + ICS ^f	Erwachsene Patienten mit einer über einen mittleren Schweregrad hinausgehenden COPD ($30\% \leq FEV_1 < 50\%$ Soll bzw. $FEV_1 < 30\%$ oder respiratorische Insuffizienz) ^g mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr	536,55-803,00	Die Jahrestherapiekosten pro Patient für Budesonid belaufen sich nach eigenen Berechnungen auf 37,36 € bis 224,66 €
LABA (Formoterol, Salmeterol) und / oder LAMA (Tiotropium)	Erwachsene Patienten mit COPD mit einem mittleren Schweregrad ($50\% \leq FEV_1 < 80\%$ Soll) ^c	343,10	Die Jahrestherapiekosten pro Patient für Formoterol belaufen sich nach eigenen Berechnungen auf 318,20 €. Sie sind in gleicher Höhe auch für erwachsene Patienten mit $FEV_1 < 30\%$ oder respiratorischer Insuffizienz ^d mit < 2 Exazerbationen pro Jahr anzusetzen.
	Erwachsene Patienten mit einer über einen mittleren Schweregrad hinausgehenden COPD ($30\% \leq FEV_1 < 50\%$ Soll) ^c mit < 2 Exazerbationen pro Jahr		
	Erwachsene Patienten mit einer über einen mittleren Schweregrad hinausgehenden COPD ($FEV_1 < 30\%$ oder respiratorische Insuffizienz) ^d mit < 2 Exazerbationen pro Jahr	Keine Angabe des pU	
LABA (Formoterol, Salmeterol) und / oder LAMA (Tiotropium) + ICS ^f	Erwachsene Patienten mit einer über einen mittleren Schweregrad hinausgehenden COPD ($30\% \leq FEV_1 < 50\%$ Soll bzw. $FEV_1 < 30\%$ oder respiratorische Insuffizienz) ^g mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr	383,25-649,70	Die Jahrestherapiekosten pro Patient für Budesonid belaufen sich nach eigenen Berechnungen auf 37,36 € bis 224,66 €

(Fortsetzung)

Tabelle 24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient (Fortsetzung)

<p>a: Die wirtschaftlichste Vergleichstherapie ist fett markiert und nur die sich daraus ergebenden Kosten sind dargestellt.</p> <p>b: Angaben des pU</p> <p>c: Zur besseren Verständlichkeit wird im Bericht die Bezeichnung „Patienten mit COPD-Schweregrad II“ verwendet.</p> <p>d: Zur besseren Verständlichkeit wird im Bericht die Bezeichnung „Patienten mit COPD-Schweregrad IV mit < 2 Exazerbationen pro Jahr“ verwendet.</p> <p>e: Zur besseren Verständlichkeit wird im Bericht die Bezeichnung „Patienten mit COPD-Schweregrad III mit < 2 Exazerbationen pro Jahr“ verwendet.</p> <p>f: für ICS wird beispielhaft Budesonid dargestellt</p> <p>g: Zur besseren Verständlichkeit wird im Bericht die Bezeichnung „Patienten mit COPD-Schweregraden \geq III mit \geq 2 Exazerbationen pro Jahr“ verwendet.</p> <p>COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; FEV₁: expiratorische Einsekundenkapazität; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ICS: inhalative Kortikosteroide; LABA: langwirksame Beta-2-Sympathomimetika; LAMA: langwirksame Anticholinergika; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>
--

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert.

*„Aclidinium sollte nicht bei **Asthma** angewendet werden; es wurden keine klinischen Studien mit Aclidinium bei Asthma durchgeführt.*

*Wie auch andere Inhalationsbehandlungen kann die Anwendung von Aclidinium **paradoxe Bronchospasmen** verursachen. Wenn dies geschieht, sollte die Behandlung mit Aclidinium sofort abgebrochen und andere Behandlungen erwogen werden.*

*Aclidinium ist ein Bronchodilatator zur Dauertherapie und sollte nicht zur Linderung bei akuten **Bronchospasmus-Anfällen**, d. h. als Notfalltherapie, angewendet werden.*

*Das **kardiovaskuläre Sicherheitsprofil** zeichnet sich durch eine anticholinerge Wirkung aus. Aclidinium sollte bei Patienten mit einem Myokardinfarkt während der vorangegangenen 6 Monate, einer instabilen Angina Pectoris, einer erstmals diagnostizierten Arrhythmie während der vorangegangenen 3 Monate 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) mit Vorsicht angewendet werden. Solche Patienten wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen und der anticholinerge Wirkmechanismus kann eine Auswirkung auf diese Erkrankungen haben.*

*Mundtrockenheit, wie sie im Zusammenhang mit einer anticholinergen Therapie beobachtet wurde, kann langfristig mit **Zahnkaries** assoziiert sein. In Hinblick auf seine anticholinerge Wirkung sollte Aclidinium bei Patienten mit symptomatischer*

Prostatahyperplasie, Blasenhalsostruktion oder mit einem 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.“*

5 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Acidiniumbromid: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A12-13 [online]. 21.12.2012 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 148). URL: https://www.iqwig.de/download/A12-13_Acidiniumbromid_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf.
2. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 16.04.2015 [Zugriff: 29.04.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf.
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for diagnosis, management, and prevention of COPD [online]. 2016 [Zugriff: 08.01.2016]. URL: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report%202016.pdf.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Acidiniumbromid/Formoterol: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-06 [online]. 29.04.2015 [Zugriff: 06.07.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 298). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-06_Acidiniumbromid-Formoterol_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
6. Beunckens C, Molenberghs G, Kenward MG. Direct likelihood analysis versus simple forms of imputation for missing data in randomized clinical trials. Clin Trials 2005; 2(5): 379-386.
7. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.2. Köln: IQWiG; 2015. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.
9. AstraZeneca. Eklira Genuair 322 Mikrogramm Pulver zur Inhalation: Fachinformation [online]. 04.2015 [Zugriff: 20.10.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
10. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie COPD: Langfassung; Version 1.9 [online]. 01.2012 [Zugriff: 08.12.2015]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-003l_S3_COPD_abgelaufen.pdf.
11. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for diagnosis, management, and prevention of COPD [online]. 2015 [Zugriff: 28.10.2015]. URL: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2015_Sept2.pdf.

12. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [online]. 21.06.2012 [Zugriff: 08.12.2015].

URL: http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500130880.

13. Food and Drug Administration. Guidance for industry: chronic obstructive pulmonary disease; developing drugs for treatment; draft guidance [online]. 11.2007 [Zugriff: 15.12.2015].

URL: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm071575.pdf>.

14. Glanville JM, Duffy S, McCool R, Varley D. Searching ClinicalTrials.gov and the International Clinical Trials Registry Platform to inform systematic reviews: what are the optimal search approaches? *J Med Libr Assoc* 2014; 102(3): 177-183.

15. AstraZeneca. Oxis Turbohaler 12 Mikrogramm Pulver zur Inhalation: Fachinformation [online]. 01.2015 [Zugriff: 23.10.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

16. Kew KM, Mavergames C, Walters JA. Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (10): CD010177.

17. Mahler DA, Witek TJ Jr. The MCID of the transition dyspnea index is a total score of one unit. *COPD* 2005; 2(1): 99-103.

18. Leidy NK, Murray LT, Monz BU, Nelsen L, Goldman M, Jones PW et al. Measuring respiratory symptoms of COPD: performance of the EXACT- Respiratory Symptoms Tool (E-RS) in three clinical trials. *Respir Res* 2014; 15: 124.

19. Leidy NK, Sexton CC, Jones PW, Notte SM, Monz BU, Nelsen L et al. Measuring respiratory symptoms in clinical trials of COPD: reliability and validity of a daily diary. *Thorax* 2014; 69(5): 443-449.

20. Jones PW. St. George's Respiratory Questionnaire: MCID. *COPD* 2005; 2(1): 75-79.

21. Geldmacher H, Biller H, Herbst A, Urbanski K, Allison M, Buist AS et al. Die Prävalenz der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) in Deutschland: Ergebnisse der BOLD-Studie. *Dtsch Med Wochenschr* 2008; 133(50): 2609-2614.

22. Hoogendoorn M, Feenstra TL, Schermer TR, Hesselink AE, Rutten-van Molken MP. Severity distribution of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Dutch general practice. *Respir Med* 2005; 100(1): 83-86.

23. Statistisches Bundesamt. Statistisches Jahrbuch: Deutschland und Internationales. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt; 2014.

URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/StatistischesJahrbuch/StatistischesJahrbuch2014.pdf?__blob=publicationFile.

24. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2006; 28(3): 523-532.
25. Kretschmann J, Hagen B, Altenhofen L, Weber A, Gross S. Werden bei COPD-Patienten Stufenpläne der Medikation in Abhängigkeit vom Grad der Obstruktion umgesetzt? Ergebnisse aus dem Disease Management Programm (DMP) COPD in der Region Nordrhein [online]. In: 10. Deutscher Kongress für Versorgungsforschung; 18. GAA-Jahrestagung; 20.-22.10.2011; Köln, Deutschland. 12.10.2011 [Zugriff: 22.07.2015].
URL: <http://www.egms.de/static/en/meetings/dkvf2011/11dkvf245.shtml>.
26. GlaxoSmithKline. Serevent Dosier-Aerosol, Serevent Diskus: Fachinformation [online]. 02.2015 [Zugriff: 15.12.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
27. Boehringer Ingelheim. SPIRIVA 18 Mikrogramm: Fachinformation [online]. 11.2014 [Zugriff: 15.12.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
28. GlaxoSmithKline. Flutide Diskus: Fachinformation [online]. 10.2014 [Zugriff: 01.09.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
29. MEDA Pharma. Novopulmon 200 Mikrogramm Novolizer, Novopulmon 400 Mikrogramm Novolizer: Fachinformation [online]. 04.2014 [Zugriff: 29.09.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.