



Aclidiniumbromid/Formoterol

Beschluss vom: 16. Juli 2015
In Kraft getreten am: 16. Juli 2015
BAnz AT 24.08.2015 B3

gültig bis: unbefristet

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Aclidiniumbromid/Formoterol (Duaklir® Genuair® / Brimica® Genuair®) ist angezeigt zur bronchodilatatorischen Erhaltungstherapie zur Linderung von Symptomen bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Teilpopulation a)

Patienten mit COPD mit einem mittleren Schweregrad $50 \% \leq FEV_1 < 80 \%$ Soll (entspricht Stufe II)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

– langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol) oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropium) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Therapie mit dem langwirksamen Beta-2-Sympathomimetikum Formoterol:

Hinweis für einen geringen Zusatznutzen

Teilpopulation b)

Patienten mit COPD mit < 2 Exazerbationen pro Jahr, $30 \% \leq FEV_1 < 50 \%$ Soll (entspricht Stufe III)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

– langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol) oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropium) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Therapie mit dem langwirksamen Beta-2-Sympathomimetikum Formoterol:

Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Teilpopulation c)

Patienten mit COPD mit < 2 Exazerbationen pro Jahr, $FEV_1 < 30 \%$ Soll oder respiratorische Insuffizienz (entspricht Stufe IV)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

– langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol) oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropium) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Therapie mit dem langwirksamen Beta-2-Sympathomimetikum Formoterol:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

Teilpopulation d)

Patienten mit einer über einen mittleren Schweregrad hinausgehenden COPD $30\% \leq FEV_1 < 50\%$ Soll bzw. $FEV_1 < 30\%$ oder respiratorische Insuffizienz (entspricht Stufe III und IV) mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

– langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol) oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropium) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen, zusätzlich inhalative Corticosteroide (ICS)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Therapie mit dem langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika Formoterol und zusätzlich ICS:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

Zu Patientenpopulation a) und b): **Studienergebnisse nach Endpunkten¹**

Endpunkt- kategorie	Aclidinium- bromid/ Formoterol		Formoterol		Aclidiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol	
	Endpunkt Studie	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert
Mortalität						
Gesamtmortalität						
ACLIFORM	182	0 (0)	195	1 (0,5)		k.A.
AUGMENT	211	1 (0,5)	198	0 (0)		k.A.
LAC-MD-32	220	2 (0,9)	115	0 (0)		k.A.
Gesamt						1,41 [0,23; 8,65]; 0,708 ³
Morbidität						
moderate Exazerbationen (HCRU)						
ACLIFORM	182	9 (4,9)	195	22 (11,3)		0,44 [0,21; 0,93]; 0,031 ⁴
AUGMENT	211	23 (10,9)	198	18 (9,1)		1,20 [0,67; 2,15];

¹ Die Ergebnisse zum Vergleich Aclidiniumbromid/Formoterol gegenüber Formoterol bei Patienten mit COPD Stufe II und Patienten mit COPD Stufe III mit weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr werden zusammen dargestellt. Die Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers wurden, wo notwendig, durch Berechnungen des IQWiG ergänzt. Für Patienten mit COPD Stufe IV mit weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr lagen keine Daten vor. Auf die Darstellung der Ergebnisse für die Patienten mit COPD Stufe III mit mehr als 2 Exazerbationen pro Jahr wird verzichtet, da sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse zeigen.

² Die RR werden für die Bestimmung des Zusatznutzens auf Basis des OR und dem geschätzten Basisrisiko in der Vergleichsgruppe vom IQWiG berechnet, wobei alle Abbrecher als Non-Responder gewertet wurden, und werden nur bei signifikanten OR dargestellt.

³ Berechnung des IQWiG aus Meta-Analyse.

⁴ Effekt aus logistischem Regressionsmodell.

Endpunkt- kategorie	Aclidinium- bromid/ Formoterol		Formoterol		Aclidiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol		
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI] ² ; p-Wert	
						0,543 ⁴	
LAC-MD-32	220	44 (20,0)	115	25 (21,7)		0,92 [0,59; 1,42]; 0,708 ⁴	
Gesamt	Heterogenität ³ : Q = 4,46; df = 2; p = 0,108; I ² = 55,1 %						
schwere Exazerbationen (HCRU)							
ACLIFORM	182	2 (1,1)	195	1 (0,5)		2,14 [0,20; 23,43]; 0,532 ⁴	
AUGMENT	211	1 (0,5)	198	4 (2,0)		0,23 [0,03; 2,08]; 0,193 ⁴	
LAC-MD-32	220	7 (3,2)	115	8 (7,0) ⁵		0,46 [0,17; 1,23]; 0,121 ^{4,5}	
Gesamt							0,50 [0,22; 1,17]; 0,109 ⁴
schwere Exazerbationen (HCRU) für Subgruppe nach Schweregrad Stufe II und III							
ACLIFORM Stufe II	124	2 (1,6)	132	1 (0,8)		2,13 [0,22; 1,17]; 0,532	
Stufe III	58	0 (0)	63	0 (0)		n.b.	
AUGMENT Stufe II	137	1 (0,7)	130	2 (1,5)		0,47 [0,04; 5,17]; 0,541	
Stufe III	74	0 (0)	68	2 (2,9)		0,18 [0,01; 3,77] ⁶ ; 0,151 ⁷	
LAC-MD-32 Stufe II	134	3 (2,2)	68	0 (0,0)		3,58 [0,19; 68,29] ⁶ ; 0,233	
Stufe III	86	4 (4,7)	47	8 (17,0) ⁵		0,27 [0,09; 0,86] ⁵ ; 0,027 ⁵	
Gesamt Stufe II Stufe III	Interaktion 0,072 ³ 1,38 [0,32; 5,95] ³ ; 0,670 ³ 0,26 [0,09; 0,76] ³ ; 0,014 ³						
COPD-Symptome (TDI-Responder)⁸							
ACLIFORM	182	115 ⁹ (63,2) ¹⁰	195	106 ⁹ (54,4) ¹⁰	1,41 [0,80; 2,47] ¹¹ ; 0,233		
AUGMENT	211	100 ⁹	198	83 ⁹	1,72 [0,97;		

⁵ Diskrepanzen zwischen Angaben im Modul 4 A und Modul 5 des Dossiers. Die dargestellten Werte stammen aus Zusatzanalysen des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 5.

⁶ Berechnung des IQWiG mit Stetigkeitskorrektur

⁷ p-Wert aus CSZ-Test, Berechnung des IQWiG

⁸ Patienten mit TDI-Gesamtscore ≥ 1

⁹ Patienten, die zum Studienende einen Response hatten. Diese Zahlen dienen nur zur Information und wurden weder zur Kalkulation des OR noch des relativen Risikos verwendet.

¹⁰ Prozentwert selbst berechnet auf Basis der ITT Population.

¹¹ OR ermittelt durch a priori definiertes logistisches Regressionsmodell unter Berücksichtigung fehlender Werte mittels Direct-Likelihood-Methode auf Basis der ITT-Population

Endpunkt- kategorie	Aclidinium- bromid/ Formoterol		Formoterol		Aclidiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI] ² ; p-Wert
		(47,4) ¹⁰		(41,9) ¹⁰	3,02 ¹¹ ; 0,062	
LAC-MD-32	Endpunkt nicht erhoben					
Gesamt					1,54 [1,04; 2,29] ¹² ; 0,033	1,22 [1,04;1,44] 0,017 ¹³
COPD-Symptome (TDI-Responder)⁸ für Subgruppe nach Schweregrad Stufe II und III						
ACLIFORM Stufe II	124	74 ⁹ (59,7) ¹⁰	132	72 ⁹ (54,5) ¹⁰	1,24 [0,64; 2,45] ¹¹ ; 0,522	
Stufe III	58	41 ⁹ (70,7) ¹⁰	63	34 ⁹ (54,0) ¹⁰	1,91 [0,67; 5,45] ¹¹ ; 0,225	
AUGMENT Stufe II	137	63 ⁹ (46,0) ¹⁰	130	58 ⁹ (44,6) ¹⁰	1,32 [0,65; 2,66] ¹¹ ; 0,44	
Stufe III	74	37 ⁹ (50,0) ¹⁰	68	25 ⁹ (36,8) ¹⁰	2,87 [1,08; 7,66] ¹¹ ; 0,035	
LAC-MD-32	Endpunkt nicht erhoben					
Gesamt					Interaktion: 0,169 ¹²	
Stufe II					1,27 [0,78; 2,06]; 0,332 ¹²	1,12 [0,91; 1,39]; 0,292 ¹³
Stufe III					2,31 [1,14; 4,68]; 0,020 ¹²	1,46 [1,106; 1,92]; 0,008 ¹³
COPD-Symptome (E-RS Gesamtscore Responder¹⁴)						
ACLIFORM	182	67 ⁹ (36,8) ¹⁰	194	57 ⁹ (29,4) ¹⁰	1,60 [0,93; 2,76] ¹¹ ; 0,088	
AUGMENT	211	80 ⁹ (37,9) ¹⁰	198	51 ⁹ (25,8) ¹⁰	1,89 [1,14; 3,14] ¹¹ ; 0,014	
LAC-MD-32	Endpunkt nicht erhoben					
Gesamt					1,75 [1,21; 2,53]; 0,003	1,45 [1,16; 1,81]; 0,001
COPD-Symptome (E-RS-Gesamtscore Responder¹⁴) für Subgruppe nach Schweregrad Stufe II und III						

¹² IQWiG-Berechnung aus IPD-Meta-Analyse.

¹³ IQWiG-Berechnung des RR basierend auf dem angegebenen Effektmaß OR und dem Basisrisiko der Kontrollgruppe (Ersetzung aller Abbrecher durch Non-Response).

¹⁴ E-RS-Gesamtscore Responder: Reduktion um $\geq 3,35$ Punkte.

Endpunkt- kategorie	Aclidinium- bromid/ Formoterol		Formoterol		Aclidiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI] ² ; p-Wert
ACLIFORM						
Stufe II	124	45 ⁹ (36,3) ¹⁰	131	40 ⁹ (30,6) ¹⁰	1,43 [0,74; 2,80] ¹¹ ; 0,290	
Stufe III	58	22 ⁹ (37,9) ¹⁰	63	17 ⁹ (27,0) ¹⁰	2,02 [0,77; 5,25] ¹¹ ; 0,151	
COPD-Symptome (E-RS-Gesamtscore Responder¹⁴) für Stufe II und III (weiter)						
AUGMENT						
Stufe II	137	63 ⁹ (46,0) ¹⁰	130	32 ⁹ (24,6) ¹⁰	1,46 [0,77; 2,79] ¹¹ ; 0,249	
Stufe III	74	63 ⁹ (84,9) ¹⁰	68	19 ⁹ (27,9) ¹⁰	2,97 [1,29; 6,84] ¹¹ ; 0,010	
LAC-MD-32	Endpunkt nicht erhoben					
Gesamt					Interaktion: 0,185 ¹²	
Stufe II					1,46 [0,92; 2,30]; 0,106 ¹²	1,29 [0,96; 1,73]; 0,095 ¹³
Stufe III					2,45 [1,32; 4,56]; 0,005 ¹²	1,80 [1,31; 2,47]; <0,001 ¹³
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
SGRQ-Responder ¹⁵						
ACLIFORM	182	93 ⁹ (51,1) ¹⁰	195	97 ⁹ (49,7) ¹⁰	1,05 [0,59; 1,85] ¹¹ ; 0,869	
AUGMENT	211	100 ⁹ (47,4) ¹⁰	198	75 ⁹ (37,9) ¹⁰	1,70 [0,94; 3,08] ¹¹ ; 0,078	
LAC-MD-32	Endpunkt nicht erhoben					
Gesamt					1,34 [0,89; 2,02] ¹² ; 0,164	
Nebenwirkungen						
UE						
ACLIFORM	182	88 (48,4)	195	106 (54,4)		
AUGMENT	211	132 (62,6)	198	106 (53,5)		
LAC-MD-32	220	149 (67,7)	115	76 (66,1)		
SUE						

¹⁵ Patienten mit einer Reduktion des SGRQ-Gesamtscore ≥ 4 .

Endpunkt- kategorie Endpunkt Studie	Aclidinium- bromid/ Formoterol		Formoterol		Aclidiniumbromid/Formoterol vs. Formoterol	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	RR [95 %-KI] ² ; p-Wert
ACLIFORM	182	9 (4,9)	195	10 (5,1)		0,96 [0,40; 2,32]; 0,935
AUGMENT	211	12 (5,7)	198	4 (2,0)		2,82 [0,92; 8,58]; 0,069
LAC-MD-32	220	23 (10,5)	115	13 (11,3)		0,92 [0,49; 1,76]; 0,811
Gesamt						1,21 [0,65; 2,22]; 0,548 ³
Abbruch wegen UE						
ACLIFORM	182	4 (2,2)	195	5 (2,6)		0,86 [0,23; 3,14]; 0,816
AUGMENT	211	13 (6,2)	198	6 (3,0)		2,03 [0,79; 5,25]; 0,142
LAC-MD-32	220	14 (6,4)	115	6 (5,2)		1,22 [0,48; 3,09]; 0,675
Gesamt						1,38 [0,77; 2,50]; 0,282 ³
COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung E-RS: Exacerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool Respiratory Symptoms IPD: individuelle Patientendaten ITT: intention to treat KI: Konfidenzintervall N: Anzahl ausgewerteter Patienten, n: Anzahl Patienten mit Ereignis n. b.: nicht berechenbar OR: Odds Ratio RR: relatives Risiko SGRQ: St George's Respiratory Questionnaire TDI: Transition Dyspnea Index HCRU: Health Care Resource Utilization, k. A.: keine Angaben						

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

Teilpopulation a) ca. 2.016.500 bis 2.381.500

Teilpopulation b) ca. 128.100 bis 151.200

Teilpopulation c) ca. 12.900 bis 15.200

Teilpopulation d) ca. 181.700 bis 214.600

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Duaklir® Genuair® / Brimica® Genuair® (Wirkstoff: Acclidiniumbromid/Formoterol) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. Juni 2015):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR - Product Information/human/003745/WC500178413.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003745/WC500178413.pdf)

4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Acclidiniumbromid/ Formoterol ¹⁶	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Für Patienten ab COPD Stufe III mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr zusätzlich inhalative Corticosteroide ¹⁷				
Beclometason	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Fluticason	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Tiotropium	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Und/oder langwirksame Beta-2-Sympathomimetika				
Formoterol	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Salmeterol	kontinuierlich, 2 x täglich			

¹⁶ Gemäß Fachinformation sollen zwei Einzeldosen täglich gegeben werden.

¹⁷ Darstellung der Behandlungsdauer, des Verbrauchs und der Kosten für inhalative Corticosteroide exemplarisch für die Wirkstoffe Beclometason und Fluticason.

Für Patienten ab COPD Stufe III mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr zusätzlich inhalative Corticosteroide				
Beclometason	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Fluticason	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke/ Einzeldosis	Menge pro Packung (Einzeldosen ¹⁸) ¹⁹	Jahresdurchschnitts- verbrauch (Einzeldosen)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Aclidiniumbromid /Formoterol	340 µg/ 12 µg	180	730
Für Patienten ab COPD Stufe III mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr zusätzlich inhalative Corticosteroide			
Beclometason ²⁰	200 µg	400	730
Fluticason ²¹	500 µg	120	730
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Tiotropium	18 µg	90 30 ²²	335 30
Und/oder langwirksame Beta-2-Sympathomimetika			
Formoterol	12 µg	180	730
Salmeterol ²³	25 µg	240	1 460
Für Patienten ab COPD Stufe III mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr zusätzlich inhalative Corticosteroide			
Beclometason ²⁰	200 µg	400	730
Fluticason	500 µg	120	730

¹⁸ Kapseln zur Inhalation (Pulverinhalator) bzw. Hübe (Druckgasinhalator).

¹⁹ Jeweils größte Packung.

²⁰ Die empfohlene Dosierung von Beclometason liegt gemäß Fachinformation zwischen 0,4 mg pro Tag und 1 mg pro Tag, verteilt auf zwei Gaben. Die Maximaldosis von 2 mg pro Tag wird nicht berücksichtigt. Bei der Berechnung wird hier exemplarisch von 2 Sprühstößen a 0,2 mg täglich ausgegangen. (Fachinformation Beclometason; Stand: April 2014).

²¹ Die empfohlene Dosierung von Fluticason liegt gemäß Fachinformation bei 500 µg zweimal täglich (Fachinformation Flutide Diskus; Stand: Oktober 2014).

²² Bei Tiotropium fällt einmal jährlich die Kombinationspackung mit 30 Einzeldosen und einem Inhalator an.

²³ Die Dosierung von Salmeterol liegt gemäß Fachinformation bei zweimal täglich 50 µg. Bei der Berechnung wird hier von jeweils zwei Sprühstößen (25 µg) ausgegangen. Die Maximaldosis von 200 µg pro Tag wird nicht berücksichtigt (Fachinformation Salmeterol HEXAL®; Stand: Februar 2012).

Kosten:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis) ²⁴	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Aclidiniumbromid/ Formoterol	214,66 €	201,61 € [1,77 € ²⁵ ; 11,28 € ²⁶]
Für Patienten ab COPD Stufe III mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr zusätzlich inhalative Corticosteroide		
Beclometason ²⁷	65,52 €	59,44 € [1,77 € ²⁵ ; 4,31 € ²⁶]
Fluticason ²⁷	45,22 €	40,74 € [1,77 € ²⁵ ; 2,71 € ²⁶]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Tiotropium	176,30 € 69,15 € ²²	160,37 € [1,77 € ²⁵ ; 14,16 € ²⁶] 62,40 € [1,77 € ²⁵ ; 4,99 € ²⁶]
Und/oder langwirksame Beta-2-Sympathomimetika		
Formoterol	86,18 € ²⁷	78,46 € [1,77 € ²⁵ ; 5,95 € ²⁶]
Salmeterol	79,22 € ²⁷	72,05 € [1,77 € ²⁵ ; 5,40 € ²⁶]
Für Patienten ab COPD Stufe III mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr zusätzlich inhalative Corticosteroide		
Beclometason	65,52 € ²⁷	59,41 € [1,77 € ²⁵ ; 4,31 € ²⁶]
Fluticason	45,22 € ²⁷	40,71 € [1,77 € ²⁵ ; 2,71 € ²⁶]

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Aclidiniumbromid/Formoterol	817,64 €
Für Patienten ab COPD Stufe III mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr zusätzlich inhalative Corticosteroide	
Beclometason	108,47 €
Fluticason	247,84 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	

²⁴ Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2015

²⁵ Rabatt nach § 130 SGB V

²⁶ Rabatt nach § 130a SGB V

²⁷ Festbetrag Stufe II

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Tiotropium	659,32 €
Und/oder langwirksame Beta-2-Sympathomimetika	
Formoterol	318,21 €
Salmeterol	438,32 €
Für Patienten ab COPD Stufe III mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr zusätzlich inhalative Corticosteroide	
Beclometason	108,47 €
Fluticason	247,84 €