

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das 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 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 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 2).

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Aclidinium

Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
1	Erwachsene Patienten mit COPD ab einem mittleren Schweregrad ( $50\% \leq FEV_1 < 80\%$ Soll) <sup>b</sup>	LABA ( <b>Formoterol</b> , 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 $\geq 2$ Exazerbationen pro Jahr <sup>c</sup>	LABA (Formoterol, Salmeterol) und / oder LAMA (Tiotropium) und zusätzlich ICS <sup>d</sup>

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  $\geq 2$  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<sub>1</sub>: 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  $\geq 2$  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.

**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  $\geq 2$  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 <sup>a</sup>	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
1	Erwachsene Patienten mit COPD ab einem mittleren Schweregrad ( $50\% \leq FEV_1 < 80\%$ Soll)	Schweregrad II <sup>b</sup>	LABA (Formoterol, Salmeterol) und / oder LAMA (Tiotropium)	Zusatznutzen nicht belegt
		Schweregrad III <sup>c</sup> mit < 2 Exazerbationen pro Jahr		Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
		Schweregrad IV <sup>d</sup> 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 $\geq 2$ Exazerbationen pro Jahr	–	LABA (Formoterol, Salmeterol) und / oder LAMA (Tiotropium) und zusätzlich ICS <sup>e</sup>	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.