

Zusammenfassende Dokumentation
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung
und Anlage X – Aktualisierung von Vergleichsgrößen
Beta2-sympathomimetische Antiasthmatika, Gruppe 8, in Stufe 2
nach § 35 Absatz 1 SGB V

Vom 23. Juni 2011

Inhaltsverzeichnis

A	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlagen	4
2.	Eckpunkte der Entscheidung	4
3.	Verfahrensablauf	5
4.	Beschluss	7
5.	Anlagen	9
5.1	Prüfung nach § 94 Abs. 1 SGB V	9
5.2	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	10
B	Bewertungsverfahren	11
1.	Bewertungsgrundlagen	11
2.	Bewertungsentscheidung und Umsetzung	11
C	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	12
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	13
1.1.	Schriftliches Stellungnahmeverfahren	13
1.2	Mündliche Anhörung	38
2.	Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen	38
3	Übersicht der Sachverständigen der mündlichen Anhörung	53
4	Auswertung der Stellungnahmen	53
4.1	Methodisches Vorgehen bei der Bewertung der Stellungnahmen	53

4.2	Würdigung der Stellungnahmen	53
4.2.1	Einwände zur pharmakologischen Vergleichbarkeit, chemischen Verwandtschaft und pharmakologisch-therapeutischen Vergleichbarkeit	54
4.2.2	Einwände zur therapeutischen Verbesserung und Vergleichbarkeit	65
4.2.2.1	Lungenfunktionsparameter	73
4.2.2.1.1	Forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde (FEV1)	73
4.2.2.1.2	Inspiratorische Kapazität (IC)	78
4.2.2.2	Patientenorientierte Parameter	80
4.2.2.2.1	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ)	81
4.2.2.2.2	Dyspnoe	84
4.2.2.2.3	Anwendung von Bedarfsmedikation	88
4.2.2.2.4	Belastungstoleranz	90
4.2.2.2.5	Exazerbationen	91
4.2.2.3	Klinische Sicherheit von Indacaterol	91
4.2.2.4	Compliance	93
4.2.3	Sonstige Einwände	97
4.2.3.1	Krankheitsbild der COPD	97
4.2.3.2	Leitindikation	98
4.2.3.3	Klinische Relevanz	100
4.2.3.4	Expertenmeinung	100
4.2.4	Einwände zur Vergleichsgrößenberechnung	101
4.2.5	Einwände im Rahmen der mündlichen Anhörung	107
4.2.5.1	Weitere Studien/Publicationen	120
4.3	Fazit	123

A Tragende Gründe und Beschluss

Tragende Gründe

**zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**

**Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung
und Anlage X – Aktualisierung von Vergleichsgrößen**

**Beta2-sympathomimetische Antiasthmatika, Gruppe 8, in Stufe 2
nach § 35 Absatz 1 SGB V**

Vom 23. Juni 2011

Inhaltsverzeichnis

1	Rechtsgrundlagen	4
2	Eckpunkte der Entscheidung	4
3	Verfahrensablauf	5

1. Rechtsgrundlagen

Nach § 35 Abs. 1 SGB V bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 S. 2 Nr. 6 SGB V, für welche Gruppen von Arzneimitteln Festbeträge festgesetzt werden können. In den Gruppen sollen Arzneimittel mit

1. denselben Wirkstoffen,
2. pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen, insbesondere mit chemisch verwandten Stoffen,
3. therapeutisch vergleichbarer Wirkung, insbesondere Arzneimittelkombinationen

zusammengefasst werden. Der G-BA ermittelt auch die nach Absatz 3 notwendigen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder andere geeignete Vergleichsgrößen.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ hat die Beratungen zur Umbenennung der Festbetragsgruppe „Beta2-sympathomimetische Antiasthmatica, Gruppe 8“ in Stufe 2 in „Beta2-Sympathomimetika, inhalativ oral, Gruppe 1“ in Stufe 2 sowie die Aktualisierung der Festbetragsgruppe „Beta2-Sympathomimetika, inhalativ oral, Gruppe 1“ in Stufe 2 abgeschlossen und ist dabei zu dem Ergebnis gekommen, dass die vorgeschlagene Aktualisierung der Gruppe die Voraussetzungen für eine Festbetragsgruppenbildung nach § 35 Abs. 1 S. 2 Nr. 2 SGB V erfüllt.

Nach § 35 Abs. 2 SGB V sind die Stellungnahmen der Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und der Berufsvertretungen der Apotheker in die Entscheidungen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) mit einzubeziehen.

Gemäß § 35 Abs. 1b S. 7 SGB V sind vor einer Entscheidung des G-BA über die Festbetragsgruppenbildung die Sachverständigen nach § 35 Abs. 2 SGB V, d. h. die Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie der Arzneimittelhersteller und der Berufsvertretungen der Apotheker, auch mündlich anzuhören. In der Anhörung ist in erster Linie zu solchen Gesichtspunkten der Festbetragsgruppenbildung vorzutragen, z. B. zu neueren wissenschaftlichen Erkenntnissen, die sich zeitlich nach Abschluss des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ergeben haben.

Soweit § 35 Abs. 1b S. 7 SGB V den G-BA zur Durchführung einer mündlichen Anhörung verpflichtet, bezieht sich diese Regelung nach dem Sinn und Zweck des § 35 Abs. 1b SGB V allein auf das Verfahren zur Feststellung einer therapeutischen Verbesserung

nach § 35 Abs. 1 S. 3, 2. HS. und Abs. 1a S. 2 SGB V (vgl. § 35 Abs. 1b S. 1 SGB V). Die Möglichkeit, Arzneimittel von einer Festbetragsgruppenbildung wegen einer therapeutischen Verbesserung auszunehmen, besteht wiederum nur für Arzneimittel mit patentgeschützten Wirkstoffen (vgl. den insoweit eindeutigen Wortlaut des § 35 Abs. 1 S. 3, 2. HS. und Abs. 1a S. 2 SGB V). Das Bestehen eines Patentschutzes für den Wirkstoff eines Arzneimittels ist also eine wesentliche tatbestandliche Voraussetzung dafür, dass der Anwendungsbereich der Ausnahmegvorschrift des § 35 Abs. 1 S. 3, 2. HS. und Abs. 1a S. 2 SGB V überhaupt eröffnet ist. Daraus folgt, dass mündliche Anhörungen nach § 35 Abs. 1b S. 7 SGB V allein für die Feststellung von therapeutischen Verbesserungen von Arzneimitteln mit patentgeschützten Wirkstoffen durchzuführen sind.

Bei der Aktualisierung der Festbetragsgruppe „Beta2-Sympathomimetika, inhalativ oral, Gruppe 1“ in Stufe 2 ist eine mündliche Anhörung durchzuführen.

Bei der Auswertung wurden die im Rahmen des schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahrens eingegangenen Stellungnahmen berücksichtigt.

3. Verfahrensablauf

Zeitlicher Beratungsverlauf

Mit Schreiben vom 27. Juli 2010 (Tranche 2010-04) wurde das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Im Rahmen des Stellungnahmerechts nach § 35 Abs. 2 SGB V wurde den Stellungnahmeberechtigten Gelegenheit zur Stellungnahme bis zum 27. August 2010 gegeben.

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
20. Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“	11.05.2010	Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
24. Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“	07.09.2010	Kenntnisnahme der Stellungnahmen
31. Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“	12.04.2011	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens
32. Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“	10.05.2011	Mündliche Anhörung, Auswertung des mündlichen Anhörungsverfahrens und Konsentierung der Beschlussvorlage
34. Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“	16.06.2011	Konsentierung der geänderten Beschlussvorlage
35. Sitzung des Plenums nach § 91 SGB V	23.06.2011	Beschluss zur Umbenennung der Festbetragsgruppe „Beta2-sympathomimetische Antiasthmatica, Gruppe 8“ in Stufe 2 in „Beta2-Sympathomimetika, inhalativ oral, Gruppe 1“ in Stufe 2 sowie Aktualisierung der Festbetragsgruppe „Beta2-Sympathomimetika, inhalativ oral, Gruppe 1“ in Stufe 2

Berlin, den 23. Juni 2011

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hess

4. **Beschluss**

Beschluss
des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung
und Anlage X – Aktualisierung von Vergleichsgrößen
Beta2-sympathomimetische Antiasthmatika, Gruppe 8, in Stufe 2
nach § 35 Absatz 1 SGB V

Vom 23. Juni 2011

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat am 23. Juni 2011 beschlossen, die Anlagen IX und X der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie/AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/ 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 23. Juni 2011 (BAnz. S. 2 641), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage IX und X der Arzneimittel-Richtlinie wird die bestehende Festbetragsgruppe „Beta2-sympathomimetische Antiasthmatika, Gruppe 8“ in Stufe 2 umbenannt in „Beta2-Sympathomimetika, inhalativ oral, Gruppe 1“ in Stufe 2.
- II. Die Festbetragsgruppe „Beta2-Sympathomimetika, inhalativ oral, Gruppe 1“ in Stufe 2 wird wie folgt geändert:

„Stufe:	2
Wirkstoffgruppe:	Beta2-Sympathomimetika, inhalativ oral
Festbetragsgruppe Nr.:	1
Status:	verschreibungspflichtig

Wirkstoffe und Vergleichsgrößen:	Wirkstoff	Vergleichsgröße
	Formoterol Formoterol hemifumarat-1-Wasser	9,4
	Indacaterol Indacaterol maleat	170,8
	Salmeterol Salmeterol xinafoat	72,2
Gruppenbeschreibung:	Beta2-Sympathomimetika, inhalativ oral, inhalative Darreichungsformen	
Darreichungsformen:	Druckgasinhalation Lösung/Suspension, Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation, einzeldosiertes Pulver zur Inhalation, Pulver zur Inhalation (z. B.: Inhalator)“	

III. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 23. Juni 2011

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hess

5. Anlagen

5.1 Prüfung nach § 94 Abs. 1 SGB V

26/07/2011 17:20 030184413788

BMG REFERAT 213 1586

S. 01/01



Bundesministerium
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit, 53107 Bonn
Gemeinsamer Bundesausschuss
Wegelystraße 8
10623 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss			
Original:			
Kopie:			
Eingang: 27. Juli 2011 201111			UP:
GF	MI-VL	QS-V	AM
P/C	Recht	FB-Med.	Verw. REFERAT 213
BEARBEITET VON			Walter Schmitz

HAUSANSCHRIFT Rochusstraße 1, 53123 Bonn
POSTANSCHRIFT 53107 Bonn
TEL +49 (0)228 99 441-3103
FAX +49 (0)228 99 441-4924
E-MAIL walter.schmitz@bmg.bund.de
INTERNET www.bmg.bund.de

vorab per Fax: 030 – 275838105

Bonn, 26. Juli 2011
AZ 213 - 21432 - 1

Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses gem. § 91 SGB V vom 23.06.2011
hier: Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

1. Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung:
Venlafaxin, Gruppe 1, in Stufe 1 nach § 35 Absatz 1 SGB V
2. Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung und Anlage X – Aktualisierung
von Vergleichsgrößen:
Beta 2-sympathomimetische Antilastmatika, Gruppe 8, in Stufe 2 nach
§ 35 Absatz 1 SGB V

Sehr geehrte Damen und Herren,

die von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegten o.a. Beschlüsse vom 23.06.2011 zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie werden nicht beanstandet.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag

Dr. Tautz

5.2 Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz. Nr. 119 (S. 2816) vom 10.08.2011

■ **Bundesministerium für Gesundheit**
Bekanntmachung [1163 A]
eines Beschlusses
des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung
und Anlage X – Aktualisierung
von Vergleichsgrößen
Beta2-sympathomimetische Antiasthmatica,
Gruppe 8, in Stufe 2
nach § 35 Absatz 1
des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Vom 23. Juni 2011

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat am 23. Juni 2011 beschlossen, die Anlagen IX und X der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie/AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 23. Juni 2011 (BAnz. S. 2641), wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage IX und X der Arzneimittel-Richtlinie wird die bestehende Festbetragsgruppe „Beta2-sympathomimetische Antiasthmatica, Gruppe 8“ in Stufe 2 umbenannt in „Beta2-Sympathomimetika, inhalativ oral, Gruppe 1“ in Stufe 2.

II.

Die Festbetragsgruppe „Beta2-Sympathomimetika, inhalativ oral, Gruppe 1“ in Stufe 2 wird wie folgt geändert:

„Stufe: 2

Wirkstoffgruppe: Beta2-Sympathomimetika, inhalativ oral
Festbetragsgruppe Nr.: 1

Status: verschreibungspflichtig

Wirkstoffe und Vergleichsgrößen:

Wirkstoff	Vergleichsgröße
-----------	-----------------

Formoterol	9,4
------------	-----

Formoterol hemifumarat-1-Wasser	
---------------------------------	--

Indacaterol	170,8
-------------	-------

Indacaterol maleat	
--------------------	--

Salmeterol	72,2
------------	------

Salmeterol xinafoat	
---------------------	--

Gruppenbeschreibung: Beta2-Sympathomimetika, inhalativ oral, inhalative Darreichungsformen

Darreichungsformen: Druckgasinhalation Lösung/Suspension, Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation, einzeldosiertes Pulver zur Inhalation, Pulver zur Inhalation (z.B.: Inhalator)“

III.

Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 23. Juni 2011

Gemeinsamer Bundesausschuss

gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende

Hess

B Bewertungsverfahren

1 Bewertungsgrundlagen

Nach § 35 Abs. 1 SGB V bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 S. 2 Nr. 6 SGB V, für welche Gruppen von Arzneimitteln Festbeträge festgesetzt werden können. In den Gruppen sollen Arzneimittel mit

1. denselben Wirkstoffen,
 2. pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen, insbesondere mit chemisch verwandten Stoffen,
 3. therapeutisch vergleichbarer Wirkung, insbesondere Arzneimittelkombinationen
- zusammengefasst werden. Der G-BA ermittelt auch die nach Absatz 3 notwendigen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder andere geeignete Vergleichsgrößen.

2 Bewertungsentscheidung und Umsetzung

Die vorgeschlagene Umbenennung der Festbetragsgruppe „Beta2-sympathomimetische Antiasthmatica, Gruppe 8“ in Stufe 2 in „Beta2-Sympathomimetika, inhalativ oral, Gruppe 1“ in Stufe 2 sowie die Aktualisierung der Festbetragsgruppe „Beta2-Sympathomimetika, inhalativ oral, Gruppe 1“ in Stufe 2 erfüllt die Voraussetzungen für eine Festbetragsgruppenbildung nach § 35 Abs. 1 S. 2 Nr. 2 i. V. m. § 35 Abs. 1 S. 3 SGB V.

C Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Es wurde ein schriftliches Stellungnahmeverfahren zur Aktualisierung von Festbetragsgruppen nach § 35 Abs. 2 SGB V (Stufe 2) vom 27. Juli 2010 bis 27. August 2010 eingeleitet. Nach § 35 Abs. 2 SGB V ist u. a. Sachverständigen der Arzneimittelhersteller vor der Entscheidung des G-BA Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Zu diesem Zweck wurden die entsprechenden Entwürfe den folgenden Organisationen sowie den Verbänden der pharmazeutischen Unternehmen mit der Bitte um Weiterleitung zugesendet:

Stellungnahmeberechtigte Organisation	Adresse
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1 10623 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK)	Carl-Mannich-Straße 26 65760 Eschborn
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apothekerhaus Jägerstraße 49/50 10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittelhersteller e. V. (BAH)	Ubiestraße 73 53173 Bonn
Bundesverband der Arzneimittelimporteure e. V. (BAI)	Am Gaenslehen 4-6 83451 Piding
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstraße 148 10117 Berlin
Deutscher Generika Verband e. V.	Saarbrücker Straße 7 10405 Berlin
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32-34 10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA)	Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin
Prof. Dr. med. Reinhard Saller	Gloriastraße 18a CH – 8091 Zürich
Dr. Dr. Peter Schlüter	Bahnhofstraße 2c 69502 Hemsbach

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

1.1. Schriftliches Stellungnahmeverfahren



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

An die
Stellungnahmeberechtigten
Nach § 35 Abs. 2 SGB V

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
"Arzneimittel"

Besuchsadresse:
Wegelystraße 8
10623 Berlin

Ansprechpartner/in:
Dr. Nina Mahnecke
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838216

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
festbetragsgruppen@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
NM/nr (Tranche 2010-04)

Datum:
27. Juli 2010

Stellungnahmeverfahren über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Anlage IX zur Festbetragsgruppenbildung nach § 35 SGB V – Tranche 2010-04

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss „Arzneimittel“ des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 11. Mai 2010 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Anlage IX einzuleiten. Die Anlage IX zum Abschnitt M der AM-RL gemäß § 35 SGB V soll wie folgt geändert werden:

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage IX

- Festbetragsgruppenbildung/-aktualisierung
 - o Beta2-sympathomimetische Antiasthmatika, Gruppe 8, in Stufe 2 (Eingruppierung Wirkstoff)
 - o Nystatin + Zinkoxid, Gruppe 1, in Stufe 1 (Eingruppierung Darreichungsform und Eingruppierung Wirkstärken)

Bitte beachten Sie, dass die Bezeichnung der Darreichungsformen unter Verwendung der Liste der Standard Terms (5th Edition, 2004) des Europäischen Arzneibuches erfolgt.

Im Rahmen Ihres Stellungnahmerechts nach § 35 Abs. 2 SGB V erhalten Sie bis zum

27. August 2010

Gelegenheit zur Abgabe Ihrer Stellungnahme. Später bei uns eingegangene Stellungnahmen können nicht berücksichtigt werden.

Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme zum Richtlinienentwurf durch Literatur (z. B. relevante Studien). Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Anbei erhalten Sie das Begleitblatt „Literaturverzeichnis“. Wir weisen darauf hin, dass nur Literatur, die im Volltext vorliegt, berücksichtigt werden kann.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Er wird gebildet von:
Deutsche Krankenhausgesellschaft, Berlin · GKV Spitzenverband, Berlin ·
Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin · Kassenärztliche Bundesvereinigung, Köln

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklären Sie sich einverstanden, dass diese in den tragenden Gründen bzw. in der zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

Bitte beachten Sie, dass die Ausnahmeregelungen in § 35 Abs. 1 Satz 3 Halbsatz 2 und Abs. 1a Satz 2 und 3 SGB V voraussetzen, dass für den Wirkstoff des betreffenden Arzneimittels ein gültiges Wirkstoffpatent besteht. Ein Wirkstoffpatent (Basispatent) schließt z. B. Modifikationen und Erzeugnisformen ein. Für die Prüfung dieser Voraussetzung ist deshalb eine beglaubigte Kopie des erteilten Patents den einzureichenden Unterlagen beizufügen.

Ihre Stellungnahme einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis richten Sie bitte sowohl in Papier- als auch in elektronischer Form (z. B. per E-Mail oder per CD/DVD) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Datei an:

**Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss „Arzneimittel“
Wegelystraße 8
10623 Berlin
festbetragsgruppen@g-ba.de**

Bitte formulieren Sie die Betreffzeile Ihrer E-Mail möglichst kurz und prägnant durch Angabe der o. g. Tranchennummer sowie der Wirkstoffgruppe.

Mit freundlichen Grüßen



i. A. Dr. Nina Mahnecke
Referentin

Erläuterungen zur Erstellung von Literaturlisten als Anlage Ihrer Stellungnahme

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur die beigegefügte Tabellen-Vorlage „Literaturverzeichnis“.

Für jede Literaturstelle sind immer 3 Felder (Zeilen) vorgegeben.
Bitte tragen Sie Autoren, Titel und Quellenangabe in die dafür vorgesehenen Zeilen entsprechend des u.a. Musters ein.

Muster		
Nr.	Feldbezeichnung	Text
1.	AU:	(Autoren, Körperschaft, Herausgeber: getrennt durch Semikolon)
	TI:	(Titel)
	SO:	(Quelle: Zeitschrift, Internetadresse, Ort/Verlag/Jahr)

Bitte verwenden Sie diese Tabellenstruktur unverändert inklusive der vorgegebenen Feldbezeichnungen.

Die korrekte Eingabe für unterschiedliche Literaturtypen finden Sie im folgenden Beispiel:

Literaturliste [Institution/Firma] Niereninsuffizienz

Literaturliste [Institution/Firma] Niereninsuffizienz			
	Nr.	Feldbezeichnung	Text
<i>Beispiel für Zeitschriftenartikel</i>	1	AU:	National Guideline Clearinghouse; National Kidney Foundation
		TI:	Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure
		SO:	Am J Kidney Dis / 35/6 Suppl 2 (S1-140) /2000/
<i>Beispiel für Buchkapitel</i>	2	AU:	Druml W
		TI:	Ernährung bei Krankheiten der Niere. In: Stein J, Jauch KW (Ed) . Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003. S. 521-38
<i>Beispiel für Buch</i>	3	AU:	Stein J; Jauch KW (Eds)
		TI:	Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003
<i>Beispiel für Internetdokument</i>	4	AU:	National Kidney Foundation
		TI:	Adult guidelines. Maintenance Dialysis. Nutritional Counseling and Follow-Up
		SO:	http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html
<i>Beispiel für HTA-Dokument</i>	5	AU:	Cummins C; Marshall T; Burls A
		TI:	Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) feeding in the enteral nutrition of dysphagic stroke patients
		SO:	Birmingham: WMHTAC.2000

Tabellen - Vorlage „Literaturverzeichnis“

Anhörungsverfahren zum Thema Festbetragsgruppenbildung

Literaturliste [Hier Institution / Firma eingeben] Indikation [Hier zutreffende Indikation eingeben]

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	

Arzneimittel-Festbeträge
Eingruppierung eines neuen Wirkstoffes
Stufe: 2

Wirkstoffgruppe	Darreichungsform	Wirkstärke	Packungsgröße	Präparatename	Hersteller	Festbetragsgruppe
Beta2-sympathomimetische Antiasthmatica Indacaterol	Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation	150 µg = 0,7 wvg 300 µg = 1,3 wvg (wvg = Wirkstärke : Vergleichsgröße)	30,90 30	Onbrez	Novartis	8

Anlage

**Wirkstoffgruppe: Beta2-sympathomimetische
Antiasthmatica**

Festbetragsgruppe 8

langwirksame Beta2-sympathomimetische Antiasthmatica,
inhalative Darreichungsformen *

verschreibungspflichtig

Druckgasinhalation Lösung / Suspension, Hartkapseln mit Pulver
zur Inhalation, einzeldosiertes Pulver zur Inhalation, Pulver zur
Inhalation
(z.B. Inhalator)

<u>Wirkstoff</u>	<u>Vergleichsgröße</u>
Formoterol	9,4
Formoterol hemifumarat-1-Wasser	
Indacaterol (neu)	225
Indacaterol maleat	
Salmeterol	72,2
Salmeterol xinafoat	

Wirkstoff	Indacaterol
Präparat	Onbrez
Hersteller	Novartis
Darreichungsform	Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation
Einzelwirkstärke	150 µg = 0,7 wvg 300 µg = 1,3 wvg
Packungsgröße	30,90 30

* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der Liste der Standard Terms (5th Edition, 2004) des Europäischen Arzneibuches.

Vergleichsgröße nach § 2 der Anlage I zum 4. Kapitel der VerFO des G-BA

Tabelle: Gewichtung der Einzelwirkstärken

Beta2-sympathomimetische Antiasthmatica

Festbetragsgruppe: 8 langwirksame Beta2-sympathomimetische Antiasthmatica, inhalative Darreichungsformen *
verschreibungspflichtig
Druckgasinhalation Lösung / Suspension, Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation, einzeldosiertes Pulver zur Inhalation, Pulver zur Inhalation
(z.B.: Inhalator)

Wirkstoff /-base	Einzelwirk- stärke	Verordnungs- anteil in %	Gewichtungs- wert	gewichtete Einzel- wirkstärke
Indacaterol (neu)	150	0	1	150
Indacaterol (neu)	300	0	1	300

* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der Liste der Standard Terms (5th Edition, 2004) des Europäischen Arzneibuches

Preis- und Produktstand: 01.04.2010 / Verordnungen: 2009

Vergleichsgröße nach § 2 der Anlage I zum 4. Kapitel der Verfo des G-BA

Tabelle: Ermittlung der vorläufigen Vergleichsgröße

Beta2-sympathomimetische Antiasthmatika

Festbetragsgruppe: 8 langwirksame Beta2-sympathomimetische Antiasthmatika, inhalative Darreichungsformen *
 verschreibungspflichtig
 Druckgasinhalation Lösung / Suspension, Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation, einzeldosiertes Pulver zur Inhalation, Pulver zur Inhalation
 (z.B.: Inhalator)

Wirkstoff /-base	Summe der gewichteten Wirkstärken	Summe der Gewichtungswerte	vorläufige Vergleichsgröße (vVG)= Summe der gewichteten Wirkstärken /Summe der Gewichtungswerte
Indacaterol (neu)	450	2	225

* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der Liste der Standard Terms (5th Edition, 2004) des Europäischen Arzneibuches

Preis- und Produktstand: 01.04.2010 / Verordnungen: 2009

Vergleichsgröße nach § 2 der Anlage I zum 4. Kapitel der VerFO des G-BA

Tabelle: Ermittlung der endgültigen Vergleichsgröße

Beta2-sympathomimetische Antiasthmatica

Festbetragsgruppe: 8 langwirksame Beta2-sympathomimetische Antiasthmatica, inhalative Darreichungsformen *
 verschreibungspflichtig
 Druckgasinhalation Lösung / Suspension, Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation, einzeldosiertes Pulver zur Inhalation, Pulver zur Inhalation
 (z.B.: Inhalator)

Wirkstoff /-base	vorläufige Vergleichsgröße (vVG)	APF	Vergleichsgröße (VG) = vVG x APF
Indacaterol (neu)	225	1	225

APF = Applikationsfaktor

* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der Liste der Standard Terms (5th Edition, 2004) des Europäischen Arzneibuches

Preis- und Produktstand: 01.04.2010 / Verordnungen: 2009

Stufe: 2 **Beta2-sympathomimetische Antiasthmatica**

Vergleichsgröße nach § 2 der Anlage I zum 4. Kapitel der VerFO des G-BA

Gruppe: 8 **langwirksame Beta2-sympathomimetische Antiasthmatica, inhalative Darreichungsformen ***

gemeinsames Anwendungsgebiet: chronische obstruktive Lungenerkrankung/ COPD

singuläres Anwendungsgebiet: Präparat im singulären Anwendungsgebiet:

kein kein

Wirkstoff	Indikationsbereiche	Applikationsfrequenz (APFR) pro Tag (BfarM-Mustertexte)	Applikationsfaktor (APF) (BfArM-Mustertexte)	Applikationsfrequenz (APFR) pro Tag (Fachinformation)	Applikationsfaktor (APF) (Fachinformation)
Formoterol	Asthma bronchiale	kein Mustertext vorhanden		1,2 oder 2	1
	chronische obstruktive Lungenerkrankung/ COPD	kein Mustertext vorhanden		1,2 oder 2	
Indacaterol (neu)	chronische obstruktive Lungenerkrankung/ COPD	kein Mustertext vorhanden		1	1
Salmeterol	Asthma bronchiale	kein Mustertext vorhanden		2	2
	chronische obstruktive Lungenerkrankung/ COPD	kein Mustertext vorhanden		2	

* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der Liste der Standard Terms (5th Edition, 2004) des Europäischen Arzneibuches
Preis- und Produktstand: 01.04.2010 / Verordnungen: 2009

Vergleichsgröße nach § 2 der Anlage I zum 4. Kapitel der Verfo des G-BA

Festbetragsstufe: 2

Wirkstoffgruppe:

Beta2-sympathomimetische Antiasthmatika

Wirkstoffe

Vergleichsgröße

Formoterol Formoterol hemifumarat-1-Wasser	9,4
Indacaterol (neu) Indacaterol maleat	225
Salmeterol Salmeterol xinafoat	72,2

Festbetragsgruppe: 8

langwirksame Beta2-sympathomimetische Antiasthmatika,
inhalative Darreichungsformen *
verschreibungspflichtig
Druckgasinhalation Lösung / Suspension, Hartkapseln mit Pulver
zur Inhalation, einzeldosiertes Pulver zur Inhalation, Pulver zur
Inhalation
(z.B.: Inhalator)

* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der Liste der Standard Terms (5th Edition, 2004) des Europäischen Arzneibuches

WINAPO Lauer-Taxe	Stand: 15.04.2010	22.04.2010 11:22:20
--------------------------	--------------------------	----------------------------

rtikelnr. Artikelname	enge	G Anbiere-VK	FB	S	Festbetragsgruppe	A	l	e	Einheit
5742491 ONBREZ Breezhaler 150 µg Hartkps.m.Pulv.z.Inhal.	30 N1	NOVAR 55,25	--				r		St
6424480 ONBREZ Breezhaler 300 µg Hartkps.m.Pulv.z.Inhal.	30 N1	NOVAR 78,04	--				r		St
5742516 ONBREZ Breezhaler 150 µg Hartkps.m.Pulv.z.Inhal.	3X30 N1	NOVAR146,45	--				r		St

WINAPO Lauer-Taxe	Stand: 15.04.2010	21.04.2010 12:03:02
--------------------------	--------------------------	----------------------------

ONBREZ Breezhaler 150 µg Hartkps.m.Pulv.z.Inhal.	30 St	NOVAR
P5742491	Arzneimittel, Verschreibungspflicht	im Handel

Inhaltsstoffe:
<p>1 Kaps. enthält:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Indacaterol maleat 194,36 µg (Wirkstoff) entspricht: Indacaterol (Abgabe Mundstück: 120µg) 150 µg • Lactose-1-Wasser zur Inhalation (proteinhaltig) (Hilfsstoff) entspricht: Lactose zur Inhalation (proteinhaltig) 24,8 mg • Gelatine (Hilfsstoff)

WINAPO Lauer-Taxe	Stand: 15.04.2010	21.04.2010 11:58:19
--------------------------	--------------------------	----------------------------

ONBREZ Breezhaler 300 µg Hartkps.m.Pulv.z.Inhal.	30 St	NOVAR
P6424480	Arzneimittel, Verschreibungspflicht	im Handel

Inhaltsstoffe:
<p>1 Kaps. enthält:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Indacaterol maleat 388,72 µg (Wirkstoff) entspricht: Indacaterol (Abgabe Mundstück: 240µg) 300 µg • Lactose-1-Wasser zur Inhalation (proteinhaltig) (Hilfsstoff) entspricht: Lactose zur Inhalation (proteinhaltig) 24,6 mg • Gelatine (Hilfsstoff)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Onbrez[®] Breezhaler[®] 150 Mikrogramm, Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Kapsel enthält Indacaterolmaleat, entsprechend 150 Mikrogramm Indacaterol.


Die verabreichte Dosis Indacaterolmaleat, die aus dem Mundstück des Onbrez Breezhaler-Inhalators abgegeben wird, entspricht 120 Mikrogramm Indacaterol.

Sonstige Bestandteile:
Jede Kapsel enthält 24,8 mg Lactose.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation

Transparente farblose Kapseln, die ein weißes Pulver enthalten. Die Kapseln weisen einen schwarzen Balken auf, über dem der Produktcode „DL 150“ in Schwarz aufgedruckt ist und das Firmenlogo , ebenfalls in Schwarz, darunter.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Onbrez Breezhaler ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie der Atemwegsobstruktion bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung
Die empfohlene Dosis besteht aus der einmal täglichen Inhalation des Inhalts einer Kapsel zu 150 Mikrogramm mit dem Onbrez Breezhaler-Inhalator. Die Dosierung sollte nur auf ärztliche Anweisung erhöht werden.

Die Inhalation des Inhalts einer Kapsel zu 300 Mikrogramm mit dem Onbrez Breezhaler-Inhalator einmal täglich bietet nachweislich einen zusätzlichen klinischen Nutzen in Hinblick auf die Kurzatmigkeit, vor allem bei Patienten mit schwerer COPD. Die Höchstdosis beträgt 300 Mikrogramm einmal täglich.

Onbrez Breezhaler sollte jeden Tag zur gleichen Tageszeit angewendet werden.

Bei Auslassen einer Dosis sollte die nächste Dosis am nächsten Tag zur üblichen Zeit angewendet werden.

Ältere Patienten

Die maximale Plasmakonzentration und die systemische Gesamtexposition steigen mit dem Alter an, jedoch ist keine Dosisanpassung bei älteren Patienten erforderlich.

Kinder

Es gibt keine relevante Anwendung von Onbrez Breezhaler in der pädiatrischen Population (unter 18 Jahren).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für die Anwendung von Onbrez Breezhaler bei Patienten mit

schwerer Leberfunktionsstörung liegen keine Daten vor.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Art der Anwendung

Nur zur Inhalation

Onbrez Breezhaler-Kapseln dürfen nur mit dem Onbrez Breezhaler-Inhalator verabreicht werden (siehe Abschnitt 6.6).

Onbrez Breezhaler-Kapseln dürfen nicht geschluckt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Lactose oder einen der sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Asthma

Aufgrund fehlender Langzeitstudien für Onbrez Breezhaler bei Asthma-Patienten sollte Onbrez Breezhaler nicht bei Asthma angewendet werden.

Paradoxe Bronchospasmus

Wie andere Inhalationstherapien kann auch die Anwendung von Onbrez Breezhaler einen möglicherweise lebensgefährlichen paradoxen Bronchospasmus auslösen. Sollte ein paradoxer Bronchospasmus auftreten, muss Onbrez Breezhaler unverzüglich abgesetzt und eine Alternativbehandlung eingeleitet werden.

Verschlechterung der Krankheit

Onbrez Breezhaler ist nicht als Notfalltherapie für die Behandlung akuter Bronchospasmus-Anfälle angezeigt. Bei einer Verschlechterung der COPD während der Behandlung mit Onbrez Breezhaler sollte eine Neubeurteilung des Patienten und der COPD-Behandlung vorgenommen werden. Eine Erhöhung der Tagesdosis von Onbrez Breezhaler über die Höchstdosis von 300 Mikrogramm ist hierbei nicht geeignet.

Systemische Effekte

Obgleich nach Anwendung von Onbrez Breezhaler in der empfohlenen Dosis in der Regel keine klinisch relevanten Auswirkungen auf das Herz-Kreislauf-System festzustellen sind, sollte Indacaterol, wie andere beta₂-adrenerge Agonisten, bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Koronararterienkrankung, akuter Myokardinfarkt, Herzrhythmusstörung, Hypertonie), Krampfanfällen oder Thyreotoxikose und bei Patienten, die auf beta₂-adrenerge Agonisten besonders empfindlich reagieren, mit Vorsicht eingesetzt werden.

Kardiovaskuläre Effekte

Wie andere beta₂-adrenerge Agonisten kann auch Indacaterol bei manchen Patienten das Herz-Kreislauf-System in klinisch relevanter Art beeinflussen, was sich in einem Anstieg der Pulsfrequenz, des Blutdrucks und/oder anderen Symptomen zeigt. In solchen Fällen kann es notwendig sein, die Behandlung abzusetzen. Darüber hinaus wurde berichtet, dass beta-adrenerge Agonisten Veränderungen des EKG-Musters verursachen, beispielsweise eine Abflachung der T-Welle und eine ST-Strecken-

senkung. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist nicht geklärt.

In klinischen Studien mit Onbrez Breezhaler wurden bei empfohlenen therapeutischen Dosen keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Verlängerung des QT_c-Intervalls beobachtet (siehe Abschnitt 5.1).

Hypokaliämie

Beta₂-adrenerge Agonisten können bei manchen Patienten eine signifikante Hypokaliämie verursachen, die möglicherweise unerwünschte kardiovaskuläre Wirkungen verursachen kann. Der Abfall des Serumkaliums ist üblicherweise vorübergehend und erfordert keine Supplementierung. Bei Patienten mit schwerer COPD kann sich die Hypokaliämie durch Hypoxie und die Begleitbehandlung (siehe Abschnitt 4.5) verstärken, was die Anfälligkeit für Herzrhythmusstörungen erhöhen kann.

Hyperglykämie

Die Inhalation hoher Dosen beta₂-adrenerger Agonisten kann möglicherweise zu einem Anstieg des Blutzuckerspiegels führen. Bei Patienten mit Diabetes sollte der Blutzuckerspiegel nach Beginn der Behandlung mit Onbrez Breezhaler engmaschiger überwacht werden.

In klinischen Studien war die Häufigkeit klinisch relevanter Veränderungen des Blutzuckerspiegels bei Patienten unter Onbrez Breezhaler in der empfohlenen Dosierung im Allgemeinen um 1 – 2% größer als in der Placebogruppe. Onbrez Breezhaler ist bei Patienten mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus nicht untersucht worden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Sympathomimetika

Die gleichzeitige Anwendung anderer Sympathomimetika (allein oder als Teil einer Kombinationstherapie) kann die unerwünschten Wirkungen von Onbrez Breezhaler verstärken.

Onbrez Breezhaler darf nicht gemeinsam mit anderen lang wirkenden beta₂-adrenergen Agonisten bzw. Arzneimitteln, die lang wirkende beta₂-adrenerge Agonisten enthalten, angewendet werden.

Kalium senkende Behandlung

Bei gleichzeitiger Kalium senkender Behandlung mit Methylxanthin-Derivaten, Steroiden oder nicht kaliumsparenden Diuretika kann sich eine durch beta₂-adrenerge Agonisten möglicherweise hervorgerufene Hypokaliämie verstärken und ist deshalb mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Beta-Blocker

Beta-Blocker können die Wirkung von beta₂-adrenergen Agonisten abschwächen bzw. antagonisieren. Indacaterol sollte daher nicht gemeinsam mit beta-adrenergen Blockern (einschließlich Augentropfen) angewendet werden, es sei denn, ihre Anwendung ist klinisch zwingend begründet. Sofern erforderlich, sollten kardioselektive Beta-Blocker bevorzugt werden, wenngleich auch diese mit Vorsicht anzuwenden sind.

Dezember 2009 MS 12/92

012138-B976 – Onbrez Breezhaler – n

1

Metabolische und transporterbasierte Arzneimittelinteraktionen

Die Inhibierung der Hauptkomponenten der Indacaterol-Clearance, CYP3A4 und P-Glykoprotein (P-gp) erhöht die systemische Wirkstoffkonzentration von Indacaterol um bis zum Zweifachen. Aufgrund der Sicherheitsdaten aus klinischen Studien mit Onbrez Breezhaler, in welchen bis zu einem Jahr lang Dosen bis zur doppelten empfohlenen therapeutischen Höchstdosis angewendet wurden, stellt die Größenordnung des Wirkstoffkonzentrationsanstiegs infolge von Arzneimittelinteraktionen kein Sicherheitsrisiko dar.

Es gibt keine Anzeichen dafür, dass Indacaterol Arzneimittelwechselwirkungen mit Begleitmedikationen verursacht. *In-vitro*-Untersuchungen deuten darauf hin, dass das Potenzial von Indacaterol als Verursacher metabolischer Wechselwirkungen mit Arzneimitteln bei den in der klinischen Praxis erzielten systemischen Wirkstoffspiegeln vernachlässigbar ist.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten für die Verwendung von Indacaterol bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien zur Reproduktionstoxizität lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen bei klinisch relevanter Exposition schließen (siehe Abschnitt 5.3). Wie andere β_2 -adrenerge Agonisten kann auch Indacaterol aufgrund der relaxierenden Wirkung auf die glatte Muskulatur des Uterus die Wehentätigkeit hemmen. Onbrez Breezhaler soll während der Schwangerschaft nur angewendet werden, falls der erwartete Nutzen das potentielle Risiko überwiegt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Indacaterol bzw. dessen Metabolite in die menschliche Milch ausgeschieden werden. Tierexperimentelle pharmakokinetische/toxikologische Studien haben gezeigt, dass Indacaterol bzw. dessen Metabolite in die Milch ausgeschieden werden (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Die Entscheidung, ob das Stillen abgebrochen oder die Behandlung mit Onbrez Breezhaler abgesetzt bzw. nicht durchgeführt werden soll, muss unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Therapie für die Mutter getroffen werden.

Fertilität

Bei Ratten wurde eine geringere Trächtigkeitsrate beobachtet. Dennoch wird es als unwahrscheinlich erachtet, dass Indacaterol die Reproduktionsfähigkeit und Fertilität beim Menschen bei Inhalation der empfohlenen Höchstdosis beeinflusst (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Onbrez Breezhaler hat keinen oder vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen in der empfohlenen Dosierung waren Nasopharyngitis (9,1%), Husten (6,8%), Infektionen der oberen Atemwege (6,2%) und Kopfschmerzen (4,8%). Diese waren überwiegend von leichter bis mittelschwerer Ausprägung und die Häufigkeit nahm nach Fortführen der Behandlung ab.

Das Profil unerwünschter Arzneimittelwirkungen von Onbrez Breezhaler in der empfohlenen Dosierung bei Patienten mit COPD zeigt klinisch nicht relevante systemische Auswirkungen in Form einer β_2 -adrenergen Stimulierung. Die mittleren Veränderungen der Herzfrequenz lagen bei weniger als einem Herzschlag pro Minute. Tachykardie trat selten und in ähnlicher Häufigkeit wie bei Placebo auf. Im Vergleich zu Placebo wurden keine relevanten Verlängerungen des QT_F-Intervalls festgestellt. Die Häufigkeit auffälliger QT_F-Intervalle [d. h. >450 ms (Männer) und >470 ms (Frauen)] und gemeldeter Hypokaliämien war ähnlich wie bei Anwendung von Placebo. Die durchschnittlichen maximalen Veränderungen des Blutzuckerspiegels waren bei Anwendung von Onbrez Breezhaler ähnlich wie bei Anwendung von Placebo.

Tabellarische Zusammenfassung unerwünschter Wirkungen

Das klinische Phase-III-Entwicklungsprogramm für Onbrez Breezhaler wurde an Patienten mit einer klinischen Diagnose mittelschwerer bis schwerer COPD durchgeführt. 2.154 Patienten wurden bis zu einem Jahr mit Dosen bis zum Zweifachen der empfohlenen Höchstdosis behandelt. Von diesen 2.154 Patienten erhielten 627 einmal täglich 150 Mikrogramm und 853 einmal täglich 300 Mikrogramm. Etwa 40% der Patienten hatten schwere COPD. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 63 Jahre, wobei 47% der Patienten mindestens 65 Jahre alt waren. Bei der Mehrzahl (89%) handelte es sich um Kaukasier.

In Tabelle 1 sind unerwünschte Wirkungen in der COPD-Sicherheitsdatenbank nach MedDRA-Systemorganklassen aufgeführt. Innerhalb jeder Systemorganklasse sind die unerwünschten Wirkungen nach Häufigkeiten gemäß der folgenden Konvention (CIOMS III) absteigend geordnet: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/100$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1 Unerwünschte Wirkungen

Unerwünschte Wirkungen	Häufigkeitskategorie
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Nasopharyngitis	Häufig
Infektionen der oberen Atemwege	Häufig
Sinusitis	Häufig

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Diabetes mellitus und Hyperglykämie	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	
Kopfschmerzen	Häufig
Parästhesie	Gelegentlich
Herzkrankungen	
Ischämische Herzkrankung	Häufig
Vorhofflimmern	Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Husten	Häufig
Pharyngolaryngealer Schmerz	Häufig
Rhinorrhö	Häufig
Atemwegsobstruktion	Häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Muskelspasmus	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Peripheres Ödem	Häufig
Nicht kardial bedingte Schmerzen im Brustkorb	Gelegentlich

Das Sicherheitsprofil von Onbrez Breezhaler war bei Gabe der zweifachen empfohlenen Höchstdosis insgesamt vergleichbar mit dem bei Gabe der empfohlenen Dosen. Zusätzliche unerwünschte Wirkungen waren Tremor (häufig) und Anämie (gelegentlich).

Beschreibung ausgewählter unerwünschter Wirkungen

In klinischen Phase-III-Studien fiel dem medizinischen Fachpersonal bei den klinischen Untersuchungen auf, dass durchschnittlich 17–20% der Patienten einen sporadischen Husten entwickelten, der in der Regel innerhalb von 15 Sekunden nach der Inhalation auftrat und typischerweise 5 Sekunden anhielt (etwa 10 Sekunden bei Rauchern). Bei weiblichen Patienten und Rauchern wurde eine größere Häufigkeit als bei männlichen Patienten bzw. Ex-Rauchern beobachtet. Dieser Husten nach Inhalation wurde im Allgemeinen gut toleriert und führte bei keinem Patienten bei Anwendung der empfohlenen Dosen zu einem Abbruch der Studie (Husten ist ein Symptom der COPD und nur 6,8% aller Patienten berichteten Husten als unerwünschtes Ereignis). Es liegen keine Hinweise vor, dass der Husten nach Inhalation mit Bronchospasmus, Exazerbationen, Krankheitsverschlechterung oder einem Verlust der Wirksamkeit in Verbindung steht.

4.9 Überdosierung

Bei COPD-Patienten verursachten Einzeldosen, die das 10-Fache der empfohlenen therapeutischen Höchstdosis darstellten, einen mäßigen Anstieg der Pulsfrequenz, des systolischen Blutdrucks und des QT_c-Intervalls.

Eine Überdosierung Indacaterol führt möglicherweise zu verstärkten Effekten, wie sie für

beta₂-adrenerge Stimulatoren typisch sind, d.h. Tachykardie, Tremor, Palpitationen, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Benommenheit, ventrikuläre Arrhythmien, metabolische Azidose, Hypokaliämie und Hyperglykämie.

Eine unterstützende und symptomatische Behandlung ist angezeigt. In schweren Fällen sollte die Behandlung stationär erfolgen. Die Anwendung kardioselektiver Beta-Blocker kann in Erwägung gezogen werden, jedoch nur unter Aufsicht eines Arztes und mit äußerster Vorsicht, da die Anwendung von Beta-Blockern einen Bronchospasmus auslösen kann.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Lang wirksamer beta₂-adrenerger Agonist, ATC-Code: Noch nicht zugeordnet

Wirkmechanismus

Die pharmakologischen Auswirkungen von Beta₂-Adrenorezeptoragonisten lassen sich zumindest teilweise auf die Stimulierung der intrazellulären Adenylzyklase zurückführen, jenem Enzym, das die Umwandlung von Adenosintriphosphat (ATP) zu zyklischem 3',5'-Adenosinmonophosphat (zyklisches Monophosphat) katalysiert. Erhöhte Konzentrationen von zyklischem AMP bewirken eine Entspannung der glatten Bronchialmuskulatur. *In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass Indacaterol, ein lang wirksamer beta₂-adrenerger Agonist, auf Beta₂-Rezeptoren 24-mal stärker agonistisch wirkt als auf Beta₁-Rezeptoren und 20-mal stärker als auf Beta₃-Rezeptoren.

Inhaliertes Indacaterol wirkt in der Lunge lokal als Bronchodilatator. Indacaterol ist ein partieller Agonist am menschlichen beta₂-adrenergen Rezeptor mit einer Wirkstärke im nanomolaren Bereich. In isolierten menschlichen Bronchien hat Indacaterol eine schnell einsetzende Wirkung und eine lange Wirkdauer.

Obwohl Beta₂-Rezeptoren die überwiegenden adrenergen Rezeptoren in der glatten Muskulatur der Bronchien und Beta₁-Rezeptoren die überwiegenden adrenergen Rezeptoren im menschlichen Herzen sind, gibt es auch im Herzen beta₂-adrenerge Rezeptoren, die 10 % bis 50 % aller adrenergen Rezeptoren ausmachen. Die genaue Funktion der beta₂-adrenergen Rezeptoren im Herzen ist unbekannt, aber ihr Vorkommen deutet auf die Möglichkeit hin, dass auch hochselektive beta₂-adrenerge Agonisten kardiale Effekte haben können.

Pharmakodynamische Wirkungen

In einer ganzen Reihe von klinischen Studien zur Pharmakodynamik und Wirksamkeit zeigte Onbrez Breezhaler nach einmal täglicher Verabreichung einer Dosis von 150 bzw. 300 Mikrogramm konsistent eine signifikante Verbesserung der Lungenfunktion (Messung anhand des forcierten expiratorischen Volumens in einer Sekunde, FEV₁) über 24 Stunden. Die Wirkung setzte rasch innerhalb von 5 Minuten nach Inhalation ein, mit einer Erhöhung des FEV₁ gegenüber

dem Ausgangswert von 110 bis 160 ml, vergleichbar mit der Wirkung des schnell wirkenden Beta₂-Agonisten Salbutamol in einer Dosierung von 200 Mikrogramm, und statistisch signifikant schneller als Salmeterol/Fluticason 50/500 Mikrogramm. Der durchschnittliche Spitzenwert der Verbesserung des FEV₁ gegenüber dem Ausgangswert betrug 250 bis 330 ml im Steady State.

Die bronchodilatatorische Wirkung war unabhängig vom Zeitpunkt der Dosierung, morgens oder abends.

Es wurde gezeigt, dass Onbrez Breezhaler die Hyperinflation der Lunge reduziert. Dies führt im Vergleich zu Placebo zu einer erhöhten inspiratorischen Kapazität während körperlicher Betätigung und im Ruhezustand.

Auswirkungen auf die kardiale Elektrophysiologie

In einer doppelblinden, placebo- und aktiv (Moxifloxacin-)kontrollierten Studie über 2 Wochen mit 404 gesunden Probanden betrug die maximale mittlere (90 %-Konfidenzintervall) Verlängerung des QT_F-Intervalls nach mehrfacher Gabe von 150 Mikrogramm, 300 Mikrogramm bzw. 600 Mikrogramm 2,66 (0,55; 4,77), 2,98 (1,02; 4,93) bzw. 3,34 (0,86; 5,82) Millisekunden. Dies zeigt, dass im Zusammenhang mit der Verlängerung des QT-Intervalls bei den empfohlenen therapeutischen Dosen oder beim Zweifachen der empfohlenen Höchstdosis keine Bedenken betreffend eines Arrhythmie fördernden Potenzials bestehen. Im geprüften Dosisbereich gab es keine Anzeichen für einen Zusammenhang zwischen Konzentration und Delta-QT_c.

Wie in einer 26-wöchigen, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie an 605 Patienten mit COPD nachgewiesen, gab es keinen klinisch relevanten Unterschied bezüglich der Entwicklung von arrhythmogenen Ereignissen. Dies wurde bei Patienten, welche die empfohlene Onbrez Breezhaler-Dosierungen und solchen, die Placebo erhielten oder mit Tiotropium behandelt wurden, zu Studienbeginn und bis zu dreimal während des 26-wöchigen Behandlungszeitraums über 24 Stunden erhoben.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Das klinische Entwicklungsprogramm von Onbrez Breezhaler beinhaltete eine 12-Wochen-Studie, zwei 6-Monats-Studien (wovon eine Studie zur Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit auf ein Jahr ausgedehnt wurde) und eine 1-Jahres-Studie bei Patienten mit klinisch diagnostizierter COPD. In diesen Studien wurden die Lungenfunktion sowie gesundheitsbezogene Ergebnisse wie Dyspnoe, Exazerbationen und die gesundheitsbezogene Lebensqualität beurteilt.

Lungenfunktion

Nach einmal täglicher Verabreichung einer Dosis von 150 Mikrogramm bzw. 300 Mikrogramm bewirkte Onbrez Breezhaler eine klinisch bedeutsame Verbesserung der Lungenfunktion. Am primären Endpunkt (24-Stunden-Trough-FEV₁-Wert) nach 12 Wochen führte die Dosis von 150 Mikrogramm zu einem Anstieg von 130 bis 180 ml im Vergleich zu Placebo (p<0,001) und

60 ml im Vergleich zu Salmeterol 50 Mikrogramm zweimal täglich (p<0,001). Die Dosis von 300 Mikrogramm bewirkte einen Anstieg von 170 bis 180 ml im Vergleich zu Placebo (p<0,001) und 100 ml im Vergleich zu Formoterol 12 Mikrogramm zweimal täglich (p<0,001). Beide Dosierungen bewirkten einen Anstieg von 40 bis 50 ml gegenüber offen verabreichtem Tiotropium 18 Mikrogramm einmal täglich (150 Mikrogramm, p=0,004; 300 Mikrogramm, p=0,01). Die 24 Stunden anhaltende bronchodilatatorische Wirkung von Onbrez Breezhaler blieb von der ersten Gabe an über einen einjährigen Behandlungszeitraum ohne Anzeichen eines Wirksamkeitsverlusts (Tachyphylaxie) bestehen.

Symptomatische Vorteile

Beide Dosierungen bewirkten im Vergleich zu Placebo statistisch signifikante Verbesserungen der Symptome bei Dyspnoe und eine Verbesserung des Gesundheitszustandes (bei Beurteilung mit Hilfe des Transitional Dyspnoea Index [TDI] bzw. des St. George's Respiratory Questionnaire [SGRQ]). Die Größenordnung des Ansprechens war im Allgemeinen höher als mit aktiven Vergleichspräparaten (Tabelle 2). Zusätzlich benötigten mit Onbrez Breezhaler behandelte Patienten signifikant weniger Notfallmedikation, hatten mehr Tage, an denen im Vergleich zu Placebo keine Notfallmedikation erforderlich war, und einen signifikant erhöhten Prozentsatz von Tagen ohne Tagessymptome.

Eine zusammenfassende Analyse nach 6-monatiger Behandlung ergab, dass die COPD-Exazerbationsrate statistisch signifikant niedriger als bei Placebo ist. Der Vergleich zu Placebo zeigte für die Behandlung mit 150 Mikrogramm bzw. 300 Mikrogramm ein Verhältnis der Raten von 0,68 (95 % KI [0,47; 0,98]; p-Wert 0,036) bzw. 0,74 (95 % KI [0,56; 0,96]; p-Wert 0,026).

Für Personen afrikanischer Abstammung liegen begrenzte Behandlungserfahrungen vor.

Siehe Tabelle 2 auf Seite 4

Pädiatrische Population

Die Europäische Arzneimittelagentur hat für die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD) eine Freistellung von der Pflicht zur Vorlage von Studienergebnissen mit Onbrez Breezhaler bei allen pädiatrischen Bevölkerungsgruppen ausgesprochen (siehe Abschnitt 4.2 für mehr Informationen zur Anwendung bei Kindern).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Indacaterol ist ein chirales Molekül mit R-Konfiguration.

Pharmakokinetische Daten wurden in einer Reihe von klinischen Studien, an gesunden Probanden und COPD-Patienten gewonnen.

Absorption

Im Median dauerte es nach Anwendung einer Inhalationseinzelosis oder wiederholter Inhalationsdosen etwa 15 Minuten, bis Spitzenkonzentrationen von Indacaterol im Serum erreicht waren. Die systemische Exposition von Indacaterol nahm mit steigenden

Dezember 2009 MS 12/92

Tabelle 2 Symptomlinderung nach 6-monatiger Behandlungsdauer

Behandlung Dosis (Mikrogramm)	Indacaterol 150 einmal täglich	Indacaterol 300 einmal täglich	Tiotropium 18 einmal täglich	Salmeterol 50 zweimal täglich	Formoterol 12 zweimal täglich	Placebo
Prozentsatz der Patienten, die einen MCID im TDI erreichten ^a	57 ^a 62 ^b	71 ^b 59 ^c	57 ^b	54 ^a	54 ^c	45 ^a 47 ^b 41 ^c
Prozentsatz der Patienten, die einen MCID im SGRQ erreichten ^a	53 ^a 58 ^b	53 ^b 55 ^c	47 ^b	49 ^a	51 ^c	38 ^a 46 ^b 40 ^c
Reduktion der Hübe/Tag mit Notfallmedikation gegenüber Ausgangswert	1,3 ^a 1,5 ^b	1,6 ^b	1,0 ^b	1,2 ^a	n/e	0,3 ^a 0,4 ^b
Prozentsatz der Tage ohne Anwendung einer Notfallmedikation	60 ^a 57 ^b	58 ^b	46 ^b	55 ^a	n/e	42 ^a 42 ^b

Studiendesign mit ^a: Indacaterol 150 Mikrogramm, Salmeterol und Placebo; ^b: Indacaterol 150 und 300 Mikrogramm, Tiotropium und Placebo; ^c: Indacaterol 300 Mikrogramm, Formoterol und Placebo

^a MCID = geringster klinisch relevanter Unterschied (TDI-Veränderung ≥ 1 Punkt, SGRQ-Veränderung ≥ 4 Punkte)

n/e = nach 6 Monaten nicht beurteilt

der Dosis (150 Mikrogramm bis 600 Mikrogramm) proportional zur Dosis zu. Die absolute Bioverfügbarkeit von Indacaterol nach einer Inhalationsdosis betrug im Durchschnitt 43%. Die systemische Exposition ist das gemeinsame Resultat der Absorption über Lunge und Darm.

Bei wiederholter Verabreichung einmal täglich stiegen die Serumkonzentrationen von Indacaterol an. Das Fließgleichgewicht (Steady State) war innerhalb von 12 bis 14 Tagen erreicht. Das mittlere Akkumulationsverhältnis von Indacaterol, d. h. die AUC im Verlauf des 24-Stunden-Dosierungsintervalls an Tag 14 im Vergleich zu Tag 1, lag bei einmal täglich inhalierten Dosen von 150 Mikrogramm bis 600 Mikrogramm im Bereich von 2,9 bis 3,5.

Verteilung

Nach intravenöser Infusion betrug das Verteilungsvolumen von Indacaterol in der terminalen Eliminationsphase 2657 Liter, was für eine weitreichende Verteilung spricht. Die Bindung an humane Serum- und Plasmaproteine betrug *in vitro* 94,1–95,3% bzw. 95,1–96,2%.

Biotransformation

Nach oraler Anwendung von radioaktiv markiertem Indacaterol in einer ADME-Studie (Absorption, Distribution, Metabolismus, Exkretion) beim Menschen war im Serum hauptsächlich unverändertes Indacaterol nachweisbar. Dieses machte etwa ein Drittel der gesamten arzneimittelbedingten AUC über 24 Stunden aus. Der häufigste Metabolit im Serum war ein hydroxyliertes Derivat. Phenolische O-Glukuronide von Indacaterol und hydroxyliertes Indacaterol waren weitere häufige Metaboliten. Ein Diastereomer des hydroxylierten Derivats, ein N-Glukuronid von Indacaterol sowie C- und N-de-

alkylierte Produkte wurden zudem als weitere Metabolite identifiziert.

In-vitro-Untersuchungen ergaben, dass UGT1A1 die einzige UGT-Isoform ist, die Indacaterol zum phenolischen O-Glukuronid metabolisierte. Die oxidativen Metabolite wurden nach Inkubation mit rekombinarem CYP1A1, CYP2D6 und CYP3A4 nachgewiesen. CYP3A4 gilt als bedeutendstes Isoenzym bei der Hydroxylierung von Indacaterol. *In-vitro*-Studien haben darüber hinaus gezeigt, dass Indacaterol ein niederaffines Substrat für die Effluxpumpe P-gp ist.

Elimination

In klinischen Studien, in welchen Harn gesammelt wurde, war die Menge an unverändert über den Harn ausgeschiedenem Indacaterol generell niedriger als 2% der Dosis. Die renale Clearance von Indacaterol betrug durchschnittlich zwischen 0,46 und 1,20 l/h. In Anbetracht dessen, dass die Serum-Clearance von Indacaterol 23,3 l/h beträgt, spielt die renale Clearance bei der Elimination von systemisch verfügbarem Indacaterol offensichtlich eine untergeordnete Rolle (etwa 2 bis 5% der systemischen Clearance).

In einer ADME-Studie mit oral verabreichtem Indacaterol dominierte die Ausscheidung über die Fäzes gegenüber der Ausscheidung über den Harn. Indacaterol wurde über die menschlichen Fäzes überwiegend als unveränderte Ursprungssubstanz (54% der Dosis) und in geringerem Maß in Form von hydroxylierten Indacaterol-Metaboliten (23% der Dosis) ausgeschieden. Die Massenbilanz war mit einer Wiederfindung von $\geq 90\%$ der Dosis in den Exkrementen vollständig.

Die Serumkonzentrationen von Indacaterol verringerten sich in multiphasischer Weise

bei einer durchschnittlichen terminalen Halbwertszeit zwischen 45,5 und 126 Stunden. Die aus der Akkumulation von Indacaterol nach Mehrfachdosierung errechnete effektive Halbwertszeit betrug zwischen 40 und 52 Stunden. Dies steht im Einklang mit dem beobachteten Zeitraum bis zum Erreichen des Steady-State von etwa 12 bis 14 Tagen.

Spezielle Patientengruppen

Eine populationspharmakokinetische Analyse belegte, dass Alter (Erwachsene bis zu 88 Jahren), Geschlecht, Gewicht (32–168 kg) oder Rasse keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Indacaterol haben. Es ergaben sich keine Anzeichen eines Unterschieds zwischen ethnischen Subgruppen in dieser Population.

Bei Patienten mit leichter und mittelschwerer Leberfunktionsstörung waren die C_{max} - oder AUC-Werte von Indacaterol nicht maßgeblich verändert. Auch bezüglich der Proteinbindung ergaben sich keine Unterschiede zwischen Patienten mit leichter und mittelschwerer Leberfunktionsstörung und den gesunden Kontrollpersonen. Es wurden keine Studien bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion durchgeführt.

Aufgrund der sehr geringen Bedeutung der Ausscheidung über die Harnwege für die Gesamtelimination aus dem Körper wurde keine Studie bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Auswirkungen auf das Herz-Kreislauf-System, die auf die β_2 -agonistischen Eigenschaften von Indacaterol zurückzuführen sind, schlossen Tachykardie, Herzrhythmusstörungen und myokardiale Läsionen bei Hunden ein. Bei Nagetieren wurden leichte Reizungen der Nasenhöhle und des Larynx beobachtet. Alle diese Befunde traten bei Expositionen auf, die ausreichend über der zu erwartenden humantherapeutischen Exposition lagen.

Obwohl Indacaterol in einer Fertilitätsstudie mit Ratten keinen Einfluss auf die allgemeine Reproduktionsfähigkeit hatte, wurde in Ratten in einer Studie zur Prüfung der peri- und postnatalen Entwicklung bei einer Exposition, die 14-fach höher war als bei der Behandlung von Menschen mit Onbrez Breezhaler, eine geringere Zahl trächtiger F_1 -Nachkommen beobachtet. Indacaterol war in Ratten oder Kaninchen weder embryotoxisch noch teratogen.

Genotoxizitätsstudien ergaben keine Hinweise auf ein mutagenes oder klastogenes Potenzial. Die Karzinogenität wurde in einer Zweijahresstudie an Ratten und einer Sechsmontatsstudie an transgenen Mäusen geprüft. Die erhöhte Häufigkeit benigner ovarialer Leiomyome und fokaler Hyperplasie der glatten Ovarialmuskulatur bei Ratten deckte sich mit ähnlichen Befunden für andere β_2 -adrenerge Agonisten. Es gab keine Hinweise auf Karzinogenität bei Mäusen. Systemische Expositionen (AUC) im NOAEL-(no observed adverse effect level)-

Bereich waren bei Ratten und Mäusen in diesen Studien mindestens um das 7- bzw. 49-Fache höher als bei Menschen, die mit Onbrez Breezhaler in einer Dosierung von 300 Mikrogramm einmal täglich behandelt wurden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt
Lactose-Monohydrat

Kapselhülle
Gelatine

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

Onbrez Breezhaler-Kapseln müssen zum Schutz vor Feuchtigkeit immer im Blister aufbewahrt und dürfen erst unmittelbar vor Anwendung entnommen werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Der Onbrez Breezhaler ist ein Inhalationsgerät für Einzeldosen. Inhalatorgehäuse und Schutzkappe bestehen aus Acrylnitril-Butadien-Styrol und die Druckknöpfe bestehen aus Methylmethacrylat-Acrylnitril-Butadien-Styrol. Nadeln und Federn bestehen aus Edelstahl.

PA/Alu/PVC-Alu-Blisterverpackungen, die 10 Hartkapseln enthalten, mit einem jeder Packung beigegepackten Inhalator aus Kunststoff.

Faltschachtel mit 10 Kapseln (1 Blisterstreifen mit 10 Kapseln) und einem Onbrez Breezhaler-Inhalator
Faltschachtel mit 30 Kapseln (3 Blisterstreifen mit 10 Kapseln) und einem Onbrez Breezhaler-Inhalator

Mehrfachpackung mit 2 Packungen (jede Packung enthält 30 Kapseln und 1 Inhalator)

Mehrfachpackung mit 3 Packungen (jede Packung enthält 30 Kapseln und 1 Inhalator)

Mehrfachpackung mit 30 Packungen (jede Packung enthält 10 Kapseln und 1 Inhalator)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Der Onbrez Breezhaler-Inhalator, der in jeder Packung enthalten ist, muss verwendet werden. Entsorgen Sie jeden Inhalator nach 30-tägigem Gebrauch.

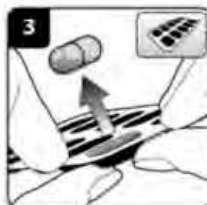
Anleitung zu Handhabung und Anwendung
Schutzkappe abziehen.



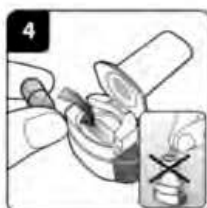
Inhalator öffnen:
Halten Sie das Basisteil des Inhalators fest und klappen Sie das Mundstück auf, um den Inhalator zu öffnen.



Kapsel vorbereiten:
Nehmen Sie unmittelbar vor der Anwendung mit trockenen Händen eine Kapsel aus dem Blister.



Kapsel einlegen:
Legen Sie die Kapsel in das Kapselfach.
Legen Sie nie die Kapsel direkt in das Mundstück.



Inhalator schließen:
Schließen Sie den Inhalator, bis Sie ein Klicken hören.



Kapsel durchstechen:

- Halten Sie den Inhalator senkrecht mit dem Mundstück nach oben.
- Drücken Sie beide Knöpfe an der Seite gleichzeitig fest zusammen, um die Kapsel zu durchstechen. **Drücken Sie die Knöpfe nur einmal.**
- Wenn die Kapsel durchgestochen wird, sollten Sie ein Klicken hören.



Lassen Sie die seitlichen Knöpfe vollständig los.



Ausatmen:
Atmen Sie vollständig aus, bevor Sie das Mundstück in den Mund nehmen.

Blasen Sie auf keinen Fall in das Mundstück.



Arzneimittel inhalieren
Um das Arzneimittel tief in Ihre Atemwege einzuzatmen:

- Halten Sie den Inhalator wie im Bild gezeigt. Die Knöpfe sollen nach links und

Dezember 2019 MS 12932

012138-8976 - Onbrez Breezhaler - n

5

- rechts zeigen. Drücken Sie nicht auf die Knöpfe.
- Nehmen Sie das Mundstück in den Mund und schließen Sie die Lippen um das Mundstück.
 - Atmen Sie rasch und gleichmäßig so tief wie möglich ein.



Hinweis:

Während Sie durch den Inhalator einatmen, dreht sich die Kapsel in der Kammer und Sie sollten ein schwirrendes Geräusch hören. Sie werden einen süßen Geschmack empfinden, während das Arzneimittel in die Lungen gelangt.

Weitere Hinweise

Es kann gelegentlich vorkommen, dass sehr kleine Kapselstücke den Filter passieren und in Ihren Mund gelangen. Sollte dies eintreten, können Sie diese Stücke unter Umständen auf Ihrer Zunge spüren. Diese Stücke sind nicht schädlich, wenn sie geschluckt oder inhaliert werden. Die Wahrscheinlichkeit, dass die Kapsel in Stücke zerfällt, ist höher, wenn sie mehr als einmal durchstochen wird (Schritt 8).

Wenn Sie kein schwirrendes Geräusch hören:

- Die Kapsel ist möglicherweise im Kapselfach eingedemmt. Ist dies der Fall:
- Öffnen Sie den Inhalator und klopfen Sie leicht an das Basisteil des Inhalators, um die Kapsel vorsichtig zu lösen. Drücken Sie nicht auf die seitlichen Knöpfe.
 - Inhalieren Sie das Arzneimittel nochmals durch Wiederholung der Schritte 8 und 9.



Atem anhalten

Nach Inhalation des Arzneimittels:

- Halten Sie Ihren Atem mindestens 5–10 Sekunden oder so lange an, wie dies bequem möglich ist, während Sie den Inhalator aus dem Mund nehmen.
- Atmen Sie anschließend aus.
- Öffnen Sie den Inhalator, um zu sehen, ob sich Pulverrückstände in der Kapsel befinden.

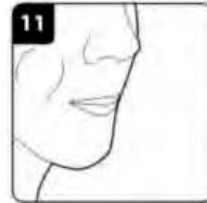
Wenn Pulverrückstände in der Kapsel verbleiben:

- Schließen Sie den Inhalator.
- Wiederholen Sie die Schritte 8, 9, 10 und 11.

Meistens kann die Kapsel mit ein bis zwei Inhalationen geleert werden.

Weitere Hinweise

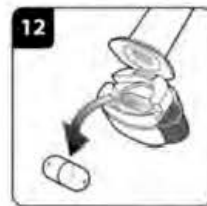
Manche Patienten entwickeln gelegentlich nach der Inhalation des Arzneimittels ein kurzes Husten. Sollte dieser Husten auch bei Ihnen auftreten, brauchen Sie sich keine Sorgen zu machen. Sofern die Kapsel leer ist, haben Sie auf jeden Fall genügend Arzneimittel erhalten.



Nach Beendigung der Inhalation des Arzneimittels:

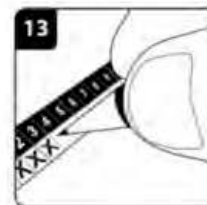
- Öffnen Sie das Mundstück wieder und kippen Sie den Inhalator, sodass die leere Kapsel aus dem Kapselfach fällt. Entsorgen Sie die leere Kapsel in den Haushaltsabfall.
- Schließen Sie den Inhalator und bringen Sie die Schutzkappe wieder an.

Bewahren Sie die Kapseln nicht im Onbrez Breezhaler-Inhalator auf.



Die tägliche Anwendung auf dem Dosis-Kontrollstreifen ankreuzen:

Auf der Innenseite der Packung befindet sich ein Kontrollstreifen zur Erinnerung an die tägliche Anwendung. Kreuzen Sie das Kästchen für die heutige Anwendung an, wenn Ihnen das hilft, an die Inhalation der nächsten Dosis zu denken.



7. INHABER DER ZULASSUNG

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/09/583/001-005

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

30.11.2009

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2009

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. PACKUNGSGRÖßEN

Packung mit 30 Kapseln und 1 Inhalator

N1

Packung mit 90 (3 x 30) Kapseln und 3 Inhalatoren

N1

Klinikpackung mit 300 (30 x 10) Kapseln und 30 Inhalatoren

13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Novartis Pharma GmbH
93027 Nürnberg

Hausadresse:

Roonstraße 25

90429 Nürnberg

Telefon: (09 11) 273-0

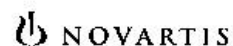
Telefax: (09 11) 273-12 663

Internet/E-Mail: www.novartis.de

Info-Service:

Telefon: (0 18 02) 23 2300 (8 Cent pro Anruf aus dem deutschen Festnetz)

Telefax: (09 11) 273-12 150



Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postrfach 11 01 71

10891 Berlin

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Onbrez® Breezhaler® 300 Mikrogramm, Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Kapsel enthält Indacaterolmaleat, entsprechend 300 Mikrogramm Indacaterol.

Die verabreichte Dosis Indacaterolmaleat, die aus dem Mundstück des Onbrez Breezhaler-Inhalators abgegeben wird, entspricht 240 Mikrogramm Indacaterol.

Sonstige Bestandteile:
Jede Kapsel enthält 24,6 mg Lactose.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation

Transparente farblose Kapseln, die ein weißes Pulver enthalten. Die Kapseln weisen einen blauen Balken auf, über dem der Produktcode „IDL 300“ in Blau aufgedruckt ist und das Firmenlogo , ebenfalls in Blau, darunter.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Onbrez Breezhaler ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie der Atemwegsobstruktion bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung
Die empfohlene Dosis besteht aus der einmal täglichen Inhalation des Inhalts einer Kapsel zu 150 Mikrogramm mit dem Onbrez Breezhaler-Inhalator. Die Dosierung sollte nur auf ärztliche Anweisung erhöht werden.

Die Inhalation des Inhalts einer Kapsel zu 300 Mikrogramm mit dem Onbrez Breezhaler-Inhalator einmal täglich bietet nachweislich einen zusätzlichen klinischen Nutzen in Hinblick auf die Kurzatmigkeit, vor allem bei Patienten mit schwerer COPD. Die Höchstdosis beträgt 300 Mikrogramm einmal täglich.

Onbrez Breezhaler sollte jeden Tag zur gleichen Tageszeit angewendet werden.

Bei Auslassen einer Dosis sollte die nächste Dosis am nächsten Tag zur üblichen Zeit angewendet werden.

Ältere Patienten

Die maximale Plasmakonzentration und die systemische Gesamtexposition steigen mit dem Alter an, jedoch ist keine Dosisanpassung bei älteren Patienten erforderlich.

Kinder

Es gibt keine relevante Anwendung von Onbrez Breezhaler in der pädiatrischen Population (unter 18 Jahren).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für die Anwendung von Onbrez Breezhaler bei Patienten mit

schwerer Leberfunktionsstörung liegen keine Daten vor.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Art der Anwendung

Nur zur Inhalation

Onbrez Breezhaler-Kapseln dürfen nur mit dem Onbrez Breezhaler-Inhalator verabreicht werden (siehe Abschnitt 6.6).

Onbrez Breezhaler-Kapseln dürfen nicht geschluckt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Lactose oder einen der sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Asthma

Aufgrund fehlender Langzeitstudien für Onbrez Breezhaler bei Asthma-Patienten sollte Onbrez Breezhaler nicht bei Asthma angewendet werden.

Paradoxe Bronchospasmus

Wie andere Inhalationstherapien kann auch die Anwendung von Onbrez Breezhaler einen möglicherweise lebensgefährlichen paradoxen Bronchospasmus auslösen. Sollte ein paradoxer Bronchospasmus auftreten, muss Onbrez Breezhaler unverzüglich abgesetzt und eine Alternativbehandlung eingeleitet werden.

Verschlechterung der Krankheit

Onbrez Breezhaler ist nicht als Notfalltherapie für die Behandlung akuter Bronchospasmus-Anfälle angezeigt. Bei einer Verschlechterung der COPD während der Behandlung mit Onbrez Breezhaler sollte eine Neubeurteilung des Patienten und der COPD-Behandlung vorgenommen werden. Eine Erhöhung der Tagesdosis von Onbrez Breezhaler über die Höchstdosis von 300 Mikrogramm ist hierbei nicht geeignet.

Systemische Effekte

Obgleich nach Anwendung von Onbrez Breezhaler in der empfohlenen Dosis in der Regel keine klinisch relevanten Auswirkungen auf das Herz-Kreislauf-System festzustellen sind, sollte Indacaterol, wie andere beta₂-adrenerge Agonisten, bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Koronararterienkrankung, akuter Myokardinfarkt, Herzrhythmusstörung, Hypertonie), Krampfanfällen oder Thyreotoxikose und bei Patienten, die auf beta₂-adrenerge Agonisten besonders empfindlich reagieren, mit Vorsicht eingesetzt werden.

Kardiovaskuläre Effekte

Wie andere beta₂-adrenerge Agonisten kann auch Indacaterol bei manchen Patienten das Herz-Kreislauf-System in klinisch relevanter Art beeinflussen, was sich in einem Anstieg der Pulsfrequenz, des Blutdrucks und/oder anderen Symptomen zeigt. In solchen Fällen kann es notwendig sein, die Behandlung abzusetzen. Darüber hinaus wurde berichtet, dass beta₂-adrenerge Agonisten Veränderungen des EKG-Musters verursachen, beispielsweise eine Abflachung der T-Welle und eine ST-Strecken-

senkung. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist nicht geklärt.

In klinischen Studien mit Onbrez Breezhaler wurden bei empfohlenen therapeutischen Dosen keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Verlängerung des QT_c-Intervalls beobachtet (siehe Abschnitt 5.1).

Hypokaliämie

Beta₂-adrenerge Agonisten können bei manchen Patienten eine signifikante Hypokaliämie verursachen, die möglicherweise unerwünschte kardiovaskuläre Wirkungen verursachen kann. Der Abfall des Serumkaliums ist üblicherweise vorübergehend und erfordert keine Supplementierung. Bei Patienten mit schwerer COPD kann sich die Hypokaliämie durch Hypoxie und die Begleitbehandlung (siehe Abschnitt 4.5) verstärken, was die Anfälligkeit für Herzrhythmusstörungen erhöhen kann.

Hyperglykämie

Die Inhalation hoher Dosen beta₂-adrenerger Agonisten kann möglicherweise zu einem Anstieg des Blutzuckerspiegels führen. Bei Patienten mit Diabetes sollte der Blutzuckerspiegel nach Beginn der Behandlung mit Onbrez Breezhaler engmaschiger überwacht werden.

In klinischen Studien war die Häufigkeit klinisch relevanter Veränderungen des Blutzuckerspiegels bei Patienten unter Onbrez Breezhaler in der empfohlenen Dosierung im Allgemeinen um 1 – 2% größer als in der Placebogruppe. Onbrez Breezhaler ist bei Patienten mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus nicht untersucht worden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Sympathomimetika

Die gleichzeitige Anwendung anderer Sympathomimetika (allein oder als Teil einer Kombinationstherapie) kann die unerwünschten Wirkungen von Onbrez Breezhaler verstärken.

Onbrez Breezhaler darf nicht gemeinsam mit anderen lang wirkenden beta₂-adrenergen Agonisten bzw. Arzneimitteln, die lang wirkende beta₂-adrenerge Agonisten enthalten, angewendet werden.

Kalium senkende Behandlung

Bei gleichzeitiger Kalium senkender Behandlung mit Methylxanthin-Derivaten, Steroiden oder nicht kaliumsparenden Diuretika kann sich eine durch beta₂-adrenerge Agonisten möglicherweise hervorgerufene Hypokaliämie verstärken und ist deshalb mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Beta-Blocker

Beta-Blocker können die Wirkung von beta₂-adrenergen Agonisten abschwächen bzw. antagonisieren. Indacaterol sollte daher nicht gemeinsam mit beta₂-adrenergen Blockern (einschließlich Augentropfen) angewendet werden, es sei denn, ihre Anwendung ist klinisch zwingend begründet. Sofern erforderlich, sollten kardioselektive Beta-Blocker bevorzugt werden, wenngleich auch diese mit Vorsicht anzuwenden sind.

Februar 2010 MS 02/10.2

012294-C667 – Onbrez Breezhaler 300 Mikrogramm – n

1

Metabolische und transporterbasierte Arzneimittelinteraktionen

Die Inhibierung der Hauptkomponenten der Indacaterol-Clearance, CYP3A4 und P-Glykoprotein (P-gp) erhöht die systemische Wirkstoffkonzentration von Indacaterol um bis zum Zweifachen. Aufgrund der Sicherheitsdaten aus klinischen Studien mit Onbrez Breezhaler, in welchen bis zu einem Jahr lang Dosen bis zur doppelten empfohlenen therapeutischen Höchstdosis angewendet wurden, stellt die Größenordnung des Wirkstoffkonzentrationsanstiegs infolge von Arzneimittelinteraktionen kein Sicherheitsrisiko dar.

Es gibt keine Anzeichen dafür, dass Indacaterol Arzneimittelwechselwirkungen mit Begleitmedikationen verursacht. *In-vitro*-Untersuchungen deuten darauf hin, dass das Potenzial von Indacaterol als Verursacher metabolischer Wechselwirkungen mit Arzneimitteln bei den in der klinischen Praxis erzielten systemischen Wirkstoffspiegeln vernachlässigbar ist.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten für die Verwendung von Indacaterol bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien zur Reproduktionstoxizität lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen bei klinisch relevanter Exposition schließen (siehe Abschnitt 5.3). Wie andere β_2 -adrenerge Agonisten kann auch Indacaterol aufgrund der relaxierenden Wirkung auf die glatte Muskulatur des Uterus die Wehentätigkeit hemmen. Onbrez Breezhaler soll während der Schwangerschaft nur angewendet werden, falls der erwartete Nutzen das potentielle Risiko überwiegt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Indacaterol bzw. dessen Metabolite in die menschliche Milch ausgeschieden werden. Tierexperimentelle pharmakokinetische/toxikologische Studien haben gezeigt, dass Indacaterol bzw. dessen Metabolite in die Milch ausgeschieden werden (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Die Entscheidung, ob das Stillen abgebrochen oder die Behandlung mit Onbrez Breezhaler abgesetzt bzw. nicht durchgeführt werden soll, muss unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Therapie für die Mutter getroffen werden.

Fertilität

Bei Ratten wurde eine geringere Trächtigkeitsrate beobachtet. Dennoch wird es als unwahrscheinlich erachtet, dass Indacaterol die Reproduktionsfähigkeit und Fertilität beim Menschen bei Inhalation der empfohlenen Höchstdosis beeinflusst (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Onbrez Breezhaler hat keinen oder vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen in der empfohlenen Dosierung waren Nasopharyngitis (9,1%), Husten (6,8%), Infektionen der oberen Atemwege (6,2%) und Kopfschmerzen (4,8%). Diese waren überwiegend von leichter bis mittelschwerer Ausprägung und die Häufigkeit nahm nach Fortführen der Behandlung ab.

Das Profil unerwünschter Arzneimittelwirkungen von Onbrez Breezhaler in der empfohlenen Dosierung bei Patienten mit COPD zeigt klinisch nicht relevante systemische Auswirkungen in Form einer β_2 -adrenergen Stimulierung. Die mittleren Veränderungen der Herzfrequenz lagen bei weniger als einem Herzschlag pro Minute. Tachykardie trat selten und in ähnlicher Häufigkeit wie bei Placebo auf. Im Vergleich zu Placebo wurden keine relevanten Verlängerungen des QT_F-Intervalls festgestellt. Die Häufigkeit auffälliger QT_F-Intervalle [d. h. >450 ms (Männer) und >470 ms (Frauen)] und gemeldeter Hypokaliämien war ähnlich wie bei Anwendung von Placebo. Die durchschnittlichen maximalen Veränderungen des Blutzuckerspiegels waren bei Anwendung von Onbrez Breezhaler ähnlich wie bei Anwendung von Placebo.

Tabellarische Zusammenfassung unerwünschter Wirkungen

Das klinische Phase-III-Entwicklungsprogramm für Onbrez Breezhaler wurde an Patienten mit einer klinischen Diagnose mittelschwerer bis schwerer COPD durchgeführt. 2.154 Patienten wurden bis zu einem Jahr mit Dosen bis zum Zweifachen der empfohlenen Höchstdosis behandelt. Von diesen 2.154 Patienten erhielten 627 einmal täglich 150 Mikrogramm und 853 einmal täglich 300 Mikrogramm. Etwa 40% der Patienten hatten schwere COPD. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 63 Jahre, wobei 47% der Patienten mindestens 65 Jahre alt waren. Bei der Mehrzahl (89%) handelte es sich um Kaukasier.

In Tabelle 1 sind unerwünschte Wirkungen in der COPD-Sicherheitsdatenbank nach MedDRA-Systemorganklassen aufgeführt. Innerhalb jeder Systemorganklasse sind die unerwünschten Wirkungen nach Häufigkeiten gemäß der folgenden Konvention (CIOMS III) absteigend geordnet: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1 Unerwünschte Wirkungen

Unerwünschte Wirkungen	Häufigkeitskategorie
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Nasopharyngitis	Häufig
Infektionen der oberen Atemwege	Häufig
Sinusitis	Häufig

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Diabetes mellitus und Hyperglykämie	Häufig
-------------------------------------	--------

Erkrankungen des Nervensystems

Kopfschmerzen	Häufig
Parästhesie	Gelegentlich

Herzkrankungen

Ischämische Herzkrankung	Häufig
Vorhofflimmern	Gelegentlich

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Husten	Häufig
Pharyngolaryngealer Schmerz	Häufig
Rhinorrhö	Häufig
Atemwegsobstruktion	Häufig

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Muskelspasmus	Häufig
---------------	--------

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Peripheres Ödem	Häufig
Nicht kardial bedingte Schmerzen im Brustkorb	Gelegentlich

Das Sicherheitsprofil von Onbrez Breezhaler war bei Gabe der zweifachen empfohlenen Höchstdosis insgesamt vergleichbar mit dem bei Gabe der empfohlenen Dosen. Zusätzliche unerwünschte Wirkungen waren Tremor (häufig) und Anämie (gelegentlich).

Beschreibung ausgewählter unerwünschter Wirkungen

In klinischen Phase-III-Studien fiel dem medizinischen Fachpersonal bei den klinischen Untersuchungen auf, dass durchschnittlich 17–20% der Patienten einen sporadischen Husten entwickelten, der in der Regel innerhalb von 15 Sekunden nach der Inhalation auftrat und typischerweise 5 Sekunden anhielt (etwa 10 Sekunden bei Rauchern). Bei weiblichen Patienten und Rauchern wurde eine größere Häufigkeit als bei männlichen Patienten bzw. Ex-Rauchern beobachtet. Dieser Husten nach Inhalation wurde im Allgemeinen gut toleriert und führte bei keinem Patienten bei Anwendung der empfohlenen Dosen zu einem Abbruch der Studie (Husten ist ein Symptom der COPD und nur 6,8% aller Patienten berichteten Husten als unerwünschtes Ereignis). Es liegen keine Hinweise vor, dass der Husten nach Inhalation mit Bronchospasmus, Exazerbationen, Krankheitsverschlechterung oder einem Verlust der Wirksamkeit in Verbindung steht.

4.9 Überdosierung

Bei COPD-Patienten verursachten Einzeldosen, die das 10-Fache der empfohlenen therapeutischen Höchstdosis darstellten, einen mäßigen Anstieg der Pulsfrequenz, des systolischen Blutdrucks und des QT_c-Intervalls.

Eine Überdosierung Indacaterol führt möglicherweise zu verstärkten Effekten, wie sie für

beta₂-adrenerge Stimulatoren typisch sind, d.h. Tachykardie, Tremor, Palpitationen, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Benommenheit, ventrikuläre Arrhythmien, metabolische Azidose, Hypokaliämie und Hyperglykämie.

Eine unterstützende und symptomatische Behandlung ist angezeigt. In schweren Fällen sollte die Behandlung stationär erfolgen. Die Anwendung kardioselektiver Beta-Blocker kann in Erwägung gezogen werden, jedoch nur unter Aufsicht eines Arztes und mit äußerster Vorsicht, da die Anwendung von Beta-Blockern einen Bronchospasmus auslösen kann.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Lang wirksamer beta₂-adrenerger Agonist, ATC-Code: Noch nicht zugeordnet

Wirkmechanismus

Die pharmakologischen Auswirkungen von Beta₂-Adrenorezeptoragonisten lassen sich zumindest teilweise auf die Stimulierung der intrazellulären Adenylzyklase zurückführen, jenem Enzym, das die Umwandlung von Adenosintriphosphat (ATP) zu zyklischem 3',5'-Adenosinmonophosphat (zyklisches Monophosphat) katalysiert. Erhöhte Konzentrationen von zyklischem AMP bewirken eine Entspannung der glatten Bronchialmuskulatur. *In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass Indacaterol, ein lang wirksamer beta₂-adrenerger Agonist, auf Beta₂-Rezeptoren 24-mal stärker agonistisch wirkt als auf Beta₁-Rezeptoren und 20-mal stärker als auf Beta₃-Rezeptoren.

Inhaliertes Indacaterol wirkt in der Lunge lokal als Bronchodilatator. Indacaterol ist ein partieller Agonist am menschlichen beta₂-adrenergen Rezeptor mit einer Wirkstärke im nanomolaren Bereich. In isolierten menschlichen Bronchien hat Indacaterol eine schnell einsetzende Wirkung und eine lange Wirkdauer.

Obwohl Beta₂-Rezeptoren die überwiegenden adrenergen Rezeptoren in der glatten Muskulatur der Bronchien und Beta₁-Rezeptoren die überwiegenden adrenergen Rezeptoren im menschlichen Herzen sind, gibt es auch im Herzen beta₂-adrenerge Rezeptoren, die 10 % bis 50 % aller adrenergen Rezeptoren ausmachen. Die genaue Funktion der beta₂-adrenergen Rezeptoren im Herzen ist unbekannt, aber ihr Vorkommen deutet auf die Möglichkeit hin, dass auch hochselektive beta₂-adrenerge Agonisten kardiale Effekte haben können.

Pharmakodynamische Wirkungen

In einer ganzen Reihe von klinischen Studien zur Pharmakodynamik und Wirksamkeit zeigte Onbrez Breezhaler nach einmal täglicher Verabreichung einer Dosis von 150 bzw. 300 Mikrogramm konsistent eine signifikante Verbesserung der Lungenfunktion (Messung anhand des forcierten expiratorischen Volumens in einer Sekunde, FEV₁) über 24 Stunden. Die Wirkung setzte rasch innerhalb von 5 Minuten nach Inhalation ein, mit einer Erhöhung des FEV₁ gegenüber

dem Ausgangswert von 110 bis 160 ml, vergleichbar mit der Wirkung des schnell wirkenden Beta₂-Agonisten Salbutamol in einer Dosierung von 200 Mikrogramm, und statistisch signifikant schneller als Salmeterol/Fluticason 50/500 Mikrogramm. Der durchschnittliche Spitzenwert der Verbesserung des FEV₁ gegenüber dem Ausgangswert betrug 250 bis 330 ml im Steady State.

Die bronchodilatatorische Wirkung war unabhängig vom Zeitpunkt der Dosierung, morgens oder abends.

Es wurde gezeigt, dass Onbrez Breezhaler die Hyperinflation der Lunge reduziert. Dies führt im Vergleich zu Placebo zu einer erhöhten inspiratorischen Kapazität während körperlicher Betätigung und im Ruhezustand.

Auswirkungen auf die kardiale Elektrophysiologie

In einer doppelblinden, placebo- und aktiv (Moxifloxacin-)kontrollierten Studie über 2 Wochen mit 404 gesunden Probanden betrug die maximale mittlere (90 %-Konfidenzintervall) Verlängerung des QT_F-Intervalls nach mehrfacher Gabe von 150 Mikrogramm, 300 Mikrogramm bzw. 600 Mikrogramm 2,66 (0,55; 4,77), 2,98 (1,02; 4,93) bzw. 3,34 (0,86; 5,82) Millisekunden. Dies zeigt, dass im Zusammenhang mit der Verlängerung des QT-Intervalls bei den empfohlenen therapeutischen Dosen oder beim Zweifachen der empfohlenen Höchstdosis keine Bedenken betreffend eines Arrhythmie fördernden Potenzials bestehen. Im geprüften Dosisbereich gab es keine Anzeichen für einen Zusammenhang zwischen Konzentration und Delta-QT_c.

Wie in einer 26-wöchigen, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie an 605 Patienten mit COPD nachgewiesen, gab es keinen klinisch relevanten Unterschied bezüglich der Entwicklung von arrhythmogenen Ereignissen. Dies wurde bei Patienten, welche die empfohlene Onbrez Breezhaler-Dosierungen und solchen, die Placebo erhielten oder mit Tiotropium behandelt wurden, zu Studienbeginn und bis zu dreimal während des 26-wöchigen Behandlungszeitraums über 24 Stunden erhoben.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Das klinische Entwicklungsprogramm von Onbrez Breezhaler beinhaltete eine 12-Wochen-Studie, zwei 6-Monats-Studien (wovon eine Studie zur Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit auf ein Jahr ausgedehnt wurde) und eine 1-Jahres-Studie bei Patienten mit klinisch diagnostizierter COPD. In diesen Studien wurden die Lungenfunktion sowie gesundheitsbezogene Ergebnisse wie Dyspnoe, Exazerbationen und die gesundheitsbezogene Lebensqualität beurteilt.

Lungenfunktion

Nach einmal täglicher Verabreichung einer Dosis von 150 Mikrogramm bzw. 300 Mikrogramm bewirkte Onbrez Breezhaler eine klinisch bedeutsame Verbesserung der Lungenfunktion. Am primären Endpunkt (24-Stunden-Trough-FEV₁-Wert) nach 12 Wochen führte die Dosis von 150 Mikrogramm zu einem Anstieg von 130 bis 180 ml im Vergleich zu Placebo (p<0,001) und

60 ml im Vergleich zu Salmeterol 50 Mikrogramm zweimal täglich (p<0,001). Die Dosis von 300 Mikrogramm bewirkte einen Anstieg von 170 bis 180 ml im Vergleich zu Placebo (p<0,001) und 100 ml im Vergleich zu Formoterol 12 Mikrogramm zweimal täglich (p<0,001). Beide Dosierungen bewirkten einen Anstieg von 40 bis 50 ml gegenüber offen verabreichtem Tiotropium 18 Mikrogramm einmal täglich (150 Mikrogramm, p=0,004; 300 Mikrogramm, p=0,01). Die 24 Stunden anhaltende bronchodilatatorische Wirkung von Onbrez Breezhaler blieb von der ersten Gabe an über einen einjährigen Behandlungszeitraum ohne Anzeichen eines Wirksamkeitsverlusts (Tachyphylaxie) bestehen.

Symptomatische Vorteile

Beide Dosierungen bewirkten im Vergleich zu Placebo statistisch signifikante Verbesserungen der Symptome bei Dyspnoe und eine Verbesserung des Gesundheitszustandes (bei Beurteilung mit Hilfe des Transitional Dyspnoea Index [TDI] bzw. des St. George's Respiratory Questionnaire [SGRQ]). Die Größenordnung des Ansprechens war im Allgemeinen höher als mit aktiven Vergleichspräparaten (Tabelle 2). Zusätzlich benötigten mit Onbrez Breezhaler behandelte Patienten signifikant weniger Notfallmedikation, hatten mehr Tage, an denen im Vergleich zu Placebo keine Notfallmedikation erforderlich war, und einen signifikant erhöhten Prozentsatz von Tagen ohne Tagessymptome.

Eine zusammenfassende Analyse nach 6-monatiger Behandlung ergab, dass die COPD-Exazerbationsrate statistisch signifikant niedriger als bei Placebo ist. Der Vergleich zu Placebo zeigte für die Behandlung mit 150 Mikrogramm bzw. 300 Mikrogramm ein Verhältnis der Raten von 0,68 (95 % KI [0,47; 0,98]; p-Wert 0,036) bzw. 0,74 (95 % KI [0,56; 0,96]; p-Wert 0,026).

Für Personen afrikanischer Abstammung liegen begrenzte Behandlungserfahrungen vor.

Siehe Tabelle 2 auf Seite 4

Pädiatrische Population

Die Europäische Arzneimittelagentur hat für die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD) eine Freistellung von der Pflicht zur Vorlage von Studienergebnissen mit Onbrez Breezhaler bei allen pädiatrischen Bevölkerungsgruppen ausgesprochen (siehe Abschnitt 4.2 für mehr Informationen zur Anwendung bei Kindern).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Indacaterol ist ein chirales Molekül mit R-Konfiguration.

Pharmakokinetische Daten wurden in einer Reihe von klinischen Studien, an gesunden Probanden und COPD-Patienten gewonnen.

Absorption

Im Median dauerte es nach Anwendung einer Inhalationseinzelosis oder wiederholter Inhalationsdosen etwa 15 Minuten, bis Spitzenkonzentrationen von Indacaterol im Serum erreicht waren. Die systemische Exposition von Indacaterol nahm mit steigenden

Februar 2010 MS 02/10.2

Tabelle 2 Symptomlinderung nach 6-monatiger Behandlungsdauer

Behandlung Dosis (Mikrogramm)	Indacaterol 150 einmal täglich	Indacaterol 300 einmal täglich	Tiotropium 18 einmal täglich	Salmeterol 50 zweimal täglich	Formoterol 12 zweimal täglich	Placebo
Prozentsatz der Patienten, die einen MCID im TDI erreichten [†]	57 ^a 62 ^b	71 ^b 59 ^c	57 ^b	54 ^a	54 ^c	45 ^a 47 ^b 41 ^c
Prozentsatz der Patienten, die einen MCID im SGRQ erreichten [†]	53 ^a 58 ^b	53 ^b 55 ^c	47 ^b	49 ^a	51 ^c	38 ^a 46 ^b 40 ^c
Reduktion der Hübe/Tag mit Notfallmedikation gegenüber Ausgangswert	1,3 ^a 1,5 ^b	1,6 ^b	1,0 ^b	1,2 ^a	n/e	0,3 ^a 0,4 ^b
Prozentsatz der Tage ohne Anwendung einer Notfallmedikation	60 ^a 57 ^b	58 ^b	46 ^b	55 ^a	n/e	42 ^a 42 ^b

Studiendesign mit ^a: Indacaterol 150 Mikrogramm, Salmeterol und Placebo; ^b: Indacaterol 150 und 300 Mikrogramm, Tiotropium und Placebo; ^c: Indacaterol 300 Mikrogramm, Formoterol und Placebo

[†] MCID = geringster klinisch relevanter Unterschied (TDI-Veränderung ≥ 1 Punkt, SGRQ-Veränderung ≥ 4 Punkte)

n/e = nach 6 Monaten nicht beurteilt

der Dosis (150 Mikrogramm bis 600 Mikrogramm) proportional zur Dosis zu. Die absolute Bioverfügbarkeit von Indacaterol nach einer Inhalationsdosis betrug im Durchschnitt 43%. Die systemische Exposition ist das gemeinsame Resultat der Absorption über Lunge und Darm.

Bei wiederholter Verabreichung einmal täglich stiegen die Serumkonzentrationen von Indacaterol an. Das Fließgleichgewicht (Steady State) war innerhalb von 12 bis 14 Tagen erreicht. Das mittlere Akkumulationsverhältnis von Indacaterol, d. h. die AUC im Verlauf des 24-Stunden-Dosierungsintervalls an Tag 14 im Vergleich zu Tag 1, lag bei einmal täglich inhalierten Dosen von 150 Mikrogramm bis 600 Mikrogramm im Bereich von 2,9 bis 3,5.

Verteilung

Nach intravenöser Infusion betrug das Verteilungsvolumen von Indacaterol in der terminalen Eliminationsphase 2557 Liter, was für eine weitreichende Verteilung spricht. Die Bindung an humane Serum- und Plasmaproteine betrug *in vitro* 94,1–95,3% bzw. 95,1–96,2%.

Biotransformation

Nach oraler Anwendung von radioaktiv markiertem Indacaterol in einer ADME-Studie (Absorption, Distribution, Metabolismus, Exkretion) beim Menschen war im Serum hauptsächlich unverändertes Indacaterol nachweisbar. Dieses machte etwa ein Drittel der gesamten arzneimittelbedingten AUC über 24 Stunden aus. Der häufigste Metabolit im Serum war ein hydroxyliertes Derivat. Phenolische O-Glucuronide von Indacaterol und hydroxyliertes Indacaterol waren weitere häufige Metaboliten. Ein Diastereomer des hydroxylierten Derivats, ein N-Glucuronid von Indacaterol sowie C- und N-de-

alkylierte Produkte wurden zudem als weitere Metabolite identifiziert.

In-vitro-Untersuchungen ergaben, dass UGT1A1 die einzige UGT-Isoform ist, die Indacaterol zum phenolischen O-Glucuronid metabolisierte. Die oxidativen Metabolite wurden nach Inkubation mit rekombinarem CYP1A1, CYP2D6 und CYP3A4 nachgewiesen. CYP3A4 gilt als bedeutendstes Isoenzym bei der Hydroxylierung von Indacaterol. *In-vitro*-Studien haben darüber hinaus gezeigt, dass Indacaterol ein niederaffines Substrat für die Effluxpumpe P-gp ist.

Elimination

In klinischen Studien, in welchen Harn gesammelt wurde, war die Menge an unverändert über den Harn ausgeschiedenem Indacaterol generell niedriger als 2% der Dosis. Die renale Clearance von Indacaterol betrug durchschnittlich zwischen 0,46 und 1,20 l/h. In Anbetracht dessen, dass die Serum-Clearance von Indacaterol 23,3 l/h beträgt, spielt die renale Clearance bei der Elimination von systemisch verfügbarem Indacaterol offensichtlich eine untergeordnete Rolle (etwa 2 bis 5% der systemischen Clearance).

In einer ADME-Studie mit oral verabreichtem Indacaterol dominierte die Ausscheidung über die Fäzes gegenüber der Ausscheidung über den Harn. Indacaterol wurde über die menschlichen Fäzes überwiegend als unveränderte Ursprungssubstanz (54% der Dosis) und in geringerem Maß in Form von hydroxylierten Indacaterol-Metaboliten (23% der Dosis) ausgeschieden. Die Massenbilanz war mit einer Wiederfindung von $\geq 90\%$ der Dosis in den Exkrementen vollständig.

Die Serumkonzentrationen von Indacaterol verringerten sich in multiphasischer Weise

bei einer durchschnittlichen terminalen Halbwertszeit zwischen 45,5 und 126 Stunden. Die aus der Akkumulation von Indacaterol nach Mehrfachdosierung errechnete effektive Halbwertszeit betrug zwischen 40 und 52 Stunden. Dies steht im Einklang mit dem beobachteten Zeitraum bis zum Erreichen des Steady-State von etwa 12 bis 14 Tagen.

Spezielle Patientengruppen

Eine populationspharmakokinetische Analyse belegte, dass Alter (Erwachsene bis zu 88 Jahren), Geschlecht, Gewicht (32–168 kg) oder Rasse keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Indacaterol haben. Es ergaben sich keine Anzeichen eines Unterschieds zwischen ethnischen Subgruppen in dieser Population.

Bei Patienten mit leichter und mittelschwerer Leberfunktionsstörung waren die C_{max} - oder AUC-Werte von Indacaterol nicht maßgeblich verändert. Auch bezüglich der Proteinbindung ergaben sich keine Unterschiede zwischen Patienten mit leichter und mittelschwerer Leberfunktionsstörung und den gesunden Kontrollpersonen. Es wurden keine Studien bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion durchgeführt.

Aufgrund der sehr geringen Bedeutung der Ausscheidung über die Harnwege für die Gesamtelimination aus dem Körper wurde keine Studie bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Auswirkungen auf das Herz-Kreislauf-System, die auf die β_2 -agonistischen Eigenschaften von Indacaterol zurückzuführen sind, schlossen Tachykardie, Herzrhythmusstörungen und myokardiale Läsionen bei Hunden ein. Bei Nagetieren wurden leichte Reizungen der Nasenhöhle und des Larynx beobachtet. Alle diese Befunde traten bei Expositionen auf, die ausreichend über der zu erwartenden humantherapeutischen Exposition lagen.

Obwohl Indacaterol in einer Fertilitätsstudie mit Ratten keinen Einfluss auf die allgemeine Reproduktionsfähigkeit hatte, wurde in Ratten in einer Studie zur Prüfung der peri- und postnatalen Entwicklung bei einer Exposition, die 14-fach höher war als bei der Behandlung von Menschen mit Onbrez Breezhaler, eine geringere Zahl trächtiger F_1 -Nachkommen beobachtet. Indacaterol war in Ratten oder Kaninchen weder embryotoxisch noch teratogen.

Genotoxizitätsstudien ergaben keine Hinweise auf ein mutagenes oder klastogenes Potenzial. Die Karzinogenität wurde in einer Zweijahresstudie an Ratten und einer Sechsmontatsstudie an transgenen Mäusen geprüft. Die erhöhte Häufigkeit benigner ovarialer Leiomyome und fokaler Hyperplasie der glatten Ovarialmuskulatur bei Ratten deckte sich mit ähnlichen Befunden für andere β_2 -adrenerge Agonisten. Es gab keine Hinweise auf Karzinogenität bei Mäusen. Systemische Expositionen (AUC) im NOAEL-(no observed adverse effect level)-

Bereich waren bei Ratten und Mäusen in diesen Studien mindestens um das 7- bzw. 49-Fache höher als bei Menschen, die mit Onbrez Breezhaler in einer Dosierung von 300 Mikrogramm einmal täglich behandelt wurden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt
Lactose-Monohydrat

Kapselhülle
Gelatine

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

Onbrez Breezhaler-Kapseln müssen zum Schutz vor Feuchtigkeit immer im Blister aufbewahrt und dürfen erst unmittelbar vor Anwendung entnommen werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Der Onbrez Breezhaler ist ein Inhalationsgerät für Einzeldosen. Inhalatorgehäuse und Schutzkappe bestehen aus Acrylnitril-Butadien-Styrol und die Druckknöpfe bestehen aus Methylmethacrylat-Acrylnitril-Butadien-Styrol. Nadeln und Federn bestehen aus Edelstahl.

PA/Alu/PVC-Alu-Blisterpackungen, die 10 Hartkapseln enthalten, mit einem jeder Packung beige packten Inhalator aus Kunststoff.

Faltschachtel mit 10 Kapseln (1 Blisterstreifen mit 10 Kapseln) und einem Onbrez Breezhaler-Inhalator
Faltschachtel mit 30 Kapseln (3 Blisterstreifen mit 10 Kapseln) und einem Onbrez Breezhaler-Inhalator

Mehrfachpackung mit 2 Packungen (jede Packung enthält 30 Kapseln und 1 Inhalator)

Mehrfachpackung mit 3 Packungen (jede Packung enthält 30 Kapseln und 1 Inhalator)

Mehrfachpackung mit 30 Packungen (jede Packung enthält 10 Kapseln und 1 Inhalator)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Der Onbrez Breezhaler-Inhalator, der in jeder Packung enthalten ist, muss verwendet

werden. Entsorgen Sie jeden Inhalator nach 30-tägigem Gebrauch.

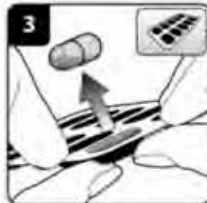
Anleitung zu Handhabung und Anwendung
Schutzkappe abziehen.



Inhalator öffnen:
Halten Sie das Basisteil des Inhalators fest und klappen Sie das Mundstück auf, um den Inhalator zu öffnen.



Kapsel vorbereiten:
Nehmen Sie unmittelbar vor der Anwendung mit trockenen Händen eine Kapsel aus dem Blister.



Kapsel einlegen:
Legen Sie die Kapsel in das Kapselfach.

Legen Sie nie die Kapsel direkt in das Mundstück.



Inhalator schließen:
Schließen Sie den Inhalator, bis Sie ein Klicken hören.



Kapsel durchstechen:

- Halten Sie den Inhalator senkrecht mit dem Mundstück nach oben.
- Drücken Sie beide Knöpfe an der Seite gleichzeitig fest zusammen, um die Kapsel zu durchstechen. **Drücken Sie die Knöpfe nur einmal.**
- Wenn die Kapsel durchstochen wird, sollten Sie ein Klicken hören.



Lassen Sie die seitlichen Knöpfe vollständig los.



Ausatmen:
Atmen Sie vollständig aus, bevor Sie das Mundstück in den Mund nehmen.

Blasen Sie auf keinen Fall in das Mundstück.



Arzneimittel inhalieren
Um das Arzneimittel tief in Ihre Atemwege einzusatmen:

- Halten Sie den Inhalator wie im Bild gezeigt. Die Knöpfe sollen nach links und rechts zeigen. Drücken Sie nicht auf die Knöpfe.
- Nehmen Sie das Mundstück in den Mund und schließen Sie die Lippen um das Mundstück

Februar 2010 MS 02/10.2

Onbrez® Breezhaler®
300 Mikrogramm

Novartis Pharma

- Atmen Sie rasch und gleichmäßig so tief wie möglich ein.



Hinweis:

Während Sie durch den Inhalator einatmen, dreht sich die Kapsel in der Kammer und Sie sollten ein schwirrendes Geräusch hören. Sie werden einen süßen Geschmack empfinden, während das Arzneimittel in die Lungen gelangt.

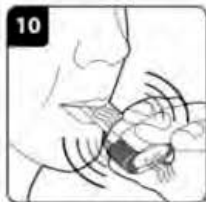
Weitere Hinweise

Es kann gelegentlich vorkommen, dass sehr kleine Kapselstücke den Filter passieren und in Ihren Mund gelangen. Sollte dies eintreten, können Sie diese Stücke unter Umständen auf Ihrer Zunge spüren. Diese Stücke sind nicht schädlich, wenn sie geschluckt oder inhaliert werden. Die Wahrscheinlichkeit, dass die Kapsel in Stücke zerfällt, ist höher, wenn sie mehr als einmal durchstochen wird (Schritt 9).

Wenn Sie kein schwirrendes Geräusch hören:

Die Kapsel ist möglicherweise im Kapseltisch eingeklemmt. Ist dies der Fall:

- Öffnen Sie den Inhalator und klopfen Sie leicht an das Basisteil des Inhalators, um die Kapsel vorsichtig zu lösen. Drücken Sie nicht auf die seitlichen Knöpfe.
- Inhalieren Sie das Arzneimittel nochmals durch Wiederholung der Schritte 8 und 9.



Atem anhalten

Nach Inhalation des Arzneimittels:

- Halten Sie Ihren Atem mindestens 5–10 Sekunden oder so lange an, wie dies bequem möglich ist, während Sie den Inhalator aus dem Mund nehmen.
- Atmen Sie anschließend aus.
- Öffnen Sie den Inhalator, um zu sehen, ob sich Pulverrückstände in der Kapsel befinden.

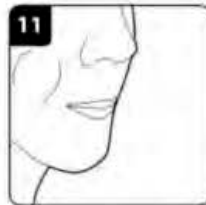
Wenn Pulverrückstände in der Kapsel verbleiben:

- Schließen Sie den Inhalator.
- Wiederholen Sie die Schritte 8, 9, 10 und 11.

Meistens kann die Kapsel mit ein bis zwei Inhalationen geleert werden.

Weitere Hinweise

Manche Patienten entwickeln gelegentlich nach der Inhalation des Arzneimittels ein kurzes Husten. Sollte dieser Husten auch bei Ihnen auftreten, brauchen Sie sich keine Sorgen zu machen. Sofern die Kapsel leer ist, haben Sie auf jeden Fall genügend Arzneimittel erhalten.



Nach Beendigung der Inhalation des Arzneimittels:

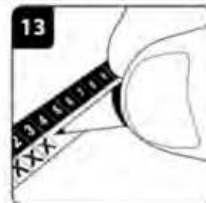
- Öffnen Sie das Mundstück wieder und kippen Sie den Inhalator, sodass die leere Kapsel aus dem Kapseltisch fällt. Entsorgen Sie die leere Kapsel in den Haushaltsabfall.
- Schließen Sie den Inhalator und bringen Sie die Schutzkappe wieder an.

Bewahren Sie die Kapseln nicht im Onbrez Breezhaler-Inhalator auf.



Die tägliche Anwendung auf dem Dosis-Kontrollstreifen ankreuzen:

Auf der Innenseite der Packung befindet sich ein Kontrollstreifen zur Erinnerung an die tägliche Anwendung. Kreuzen Sie das Kästchen für die heutige Anwendung an, wenn Ihnen das hilft, an die Inhalation der nächsten Dosis zu denken.



7. INHABER DER ZULASSUNG

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/09/593/006-010

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

30.11.2009

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2010

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. PACKUNGSGRÖSSEN

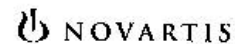
Packung mit 30 Kapseln und 1 Inhalator
NT

13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Novartis Pharma GmbH
93027 Nürnberg

Hausadresse:
Foonstraße 25
90429 Nürnberg
Telefon: (09 11) 273-0
Telefax: (09 11) 273-12 653
Internet/E-Mail: www.novartis.de

Info-Service:
Telefon: (0 18 02) 23 23 00 (5 Cent pro Anruf aus dem deutschen Festnetz)
Telefax: (09 11) 273-12 150



Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postrfach 11 01 71

10831 Berlin

012294-0567 – Onbrez Breezhaler 300 Mikrogramm – n

1.2 Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
"Arzneimittel"

Besuchsadresse:
Wegelystraße 8
10623 Berlin

Ansprechpartner/in:
Dr. Nina Mahnecke
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838216

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
festbetragsgruppen@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
NM/nr (Tranche 2010-04)

Datum:
12. April 2011

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

An die
Stellungnahmeberechtigten
nach § 35 Abs. 2 SGB V

Mündliche Sachverständigen-Anhörung gemäß § 35 Abs. 1b S. 7 SGB V zur Änderung von Festbetragsgruppen

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss „Arzneimittel“ hat in seiner Sitzung am 12. April 2011 beschlossen, zu der Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IX bezüglich der folgenden Festbetragsgruppe der Stufe 2

- Beta2-sympathomimetische Antiasthmatica, Gruppe 8
(Eingruppierung des Wirkstoffs Indacaterol)

die nach § 35 Abs. 1b S. 7 SGB V vorgesehene mündliche Anhörung durchzuführen.

Danach sind vor einer Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Festbetragsgruppenbildung die Sachverständigen nach § 35 Abs. 2 SGB V, d. h. die Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie der Arzneimittelhersteller und der Berufsvertretungen der Apotheker, auch mündlich anzuhören.

Die Anhörung findet statt

**am 10. Mai 2011
von 11:00 bis 11:30 Uhr
im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses
Wegelystraße 8
10623 Berlin**

Zu dieser Anhörung laden wir Sie hiermit ein. An der Anhörung können max. 2 Sachverständige der nach § 35 Abs. 2 SGB V Anhörungsberechtigten teilnehmen. Bitte geben Sie auf der beigefügten **Teilnahmeerklärung bis zum 29. April 2011** per Fax oder per Post an, welche Sachverständigen an der Anhörung teilnehmen werden. Eine nicht oder verspätet

abgegebene Teilnahmeerklärung verpflichtet den Unterausschuss „Arzneimittel“ nicht zur Anhörung.

In der Anhörung am 10. Mai 2011 haben Sie die Gelegenheit, zu medizinischen und pharmakologischen Gesichtspunkten mündlich Stellung zu nehmen, die aus Ihrer Sicht für die Feststellung einer therapeutischen Verbesserung zu Ihrem o. g. einzugruppierenden **patentgeschützten Wirkstoff** gemäß § 35 Abs. 1b SGB V relevant sind. Die Ermittlung der Vergleichsgröße ist nicht Gegenstand der mündlichen Anhörung.

Dieses mündliche Statement ersetzt nicht die nach § 35 Abs. 2 SGB V abzugebende Stellungnahme. Sie können deswegen auch davon ausgehen, dass die im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens nach § 35 Abs. 2 SGB V eingereichten Stellungnahmen den Mitgliedern des Unterausschusses „Arzneimittel“ bereits bekannt sind und bei der Entscheidung berücksichtigt werden. Sie sollten daher die mündliche Anhörung nutzen, in erster Linie zu solchen Gesichtspunkten der Festbetragsgruppenbildung vorzutragen, z. B. neueren wissenschaftlichen Erkenntnissen, die sich zeitlich nach Abschluss des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens (Stellungnahmefrist 27. August 2010) ergeben haben.

Wir möchten Sie bitten, uns im Vorfeld der Anhörung eine schriftliche Zusammenfassung Ihres Statements zur Verfügung zu stellen. Dies kann sowohl per E-Mail (festbetragsgruppen@g-ba.de) als auch per Fax (030 275838205) geschehen. Bitte richten Sie Ihr Statement an die Abteilung Arzneimittel, zu Händen Frau Dr. Mahnecke.

Eine Wegbeschreibung zum Gemeinsamen Bundesausschuss ist als Anlage beigelegt.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen



i. A. Dr. Nina Mahnecke
Referentin

Rückantwort bis spätestens 29. April 2011

(Eine nicht oder verspätet abgegebene Teilnahmeerklärung verpflichtet den Unterausschuss nicht zur Anhörung.)

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 05 06, 10596 Berlin

Teilnahmeerklärung

Ihr Ansprechpartner:

Dr. Nina Mahnecke

Telefon: 030 275 838 216

Telefax: 030 275 838 205

E-Mail: festbetragsgruppen@g-ba.de

Datum: 12. April 2011

Mündliche Anhörung gemäß § 35 Abs. 1b S. 7 SGB V zur Änderung von Festbetragsgruppen, hier:

- Beta2-sympathomimetische Antiasthmatica, Gruppe 8 (Eingruppierung des Wirkstoffs Indacaterol)

am 10. Mai 2011 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss.

Als Sachverständige zur Teilnahme an der mündlichen Anhörung benennen wir:

Name in Blockschrift

Institution

Name in Blockschrift

Institution

Unterschrift

Name in Blockschrift

Institution/Stempel



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Mündliche Sachverständigenanhörung

nach § 35 Abs. 1b S. 7 SGB V zur Änderung
von Festbetragsgruppen der Stufe 2

**hier: Beta2-sympathomimetische
Antiasthmatika, Gruppe 8**

(Eingruppierung des Wirkstoffes Indacaterol)

Sitzung im Hause
des Gemeinsamen Bundesausschusses
in Berlin
am 10. Mai 2011
von 10.55 Uhr bis 11.40 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novartis Pharma GmbH**, Nürnberg:

Sachverständige: a) Herr Dr. Stefan Sauer
b) Herr Felix Krippner

Beginn der Anhörung zu TOP 5.1: 10.55 Uhr

(Herr Dr. Stefan Sauer und Herr Felix Krippner betreten den Raum)

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Sauer und Herr Krippner, ich begrüße Sie herzlich zu unserem gemeinsamen Termin, der mündlichen Anhörung.

Es geht um die Eingruppierung des Wirkstoffes Indacaterol in eine Festbetragsgruppe der beta2-sympathomimetischen Antiasthmatica, Gruppe 8.

Sie haben dazu schriftlich Stellung genommen und haben auch jetzt noch einmal Unterlagen eingebracht. Ich gehe davon aus, dass die Unterlagen der Unterstützung Ihres mündlichen Vortrages dienen.

Ich gebe Ihnen das Wort.

Herr Dr. Sauer (Novartis Pharma):

Meine Damen und Herren! Herr Hess! Zunächst möchten wir uns kurz vorstellen: Mein Name ist Stefan Sauer, von der Ausbildung her bin ich Biologe und leite bei Novartis die Abteilung Health Care Management.

Herr Krippner (Novartis Pharma):

Mein Name ist Felix Krippner. Ich bin von der Ausbildung her Pharmazeut. Ich bin Projektleiter für klinische Entwicklung im Bereich Atemwege. Ich habe von Beginn der Phase III Onbrez betreut und wurde deshalb ausgewählt, Ihnen hier die Daten zu präsentieren.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank.

Herr Dr. Sauer (Novartis Pharma):

Wir würden gerne so verfahren, dass ich kurz einleite und Herr Krippner dann den klinischen Teil darstellt. Danach möchte ich noch wenige Worte zur Pharmakologie sagen und noch einmal alles zusammenfassen.

Sehr geehrte Damen! Sehr geehrte Herren! Vielen Dank dafür, dass wir hier die Möglichkeit zur mündlichen Stellungnahme erhalten. Wir werden vor allem aufgrund von Daten aus zwei Studien im Vergleich zu Salmeterol, zu denen wir seit Abgabe unserer schriftlichen Stellungnahme die Vollpublikationen nachgereicht haben, aufzeigen, dass Indacaterol einen therapierelevanten höheren Nutzen hat. Dabei halten wir uns streng an die Vorgaben des § 35 und an die Methoden des IQWiG. Die wesentlichen Ergebnisse sind:

Erstens. Bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität war der Anteil der Patienten, die eine klinisch relevante Verbesserung erreichten, unter Indacaterol signifikant größer als unter Salmeterol.

Zweitens. Gleiches gilt auch für den patientenrelevanten Endpunkt Atemnot.

Und schließlich drittens: Patienten unter Indacaterol-Behandlung benötigen signifikant weniger Notfall-, sprich Bedarfsmedikation und konnten an signifikant mehr Tagen ihren gewohnten Tätigkeiten nachgehen als unter Salmeterol-Behandlung.

Herr Krippner wird Ihnen die Daten im Detail vorstellen. Vorab von meiner Seite noch ein Wort zur Methodik des IQWiG: Wie eben gesagt, beziehen wir uns bei der Darstellung des klinisch relevanten Zusatznutzens von Indacaterol auch auf Responderanalysen. Dass diese ein geeignetes Mittel sind, wird vom IQWiG bestätigt. Sie werden auch bei der Nutzenbewertung nach § 139a für ein anderes Arzneimittel zur Behandlung der COPD – sehen Sie hierzu bitte den Berichtsplan zur Bewertung von Tiotropiumbromid – angewendet.

In der dritten Version des allgemeinen Methodenpapiers des IQWiG heißt es – lassen Sie mich das zitieren –:

Eine weitere Möglichkeit liegt darin, ein Relevanzkriterium individuell zu formulieren, zum Beispiel im Sinne einer Responderdefinition.

Dies wird dann im Entwurf zum vierten Methodenpapier aufgegriffen und konkretisiert – auch hier das Zitat –:

Bei der Betrachtung von Responderanalysen ist es erforderlich, dass bei diesen Analysen ein validiertes bzw. etabliertes Responsekriterium angewendet wurde (im Sinne einer individuellen Minimal Important Difference [MID]). Liegt bei einer solchen Auswertung ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Anteile an Respondern zwischen den Gruppen vor, wird dies als Nachweis eines relevanten Effekts angesehen, da die Responderdefinition bereits eine Schwelle der Relevanz (nämlich die MID) beinhaltet.

Herr Krippner (Novartis Pharma):

Im Folgenden möchte ich Ihnen anhand der klinischen Daten darlegen, dass Indacaterol mehr ist als nur eine retardierte Form von Formoterol und Salmeterol und Patienten mit COPD deutliche Vorteile bringt. Im Wesentlichen möchte ich dabei auf zwei Studien eingehen, die Indacaterol mit Salmeterol vergleichen. Beide Studien wurden in diesem Jahr publiziert. Deswegen konnten die Daten auch nicht vollständig in unsere schriftliche Stellungnahme aus dem letzten Jahr einfließen. Es haben einfach noch die Vollpublikationen gefehlt. Besonders freue ich mich, dass Deutsche bei diesen beiden Publikationen Erstauroren sind. Das zeigt deutlich, wie sich

auch Deutschland an der Entwicklung von Indacaterol beteiligt hat.

In meinen Ausführungen werde ich nicht auf den Vergleich von Indacaterol gegenüber Formoterol eingehen. Die Daten hierzu waren bereits vollständig in unserer schriftlichen Stellungnahme vom letzten Jahr enthalten. Eine Vollpublikation von Dahl et al. lag zu diesem Zeitpunkt bereits vor.

Nur ein Wort zu den Ergebnissen: Für Indacaterol hat man statistisch signifikante Vorteile gegenüber zweimal täglich gegebenem Formoterol gesehen, nämlich in der Lungenfunktion 100 Milliliter hinsichtlich des Parameters FEV₁. Wir haben eine sehr gute Responderrate von Indacaterol hinsichtlich des Parameters Atemnot. Ebenfalls konnten Indacaterol-Patienten deutlich häufiger auf die Anwendung ihres Notfallsprays verzichten als Formoterol-Patienten.

Auf zwei weitere Publikationen werde ich im Folgenden ebenfalls nicht eingehen: Die eine ist von Worth et al. und die andere von Jones et al. Beide Analysen enthalten auch Daten von Tiotropium, das gerade nicht Gegenstand der aktuellen Diskussion ist. Die relevanten Originaldaten liegen Ihnen aber entweder in der schriftlichen Stellungnahme oder jetzt über die mündliche Stellungnahme vor.

Wie Herr Sauer schon angesprochen hat, ziehen wir in der Darstellung der Ergebnisse auch Responderanalysen heran bzw. aus diesen Responderanalysen resultierende Odds Ratios, also Quotenverhältnisse. Die Responderraten beschreiben, wie viele Patienten die klinisch relevante Schwelle für den jeweiligen Parameter überspringen konnten. Wenn man die Responderraten ins Verhältnis setzt, ergibt sich eine Odds Ratio. Eine Odds Ratio von 1 beispielsweise bedeutet, dass in beiden Vergleichsgruppen die Wahrscheinlichkeit gleich groß ist, einen klinisch relevanten Effekt zu erzielen. Eine Odds Ratio von 2 beim Vergleich von Indacaterol zu Salmeterol bedeutet, dass Indacaterol-Patienten eine doppelt so hohe Chance haben, einen klinisch relevanten Effekt zu erzielen wie Salmeterol-Patienten.

Ich werde bei meinen Ausführungen zu den klinischen Studien auch nicht ganz detailliert auf die klinischen Daten eingehen, also zum Beispiel p-Werte und Signifikanzintervalle. Diese Daten haben Sie alle im Handout vorliegen. Ebenfalls müssen Sie mir nachsehen, wenn ich die eine oder andere Abkürzung gerade hinsichtlich Fragebögen oder Parametern verwende. Hierzu befindet sich ebenfalls in Ihrem Handout ein Glossar, mithilfe dessen Sie sich im Zweifel noch einmal vergewissern können, welcher Parameter gerade angesprochen wurde.

Damit möchte ich mit der ersten Studie, publiziert von Kornmann et al. im Februar dieses Jahres, starten. Es handelt sich um die Studie mit der Abkürzung B2336. Es war eine doppelblinde, randomisierte Studie mit 1 000 Patienten, in der Indacaterol 150 Mikrogramm einmal täglich gegeben mit Salmeterol 50 Mikrogramm zweimal täglich gegeben und Placebo verglichen wurde. Die Studie ist ein halbes Jahr, 26 Wochen, gelaufen. Folgende Parameter wurden untersucht:

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit dem Saint George's Respiratory Questionnaire, abgekürzt SGRQ, gemessen.

Es wurde die Lungenfunktion anhand des trough-FEV₁ überprüft. FEV₁ steht für das forcierte Volumen, das der Patient innerhalb einer Sekunde ausatmen kann. „Trough“ steht in dem Fall für den Talwert, also den Wert am Ende des Dosierintervalls.

Es wurde die Dyspnoe bzw. Atemnot mithilfe des Baseline bzw. Transitional Dyspnoe Index untersucht. Es gab auch einen Fragebogen, in dem die Atemnot genau beleuchtet wurde.

Abschließend wurde der Gebrauch von Notfallmedikation untersucht. Die Patienten durften während der gesamten Studie als Notfallmedikament Salbutamol zur kurzfristigen Symptomlinderung einsetzen.

Der erwähnte Fragebogen, das Saint George's Respiratory Questionnaire, ist im Moment der wohl am häufigsten eingesetzte Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in Atemwegsstudien insbesondere bei COPD-Patienten. In 74 Fragen wird abgefragt, inwieweit die Patienten beim Atmen Beschwerden hatten, wie diese Atembeschwerden Einfluss auf ihre täglichen Aktivitäten hatten bzw. inwieweit sie körperlich belastbar sind. Dabei geht es zum Beispiel darum, inwieweit die Patienten sich morgens selber waschen und anziehen können bzw. inwieweit sie Treppen steigen können, was ja ein ganz klassisches Problem bei COPD-Patienten ist, oder ob sie vielleicht sogar noch in gewisser Weise Sport treiben können. Ebenfalls wird abgefragt, welche einschränkenden Auswirkungen die Krankheit hinsichtlich sozialer Kontakte und Interaktionen auf COPD-Patienten hat. Ebenso werden psychologische Aspekte behandelt. Als klinisch relevante Schwelle im Vergleich zu Placebos ist bei diesem Parameter die 4-Punkte-Grenze angegeben.

Gemäß der Studie bieten beide Substanzen statistisch signifikante Vorteile gegenüber Placebo. Allerdings sehen wir auch, dass Indacaterol im Vergleich zu zweimal täglich gegebenem Salmeterol durch die Studie hinweg numerische Vorteile hat. In der Woche 12 – dieser Zeitpunkt war als zentraler sekundärer Parameter in der Studie definiert –

ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen Indacaterol und Salmeterol. Er betrug 2,1 Punkte. Das bedeutet, dass die Patienten nicht in vier Fragen eine Verbesserung anzeigen konnten, aber dass sie zum Beispiel wieder mehr Treppen steigen konnten oder sich morgens wieder selber waschen konnten.

Wenn wir diese Effekte in die schon beschriebenen Responderanalysen übertragen, können wir genau sehen, wie viele Patienten über diese klinisch relevante Schwelle springen konnten. Auch hier sehen wir deutliche Vorteile von Indacaterol gegenüber Salmeterol. Wiederum in der Woche 12 sehen wir eine statistisch signifikante Odds Ratio von 1,59. Übersetzt bedeutet das, dass Patienten unter Indacaterol-Behandlung eine 59-prozentig größere Chance als Salmeterol-Patienten hatten, einen klinisch relevanten Effekt zu erreichen.

Primärer Endpunkt in der Studie waren die Beurteilung der Lungenfunktion anhand des trough-FEV₁, also, wie schon beschrieben, das forcierte Volumen, das der Patient in einer Sekunde maximal ausatmen kann, sowie der Through-Wert, also der Tal-Spiegel. Das heißt, die Lungenfunktion der Patienten ist morgens, bevor sie die Studienmedikation erhalten haben, im Zentrum gemessen worden. Der entsprechende Wert ergibt sich somit 24 Stunden nach der Indacaterol-Gabe bzw. 12 Stunden nach der Salmeterol-Gabe. Gerade dieser Parameter am Morgen ist insofern von Relevanz, als morgens die Patienten besonders unter ihren Symptomen leiden. Sie haben Schwierigkeiten, aufzustehen, sich selber zu aktivieren, in den Tag zu starten.

Aus diesem trough-FEV₁-Wert ergeben sich wiederum deutliche Vorteile von Indacaterol gegenüber Salmeterol. Im Vergleich zu Placebo konnte Indacaterol bereits nach der ersten Inhalation die klinisch relevante Schwelle von 120 Millilitern überspringen. Dieser Wert stieg dann in der Studie an. In der Woche 12 waren es 170 Milliliter im Vergleich zu Placebo, in der Woche 26 180 Milliliter. Salmeterol hatte demgegenüber deutlich mehr Probleme, diese klinisch relevante Schwelle im Vergleich zu Placebo zu erreichen. Nur am Tag 2 wurde ein Wert von 120 Millilitern festgestellt, in den Wochen 12 und 26 war die klinisch relevante Schwelle mit Salmeterol nicht zu erreichen. Zu beiden Zeitpunkten lag der Wert bei 110 Millilitern. Im Vergleich der Wochen 12 und 26 hatte Indacaterol statistisch signifikante Vorteile von 60 bzw. 70 Millilitern. Wenn man sich vor Augen führt, dass ein COPD-Patient im Schnitt pro Jahr ganz normal 30 bis 50 Milliliter Lungenvolumen verliert, entspricht ein Unterschied von 60 bis 70 Millilitern anderthalb Jahren Lungenfunktion, die wir den Patienten mit Indacaterol zurückgeben können.

Die Erfassung der Atembeschwerden in der Studie ist nicht nur über den FEV₁ erfolgt, also die direkte Lungenfunktionsmessung, sondern auch über den schon angesprochenen Dyspnoe-Index, einmal als Baseline Dyspnoe Index, BDI, am Anfang der Studie, und dann über den Transitional Dyspnoe Index, TDI, während der Studie. Auch hier sehen wir durch die Studie hindurch deutliche Vorteile von Indacaterol gegenüber Salmeterol. In Woche 4 und Woche 12 waren diese Unterschiede statistisch signifikant. Entsprechend ist es nur folgerichtig, dass Salmeterol hinsichtlich der Odds Ratios bzw. der Responderraten im Vergleich zu Placebo nur gegen Ende der Studie überhaupt einen statistisch signifikanten Unterschied bei den Responderraten versus Placebo erreichen konnte, Indacaterol dagegen ab der ersten Messung in Woche 4 statistisch signifikante Vorteile gegenüber Placebo gezeigt hat.

Wenn wir über Atemnot sprechen, müssen wir eigentlich auch direkt über die Notfallmedikation sprechen. Für Atemnotsituationen haben COPD-Patienten ja ein Notfallspray. COPD-Patienten wenden das zum Teil allerdings nicht nur an, wenn sie akute Atemnot verspüren, sondern sie sind auch ein Stück weit trainiert: Sie sehen eine Treppe und wissen, sie werden, wenn sie die Treppe hochsteigen, Atemnot entwickeln, und nehmen im Vorfeld schon das Notfallspray. Umso interessanter ist es dann, dass es in der Indacaterol-Gruppe deutlich weniger Anwendungen von Bedarfs- bzw. Notfallmedikation mit Salbutamol gab. Patienten in der Indacaterol-Gruppe hatten an 5 Prozent mehr Tagen keinen Bedarf an zusätzlicher Notfallmedikation. Das heißt, sie hatten mit ihrer morgens eingenommen Dosis Indacaterol den ganzen Tag über keinen zusätzlichen Bedarf an Notfallmedikation. Dieser Unterschied im Vergleich zu Salmeterol war statistisch signifikant. Umso beachtlicher ist es, dass die Patienten unter Indacaterol, obwohl sie seltener zur Notfallmedikation griffen, fähig waren, an mehr Tagen, und zwar an 4,3 Prozent mehr Tagen, ihren gewohnten Tätigkeiten nachzugehen. Das zeigt, die Patienten haben ein sehr großes Vertrauen in ihre Therapie. Gleich morgens nach dem Aufstehen hat Indacaterol einen guten Effekt auf sie, und der bleibt über den ganzen Tag erhalten. Gerade auch dieses Mehr an Bedarfsmedikation muss man im Hinterkopf behalten, wenn man sich die Daten aus dem Dyspnoe-Index anschaut. Denn gerade die Atemnot, die mit dem Dyspnoe-Index erfasst wird, wird ja durch eine zusätzliche Dosis Salbutamol im Zuge der Notfallmedikation gemindert.

Zusammenfassend kann man aus dieser Studie festhalten, dass es hinsichtlich der Lungenfunktion schwer ist, mit Salmeterol die klinisch relevante Schwelle zu überspringen, während mit Indacaterol spielend diese Schwelle von 120 Millilitern übersprungen wird. Damit weist Indacaterol statistisch

signifikante Vorteile gegenüber Salmeterol auf. Hinsichtlich der Lebensqualität haben Patienten unter Indacaterol-Behandlung eine um annähernd 60 Prozent größere Chance, einen klinisch relevanten Effekt zu erzielen, und die Patienten unter Indacaterol konnten an mehr Tagen ihren gewohnten Tätigkeiten nachgehen, obwohl sie seltener das Notfallmedikament anwenden mussten.

Die zweite Studie, die ich heute anbringen möchte, ist von Frau Dr. Korn im März dieses Jahres publiziert worden: Studie B2349. Es handelt sich wieder um eine doppelblinde, randomisierte Studie mit 1 123 Patienten, bei der ebenfalls die Unterschiede zwischen Indacaterol einmal täglich gegeben und Salmeterol zweimal täglich gegeben beleuchtet wurden. Sie lief dieses Mal allerdings nur über 12 Wochen.

Die untersuchten Parameter sind denen aus der vorangegangenen Studie ähnlich. Es wurde erneut Dyspnoe mit dem Baseline bzw. Transitional Dyspnoe Index untersucht. Es wurde erneut die Lungenfunktion mit dem FEV₁ und der Gebrauch des Notfallmedikaments Salbutamol beleuchtet.

Ebenfalls Bestandteil dieser Studie war eine vordefinierte Subgruppenanalyse hinsichtlich der Parameter Alter, Geschlecht, Raucherstatus, COPD-Schweregrad, Gebrauch von inhalativen Kortikosteroiden und Reversibilität. Bei Letzterem geht es darum, wie gut die Patienten auf das kurzwirksame beta2-Sympathikum Salbutamol ansprechen.

Bei der Dyspnoe, gemessen am Transitional Dyspnoe Index, sehen wir einen statistisch signifikanten Vorteil von Indacaterol gegenüber Salmeterol in Woche 12, also gegen Ende der Studie. Im Gesamtscore war es ein Unterschied von 0,63 Einheiten. Übertragen in die Responderanalyse sehen wir Vorteile von Indacaterol gegenüber Salmeterol: Die Odds Ratio ergibt einen Wert von 1,41. Übersetzt bedeutet das: Patienten in der Indacaterol-Gruppe hatten gegenüber Patienten in der Salmeterol-Gruppe eine um 41 Prozent größere Chance, einen klinisch relevanten Effekt zu erreichen.

Primärer Zielparameter war auch in dieser Studie die Lungenfunktion, hier allerdings nicht gemessen als trough-FEV₁ am Morgen vor der Inhalation der Medikation am Studienzentrum, sondern gemessen als Area under the Curve während der ersten 12 Stunden. Area under the Curve heißt, es wurde über den ganzen Tag hinweg die Lungenfunktion der Patienten aufgezeichnet und entsprechend ausgewertet. In diesem primären Zielparameter FEV₁ sehen wir im Durchschnitt über die ersten 12 Stunden einen statistisch signifikanten Effekt von 57 Millilitern mehr in der Indacaterol-Gruppe als in der Salmeterol-Gruppe. Auch der trough-FEV₁ wurde hier beleuchtet und zeigt hier in hundertprozent-

iger Übereinstimmung mit der vorangegangenen Kornmann-Studie einen Effekt von 60 Millilitern.

Das gibt ein sehr schönes Bild von dem Effekt von Indacaterol im Vergleich zu Salmeterol. Wir sehen während der ersten 12 Stunden einen Effekt von ungefähr 60 Millilitern, und selbst am Ende des Dosierintervalls nach 24 Stunden hat Indacaterol immer noch einen Effekt von 60 Millilitern zusätzlich zu dem von Salmeterol, obwohl Salmeterol zwischendurch abends nach zwölf Stunden noch einmal gegeben wurde. Diese Ergebnisse sind auch konsistent durch die Subgruppen festzustellen, auch wenn die Größe des Ausschlags ein bisschen variiert. Allerdings sehen wir in allen Subgruppen statistisch signifikante Vorteile von Indacaterol gegenüber Salmeterol.

Dementsprechend ist es auch nicht überraschend, dass wir bei der Notfallmedikation Ergebnisse sehen, die sich weitgehend mit denen von Kornmann decken: Patienten haben unter Indacaterol im Schnitt 0,18 weniger Hübe an Notfallmedikation pro Tag als Salmeterol-Patienten und an 4,4 Prozent weniger Tagen Bedarf an Notfallmedikation als Salmeterol-Patienten. Beides ist statistisch signifikant.

Damit kann man aus der Studie von Frau Dr. Korn schließen, dass Indacaterol nicht nur am Ende des Dossierintervalls von 24 Stunden wirksame Vorteile hat, sondern auch während der ersten 12 Stunden. Es ist auch statistisch signifikant, dass Patienten unter Indacaterol eine um 40 Prozent höhere Chance haben, eine klinisch relevante Verbesserung der Atemnot zu erreichen als Salmeterol-Patienten, obwohl Indacaterol-Patienten auch in dieser Studie statistisch signifikant seltener Salbutamol anwenden mussten.

Im Überblick über diese beiden dargestellten Studien und die eingereichte schriftliche Stellungnahme sind wir überzeugt, dass Indacaterol nicht nur einen Vorteil durch die Einmalgabe hat, sondern auch eine therapierelevante Verbesserung für die Patienten gegenüber 12-Stunden-LABAs bietet.

Damit übergebe ich wieder an Herrn Sauer.

Herr Dr. Sauer (Novartis Pharma):

Meine Damen und Herren, die von Herrn Krippner aufgezeigten klinischen Vorteile von Indacaterol im Vergleich zu Formoterol und Salmeterol resultieren aus den pharmakologischen Eigenschaften von Indacaterol. Deswegen an dieser Stelle ein Wort dazu. In Ihrer Verfahrensordnung steht ja auch:

Für die Vergleichbarkeit von Wirkstoffen unter pharmakologischen Gesichtspunkten sind die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik wesentlich.

Indacaterol hat eine Wirkdauer von 24 Stunden bei einer Halbwertszeit von bis zu 52 Stunden, während Formoterol eine Wirkdauer von 12 Stunden bei einer Halbwertszeit von bis zu 5 Stunden besitzt, was eine zweimal tägliche Gabe von Formoterol notwendig macht, während Indacaterol einmal täglich inhaliert werden muss. Der Gemeinsame Bundesausschuss hat die zwölfstündige Wirkdauer von Formoterol im zentralen Dokument zur Festbetragsgruppenbildung von Formoterol und Salmeterol auch bestätigt. Dort heißt es bei der Bewertung der Arbeit von Van Noord: Formoterol zeigt eine Wirkdauer von circa zwölf Stunden.

Auch in der nationalen Versorgungsleitlinie COPD, die ja unter wesentlicher Beteiligung der KBV entstanden ist, findet man die 12-Stunden-Wirkdauer von Formoterol und auch Salmeterol. Das steht im Übrigen auch völlig im Einklang mit der internationalen GOLD-Leitlinie, die aber Indacaterol wiederum eine 24-Stunden-Wirkdauer attestiert.

Was bedeutet das für den Patienten? In dem Ihnen vorliegenden Handout finden Sie eine Abbildung, die den Durchmesser der Atemwege im Zeitverlauf zeigt. Im Gegensatz zu den zweimal täglich anzuwendenden LABA, die gegen Ende der 12-Stunden-Dosisfrequenz – bei morgendlicher Anwendung ist das am späten Nachmittag oder frühen Abend – einen Wirksamkeitsverlust zeigen, wodurch beim Patienten Atemnot und andere Symptome auftreten, bietet Indacaterol einen bronchodilatatorischen Effekt über 24 Stunden. Aufgrund dieser Daten wurde Indacaterol auch nach der Klassifikation von Fricke und Klaus mit B, also eine Verbesserung aufgrund pharmakokinetischer oder pharmakodynamischer Eigenschaften, bewertet, und eben nicht mit C, was für ein Analogpräparat mit keinem oder nur marginalem Unterschied zu bereits eingeführten Präparaten stünde.

Professor Schwabe, AkdÄ-Mitglied, hat dies zusammenfassend in einer Präsentation dargestellt und auch auf der AkdÄ-Homepage publiziert. Das hat im Übrigen wiederum dazu geführt, dass Indacaterol nicht in die Me-too-Liste der Vereinbarung nach § 84 SGB V im Vertragsgebiet Nordrhein aufgenommen wurde.

Meine Damen und Herren, wir hoffen, überzeugend dargelegt zu haben, dass aufgrund der Daten Indacaterol eben gerade nicht in die Festbetragsgruppe zu inkludieren ist.

An dieser Stelle allerdings noch ganz wenige Worte dazu, wie bisher die Vergleichsgröße berechnet wurde: Wir halten die gewählte Vergleichsgröße vor dem Hintergrund der Verordnungsanteile für nicht adäquat. Unsere eigenen Daten zeigen ganz klar, dass der Anteil der 150-Mikrogramm-Dosierung deutlich über dem der 300-Mikrogramm-Dosierung

liegt. Als zusätzlichen Beleg haben wir Ihnen auch noch die Daten des Anbieters Insight Health beigelegt, welche die GKV-Verordnungen von 2009 und 2010 aufzeigen. Die 150-Mikrogramm-Dosierung macht 96 Prozent aller Verordnungen aus. Diesen Verordnungssplit werden Sie sicherlich auch in Ihren Daten nach § 84 Abs. 5 wiederfinden, sodass ein Verordnungssplit von 50 zu 50, wie er bisher der Berechnung zugrunde lag, nicht korrekt ist. Wir bitten an dieser Stelle herzlich, die entsprechende Berechnung noch einmal vorzunehmen.

Abschließend sei noch auf einen formalen Aspekt hingewiesen: Die Festbetragsgruppe 8, um die es ja in diesem Verfahren geht, heißt bisher „Wirkstoffgruppe: Beta2-sympathomimetische Antiasthmatika“ und beinhaltet verschreibungspflichtige, lang wirksame beta2-sympathomimetische Antiasthmatika mit inhalativer Darreichungsform. Selbstverständlich ist Indacaterol verschreibungspflichtig und wird auch inhaliert, ist aber kein Antiasthmatikum – es ist für die Asthmabehandlung gar nicht zugelassen.

Lassen Sie mich zusammenfassen:

Bei den Parametern „gesundheitsbezogene Lebensqualität“, „Atemnot“, also Dyspnoe, „Tage, an denen Patienten ihren gewohnten Tätigkeiten nachgehen können“ und „Notwendigkeit der Anwendung von Notfallmedikation“ handelt es sich um patientenrelevante klinische Endpunkte.

Nach den Methoden des IQWiG wird bei Vorliegen statistisch signifikanter Unterschiede bezüglich der Anteile an Respondern zwischen den Gruppen dies als Nachweis eines therapielevanten Effektes angesehen, da die Responsedefinition ja bereits eine Schwelle der Relevanz, nämlich die Minimal Important Difference, beinhaltet.

In der Summe zeigen die Ergebnisse der Vergleiche von Indacaterol versus Formoterol und Salmeterol konsistent über alle Studien hinweg in nahezu allen Parametern die Vorteile von Indacaterol.

Insbesondere durch die Responderanalysen bei patientenrelevanten Endpunkten konnten wir zeigen, dass Indacaterol auch einen therapielevanten höheren Nutzen als Formoterol und Salmeterol hat und somit nach § 35 Abs. 1 S. 3 2. HS SGB V von der Festbetragsgruppe auszunehmen ist.

Vielen Dank.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Sauer, Herr Krippner, vielen Dank für Ihren Vortrag. Gibt es dazu Fragen?

Es handelt sich ja um Studien, die relativ neu eingebracht worden sind. Ich weiß nicht, ob hier Fragen vor allen Dingen zu diesen neuen Studien

bestehen. Beschäftigten werden wir uns natürlich damit nachher in der weiteren Beratung.

Ich schaue in die Runde. – Bitte, Herr Hansen.

Herr Dr. Hansen:

Sie haben die ganze Zeit immer auf die statistische Signifikanz abgehoben und vielfach auch die klinische Relevanz erwähnt. Der klinische Alltag lehrt ja, dass das nicht eins zu eins deckungsgleich ist. Würden Sie eine Einschätzung wagen, inwieweit diese statistisch signifikanten Differenzierungen bzw. Unterschiede tatsächlich im Versorgungsalltag klinische Relevanz haben? Sie brauchen hier keine Prozentzahl angeben. Ich glaube allerdings, dass man mit einer Interpretation in der Weise, dass statistische Signifikanz eins zu eins auf die klinische Relevanz zu übertragen ist, sehr vorsichtig sein muss.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Krippner.

Herr Krippner (Novartis Pharma):

Ich möchte hier gerne anführen, was uns von den Ärzten gespiegelt wird, die tatsächlich Indacaterol einsetzen, zum einen während der klinischen Studien als auch jetzt im Alltag. Hier bekommen wir sehr häufig zurückgespiegelt, dass der Effekt von Indacaterol von den Patienten sehr wohl wahrgenommen wird.

Ein Argument, das ich heute gar nicht angebracht hatte, ist die schnelle Wirkung. Das ist in der schriftlichen Stellungnahme dargelegt. Diese erleben die Patienten wirklich, und sie gibt ihnen gerade auch morgens eine gewisse Sicherheit, in den Tag zu starten. Ich bin der Überzeugung, dass sich das dann auch in den Ergebnissen der Lebensqualitätsparameter bzw. beim Bedarf an Notfallmedikation niederschlägt. Die Patienten inhalieren morgens Indacaterol, merken den schnellen Effekt und auch, dass sie sehr schnell diese klinisch relevante Schwelle von 120 Millilitern in der Lungenfunktion überspringen. Ihnen geht es einfach relativ schnell besser. Sie können sich morgens selber für den Tag fertig machen, sie können gut in den Tag starten und bringen auch sehr viel mehr Selbstbewusstsein in den Tag mit. Das ist das Relevanteste für den Patienten, und das bekommen wir von vielen Seiten zurückgespiegelt.

Ebenfalls darf man nicht außer Acht lassen, dass in der einmal täglichen Gabe ein Compliance-Vorteil besteht. Er ist in klinischen Studien schwer abzubilden. Deshalb haben wir das hier auch nicht angebracht. Aber eine Verbesserung der Lungenfunktion über 24 Stunden schlägt sich eben in verschiedenen Parametern nieder. Gerade wurde von unserem Mitbewerber Boehringer Ingelheim eine Studie veröffentlicht, in der Tiotropium, ebenfalls ein einmal

täglich gegebenes Medikament, hinsichtlich Exazerbationen mit dem zweimal täglich gegebenen Präparat Salmeterol verglichen wird. Wir sehen hier, dass die anhaltende Verbesserung der Lungenfunktion über den ganzen Tag hinweg ohne Einbruch am späten Nachmittag und gegen Abend hin dann auch einen Effekt auf die Exazerbationen hat. Eine vergleichbare Studie machen wir im Moment selber. Die Daten liegen leider noch nicht vor.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Frau Teupen.

Frau Teupen:

Ich habe eine Frage zu der Studie Kornmann et al., die Sie vorgestellt haben. Zunächst einmal: Lag sie den Unterlagen bei? Ich habe sie auf die Schnelle nicht gefunden.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Im Handout ist sie enthalten.

Frau Dr. Mahnecke:

Die Studie lag bereits im schriftlichen Stellungnahmeverfahren vor. Sie ist auch in der „Zusammenfassenden Dokumentation“ enthalten.

Frau Teupen:

Dann zur Studie: Sie bezogen sich auf das Saint George's Respiratory Questionnaire und sprachen von 76 Items. Die deutsche Version ist für 50 Items validiert. Handelte es sich bei den Studienteilnehmern um deutschsprachige Patienten?

Herr Krippner (Novartis Pharma):

Es handelte sich um internationale Studien. Es handelt sich aber um einen einheitlichen Parameter; dieser hat sich allerdings mit der Zeit ein bisschen verändert.

Bei diesen internationalen Studien kamen, wie ich glaube, 15 Prozent der Patienten aus Deutschland, wobei die Studien weitgehend in Europa und den USA gelaufen sind.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Kulig.

Herr Dr. Kulig:

Ich habe eine Frage zur Studiendauer: Die erste Studie war über 26 Wochen angelegt, aber die primäre Analyse fand nach 12 Wochen statt. Warum wurde der Termin „12 Wochen“ gewählt? Wenn man die Daten zur Lebensqualität als auch zur Dyspnoe ansieht, stellt man fest, dass sich die Werte nach 26 Wochen wieder annähern, die Effektunterschiede also geringer werden. Wieso wurden in der zweiten Studie überhaupt nur 12 Wochen gewählt? Es handelt sich ja um Patienten, die, wie Sie gesagt

haben, stark betroffen sind und die eine Dauertherapie benötigen.

Herr Krippner (Novartis Pharma):

Bei Studien, die entsprechend lange dauern, entwickeln die Ergebnisse zum Ende hin eine immer größere Varianz. Damit wird es immer schwieriger, patientenrelevante Endpunkte konkret zu erfassen. Wir haben das Problem von differential drop out; das heißt, Patienten, denen es besonders schlecht geht – das sind häufig Patienten in der weniger gut therapierten Gruppe –, steigen deutlich schneller aus der Studie aus. Das ist der eine Grund, warum man nicht alle Studien über ein halbes Jahr oder ein ganzes Jahr führt.

Die Auswahl der 12 Wochen resultiert vor allen Dingen aus der Diskussion mit den Zulassungsbehörden. Hier wird für die Begutachtung der Lungenfunktionsparameter eine 12-Wochen-Frist angenommen. Trotz allem erfasst man meist über einen längeren Zeitraum, um mehr Daten zu erfassen.

Die statistische Auswertung ist dann allerdings tatsächlich auf die 12 Wochen angelegt. Das hat auch den Vorteil, dass wir für alle Studien in unserem Entwicklungsprogramm diese 12 Wochen als den primären Zeitpunkt gewählt hatten, auf den die Statistiken ausgelegt wurden. Das macht auch Vergleiche zwischen den Studien etwas einfacher.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Weitere Fragen? – Frau Grell.

Frau Dr. Grell:

Handelt es sich in der Originalpublikation dieser Studie bei dem „§“-Zeichen in Tabelle 4, dritte Zeile von unten, bei Salmeterol, um einen Druckfehler? Die Legende zu „§“ heißt ja: „p<0,001 vs. Salmeterol“. Das kann ja nicht sein, wenn das in Bezug zu Salmeterol gesetzt wird.

Herr Krippner (Novartis Pharma):

Das „§“-Zeichen steht für einen p-Wert kleiner als 0,01 versus Placebo. Wenn man die Salmeterol-Gruppe gegen Placebo-Gruppe vergleicht, erzielt man diesen p-Wert.

Frau Dr. Grell:

Okay, danke.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Weitere Fragen?

Frau Gloistein:

Unter den Probanden befand sich ja ein großer Anteil an Rauchern. Hat sich das Rauchverhalten unter der Therapie mit Indacaterol geändert? Ist untersucht worden, ob die Patienten, die ja nun auch

morgens besser durchatmen konnten, letztendlich mehr geraucht haben als vorher?

Herr Krippner (Novartis Pharma):

Das Rauchverhalten haben wir nicht detailliert beleuchtet. Das hätte noch eine zusätzliche Komplexität in die Studie gebracht. Während der Studie wurde auf das Rauchverhalten der Patienten kein Einfluss genommen; es wurde also weder ein zusätzliches Programm zur Raucherentwöhnung angeboten, noch wurde den Patienten davon abgeraten. Am Ende ist es für eine Studie wichtig, dass die Patienten ihre Verhaltensweisen auch während der Studie konstant durchhalten. Ansonsten werden die Ergebnisse verfälscht.

Von daher: Es wurde nicht aktiv beleuchtet, es wurde aber auch kein Einfluss aufs Rauchverhalten genommen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Danke. – Weitere Fragen? – Frau Steiner.

Frau Dr. Steiner:

In der Studie von Korn et al. und auch in Ihrem Handout ist ja bezüglich der Notfallmedikation ein Gruppenunterschied statistisch signifikant dargestellt. Die Autoren selbst relativieren das im Diskussionsteil, indem sie sagen: Es ist nicht klar, welche klinische Bedeutung das hat. – Können Sie selbst dazu eine Erklärung liefern, warum die Autoren zu dieser Einschätzung kommen und wo sozusagen der Threshold wäre?

Herr Krippner (Novartis Pharma):

Wie die Autoren zu diesem Fazit kommen, kann ich natürlich nicht kommentieren. Wir hatten selber in den Vorbereitungen für den heutigen Tag auch noch einmal diskutiert, ob es einen Threshold für Notfallmedikationen gibt. Einen solchen Threshold gibt es nicht. Am Ende ist es der Patient, der entscheidet, inwieweit er sich tatsächlich gut genug fühlt, um den Tag ohne Notfallmedikation zu überstehen.

Es ist nicht so, dass COPD-Patienten eine Hürde überspringen müssten, um dieses Notfallmedikament anzuwenden. Es ist ständiger Begleiter durch den Tag. Insofern ist es doch beachtlich, dass von den Patienten, die wirksame Therapeutika bekommen haben, diejenigen Patienten, die ein bestimmtes Therapeutikum bekommen haben, deutlich seltener eine Notfallmedikation vornehmen.

Aus der Kornmann-Studie ergibt sich außerdem, dass diese Patienten, obwohl sie seltener zum Notfallmedikament greifen, mehr Aktivitäten an den Tag legen können. Ich denke, das spricht deutlich zugunsten von Indacaterol.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Weitere Fragen? – Frau Schwabe.

Frau Dr. Schwabe:

Ich möchte noch einmal Ihre Meinung zu der Beurteilung von Professor Schwabe hören, auf den Sie sich ja auch berufen. Er stellt doch in seiner Bewertung fest, dass Indacaterol nicht besser ist als Formoterol bezüglich des Endpunktes Exazerbationen in der Dahl-Studie.

Herr Krippner (Novartis Pharma):

Das ist richtig. Wir haben auch gesehen, dass bei dieser Studie kein signifikanter Unterschied zwischen Formoterol und Indacaterol festgestellt wurde.

Das Problem mit den Exazerbationen ist ein sehr spezielles: Wir sehen, dass die einen Patienten, und zwar unabhängig vom Schweregrad der COPD, häufiger exazerbieren und die anderen seltener. Das heißt, wenn man klinische Studien macht, bei denen man den Endpunkt Exazerbationen gezielt untersucht – das machen wir auch in einer gerade laufenden Studie –, muss man bei den Einschlusskriterien auch genau untersuchen, wie stark der Phänotyp Exazerbationen bei den Patienten ausgeprägt ist.

In der von Dahl et al. publizierten Studie wurde diese Auswahl nicht getroffen. Das heißt, die Studie war nicht darauf ausgelegt, Exazerbationen gezielt zu erfassen. Sie wurden natürlich miterfasst, um zu sehen, ob ein deutlicher Unterschied festgestellt werden kann. Diese Studie ist relativ früh, zu Anfang des Phase-III-Programmes, gelaufen.

Um die Frage korrekt zu beantworten: Die Studie war nicht darauf ausgelegt, Exazerbationen zu beobachten. Wir haben sie zumindest miterfasst. Damit war die Studie nicht dazu tauglich, einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Substanzen zu zeigen. Dafür hätte man von vornherein die Publikation anders wählen müssen.

Durch die Studien hinweg tritt aber, egal, ob sie Exazerbationen beleuchten oder nicht, im Durchschnitt über die ganze Population der COPD-Patienten hinweg pro Jahr mittlerweile weniger als eine Exazerbation auf. Es gibt Patienten, die alle drei Jahre einmal exazerbieren. Entsprechend muss man sich die Patienten herausuchen, die häufig exazerbieren, und sie gezielt untersuchen, um einen entsprechenden Effekt zu sehen, den man dann auch in einer klinischen Studie erfassen kann.

Herr Dr. Sauer (Novartis Pharma):

Weil ich mit Professor Schwabe auch über seine Publikation gesprochen habe, möchte ich noch ergänzen: Es stimmt, er kommt zu der Einschätzung, dass es in der Dahl-Studie bezüglich Exazerbationen zwischen Indacaterol und Formoterol keinen Unterschied gibt. Wie Herr Krippner völlig richtig sagte, war diese Studie aber auch nicht darauf ausgelegt, entsprechende Unterschiede zu zeigen.

Abgesehen von diesem Endpunkt kommt Professor Schwabe aber nichtsdestotrotz – das sagt er auch so – zu dem Urteil, dass es bezüglich anderer Parameter deutliche Vorteile zugunsten von Indacaterol gibt.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Kaiser, haben Sie noch eine Frage?

Herr Dr. Kaiser:

Ja, ich habe noch eine Anmerkung zu den Ausführungen, die Sie gerade gemacht haben. Man kann ja damit umgehen, ob mehr oder weniger Exazerbationen vorliegen. Sie haben ja mehrere Studien. Man könnte Metaanalysen durchführen. Das haben Sie ja für Placebo auch gemacht und einen Unterschied im Vergleich zu Placebo festgestellt.

Letztendlich kommt aber im direkten Vergleich heraus, dass Sie keinen Beleg für die Überlegenheit haben, unabhängig davon, ob es diesen theoretisch gibt oder nicht. Aber Sie haben keinen Nachweis dafür, dass Indacaterol bezüglich dieses Parameters besser ist.

Herr Krippner (Novartis Pharma):

In dieser Studienebene nicht.

Herr Dr. Kaiser:

Bei der Studiendauer haben Sie sich ja auf die Methodik des IQWiG und auch auf den Berichtsplan bezogen. Im Berichtsplan ist eine Mindeststudien-dauer genannt, die auch begründet wird, nämlich sechs Monate, also im konkreten Fall 24 bis 26 Wochen. Das beruht unter anderem auch auf Einschätzungen, die im EMA-Papier niedergelegt sind, dass man eine solche Studiendauer benötigt, um bezüglich Symptomen tatsächlich auch eine verlässliche Aussage machen zu können. Die Studiendauer von 12 Wochen, die Sie gewählt haben, bezieht sich auf die Lungenfunktion. Das haben Sie auch richtig erwähnt.

Bezüglich der Symptome ist eine andere Studiendauer relevant. Auch in Ihrer eigenen Fachinformation geben Sie ja die entsprechenden Werte für 6 Monate und nicht für 12 Wochen an. Insofern ist für eine Betrachtung im konkreten Umfeld der Nutzenbewertung, wie ich denke, dieser 6-Monats-Zeitraum primär relevant und nicht ein Zwischenergebnis, unabhängig davon, ob die Studie so angelegt war oder nicht. Hier geht es ja nicht um die Zulassung, sondern um die Nutzenbewertung.

Herr Krippner (Novartis Pharma):

Wobei man gerade die statistischen Aspekte im Hinterkopf behalten muss: Man muss eine Studie ganz anders ansetzen, wenn man nach einem halben Jahr oder einem Jahr Effekte untersuchen will,

gerade bei einem sehr schwankungsanfälligen Parameter.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Weitere Fragen? – Das ist nicht der Fall. Dann bedanken wir uns bei Ihnen für Ihre Ausführungen.

Wir werden jetzt weiter darüber beraten. Das Ergebnis bekommen Sie dann mitgeteilt.

Vielen Dank und alles Gute.

(Schluss der mündlichen Anhörung: 11.40 Uhr)

2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

Stellungnahmeberechtigte Organisationen	Datum des Posteingangs
Novartis Pharma GmbH	27.08.2010 (vorab per E-Mail 27.08.2010) und 08.11.2010 (vorab per E-Mail 05.11.2010) und 08.03.2011 (vorab per E-Mail 04.03.2011) und 08.03.2011 (vorab per E-Mail 07.03.2011) und 16.03.2011 (vorab per E-Mail 14.03.2011)

Nicht-stellungnahmeberechtigte Organisationen	Datum des Posteingangs
Es sind keine Stellungnahmen Nicht-Stellungnahmeberechtigter eingegangen.	entfällt

3 Übersicht der Sachverständigen der mündlichen Anhörung

Stellungnahmeberechtigte Organisation	Datum des Faxeingangs
Novartis Pharma GmbH	15.04.2011

Nicht-stellungnahmeberechtigte Organisation	Datum des Faxeingangs
Es sind keine Anmeldungen Nicht-Stellungnahmeberechtigter eingegangen.	entfällt

4 Auswertung der Stellungnahmen

4.1 Methodisches Vorgehen bei der Bewertung der Stellungnahmen

Die Beratungen im Unterausschuss „Arzneimittel“ wurden geführt auf der Basis der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA (4. Kapitel §§ 13 bis 28) in der Fassung vom 18. Dezember 2008, geändert am 19. März 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009 unter Berücksichtigung des § 35 SGB V zur Bildung von Festbetragsgruppen.

4.2 Würdigung der Stellungnahmen

Es wurden die Argumente der eingegangenen Stellungnahmen aus den schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahren sowie die den Stellungnahmen beigefügten Literaturquellen durch den Unterausschuss „Arzneimittel“ gründlich geprüft und in die Bewertung mit einbezogen.

4.2.1 Einwände zur pharmakologischen Vergleichbarkeit, chemischen Verwandtschaft und pharmakologisch-therapeutischen Vergleichbarkeit

Einwand (1):

Indacaterol ist im pharmakologischen Sinne ein nahezu voll wirkender Agonist an β -Adrenozeptoren mit hoher intrinsischer Aktivität. Partielle Rezeptoragonisten hingegen wie beispielsweise Salmeterol (SALM) können bei Vorliegen potenterer Rezeptoragonisten (wie kurz wirkende β_2 -Agonisten) paradoxerweise antagonistisch wirken, was in der klinischen Realität die Aktivität bzw. den Nutzen der Bedarfsmedikamente beeinträchtigen könnte. Ein solcher Effekt wurde bei SALM, jedoch nicht bei Formoterol (FOR) oder Indacaterol festgestellt.

Einwand (2):

Die Rezeptorselektivität beeinflusst auch die kardiale Sicherheit der lang-wirkenden β_2 -Sympathomimetika (long-acting β_2 -Agonists = LABA). SALM wurde mit unerwünschten kardialen Wirkungen (z. B. Tachykardie) assoziiert. Diese kardialen Wirkungen könnten auf die Effekte auf kardiovaskuläre β_1 -Rezeptoren zurückzuführen sein. Da Indacaterol nur eine schwache Aktivität an β_1 -Rezeptoren aufweist, wiesen tierexperimentelle Studien folgerichtig darauf hin, dass sein kardiales Sicherheitsprofil günstiger als das von SALM und FOR ist, was in einer stärkeren Bronchoprotektion mit der niedrigsten Wirkung auf die Herzschlagfrequenz resultiert. Dieses günstige kardiale Sicherheitsprofil ist möglicherweise auf die niedrige systemische Konzentration nach Inhalation von Indacaterol zurückzuführen und stimmt mit den Ergebnissen klinischer Studien überein.

Bewertung:

Battram et al., J Pharmacol Exp Ther 2006, beschreiben Daten aus In-vitro- und tierexperimentellen Studien, die mit Indacaterol durchgeführt wurden. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Alle Autoren sind der Fa. Novartis zugehörig.

Cazzola et al., Clin Pharmacokinet 2002, beschreiben die Pharmakokinetik von Salmeterol; Indacaterol ist nicht Gegenstand der Publikation. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Ein Autor ist der Fa. GSK zugehörig, ein weiterer Autor gibt mögliche Interessenkonflikte an.

„Für die Vergleichbarkeit von Wirkstoffen unter pharmakologischen Gesichtspunkten sind die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik wesentlich“ (4. Kapitel § 17 VerfO des G-BA). Die Wirkstoffe Indacaterol, Formoterol und Salmeterol sind pharmakologisch vergleichbar, da ihnen ein vergleichbarer Wirkungsmechanismus zugrunde liegt. Alle Wirkstoffe sind langwirksame selektive β_2 -adrenerge Agonisten. Belege, dass Unterschiede bzgl. voller oder partieller Rezeptorselektivität einen Einfluss auf patientenrelevante Endpunkte haben, wurden für den Wirkstoff Indacaterol vs. den in der Festbetragsgruppe befindlichen Wirkstoffen nicht mittels direkt vergleichenden, randomisierten, klinischen Studien mit patientenrelevanten Endpunkten vorgelegt.

Das vom Stellungnehmer angebrachte Argument des günstigeren kardialen Sicherheitsprofils wird vom Stellungnehmer an anderer Stelle selbst widerlegt (s. Einwand 42 und 44):

Die Gesamtinzidenz unerwünschter Ereignisse wird als vergleichbar bei Indacaterol- und Plazebo-Patienten angegeben. Die Nebenwirkungsrate von Indacaterol 150 μ g und 300 μ g war zwar höher als die Nebenwirkungsrate von FOR und SALM, jedoch nicht dosisabhängig (und war bei 600 μ g sogar niedriger).

Insgesamt ist die Sicherheit von Indacaterol mit der der LABA FOR und SALM in therapeutischen Dosierungen vergleichbar.

Die zahlreichen klinischen Nachweise unterstützen die Schlussfolgerung, dass Indacaterol ein Sicherheitsprofil aufweist, das mindestens mit dem der zweimal täglich anzuwendenden LABA vergleichbar ist.

Es wurden keine Belege mittels direkt vergleichenden, randomisierten, klinischen Studien mit patientenrelevanten Endpunkten vorgelegt, die eine therapeutische Verbesserung aufgrund von geringeren Nebenwirkungen zeigen.

In der mit Datum vom 21.04.2011 aktuell verfügbaren **Fachinformation zu Onbrez® Breezhaler® 150 Mikrogramm** (Stand Dezember 2010) findet sich im Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung):

„Systemische Effekte

*Obgleich nach Anwendung von Onbrez Breezhaler in der empfohlenen Dosis in der Regel keine klinisch relevanten Auswirkungen auf das Herz-Kreislauf-System festzustellen sind, sollte Indacaterol, **wie andere beta2-adrenerge Agonisten**¹, bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Koronararterienerkrankung, akuter Myokardinfarkt, Herzrhythmusstörung, Hypertonie), Krampfanfällen oder Thyreotoxikose und bei Patienten, die auf beta2-adrenerge Agonisten besonders empfindlich reagieren, mit Vorsicht eingesetzt werden.*

Kardiovaskuläre Effekte

***Wie andere beta2-adrenerge Agonisten**² kann auch Indacaterol bei manchen Patienten das Herz-Kreislauf-System in klinisch relevanter Art beeinflussen, was sich in einem Anstieg der Pulsfrequenz, des Blutdrucks und/oder anderen Symptomen zeigt. In solchen Fällen kann es notwendig sein, die Behandlung abzusetzen.“*

Auch im Weiteren wird allgemein auf die Wirkstoffklasse hingewiesen:

„Hypokaliämie

Beta2-adrenerge Agonisten können bei manchen Patienten eine signifikante Hypokaliämie verursachen, die möglicherweise unerwünschte kardiovaskuläre Wirkungen verursachen kann.“

„Hyperglykämie

Die Inhalation hoher Dosen beta2-adrenerger Agonisten kann möglicherweise zu einem Anstieg des Blutzuckerspiegels führen.“

¹ Hervorhebung durch den Autor

² Hervorhebung durch den Autor

Im Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen) der Fachinformation wird ausgeführt:

„Das Profil unerwünschter Arzneimittelwirkungen von Onbrez Breezhaler in der empfohlenen Dosierung bei Patienten mit COPD zeigt klinisch nicht relevante systemische Auswirkungen in Form einer beta2-adrenergen Stimulierung.“

Im wissenschaftlichen Bewertungsbericht der EMA (**European Public Assessment Report**, EPAR, Doc. Ref.: EMA/659981/2009, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001114/WC500053735.pdf, Zugriff am 21.04.2011) wird dagegen auf die geringe Schwere des unmittelbar nach der Inhalation vermehrt auftretenden Hustens, der in den Studien selbst nicht zur Beendigung der Studienmedikation führte eingegangen und diskutiert, inwieweit Husten in einer Häufigkeit von 6,8 % nicht die klinische Nützlichkeit von Indacaterol behindert.³

Einwand (3):

Indacaterol ist ein strukturell neuartiges Molekül, das eine dem FOR ähnliche Kopfgruppe mit einem starreren, kompakteren und kürzeren Molekülschwanz als beim SALM kombiniert. Diese Struktur ergibt in ein sehr lipophiles Molekül mit hoher intrinsischer Wirksamkeit, das sich sicher in Zellmembranen verankert und zu einem raschen Wirkungseintritt und einer längeren Wirkdauer führt (verglichen mit SALM oder FOR). Diese Eigenschaften bieten das Potenzial einer raschen Bronchodilatation bei einmal täglicher Anwendung.

Einwand (4):

Indacaterol differenziert sich insofern von den LABA, als dass es nur das R-Enantiomer enthält, wobei das S-Enantiomer während der Synthese eliminiert wird. Dagegen bestehen FOR und SALM jeweils aus R- und S-Enantiomeren. Das R-Enantiomer ist für die bronchodilatatorischen Eigenschaften der β_2 -Rezeptoragonisten verantwortlich, während die S-Enantiomere (bei denen man früher von einer Inaktivität ausging) mit Bronchos-

³ Seite 36: „The cough experienced post inhalation was generally well tolerated and did not lead to any patient discontinuing from the studies at the recommended doses. However, from a treatment compliance perspective and possible also patients' quality of life the 6.8% frequency of PI-cough may be an issue hampering the clinical utility of this product“

pasmen und proinflammatorischen Wirkungen assoziiert sein könnten. Präklinische Studien wiesen darauf hin, dass die S-Enantiomere von β_2 -Agonisten die Produktion von Entzündungsmediatoren herauf regulieren und die Muskelkontraktion durch Wirkungen auf die Acetylcholinfreisetzung in parasymphatischen Nerven fördern könnten.

Einwand (5):

Die Unterschiede in der chemischen Struktur, der Rezeptoraktivität sowie der Pharmakologie grenzen Indacaterol deutlich von den vorhandenen LABA ab. Gemäß der Anforderung an die Bildung einer Festbetragsgruppe der Stufe 2 müssen die Wirkstoffe in einer Gruppe pharmakologisch vergleichbar sein. Dieses Kriterium ist nicht erfüllt; eine gemeinsame Festbetragsgruppe ist somit nicht gerechtfertigt.

Bewertung:

Op't Holt, Respir Care 2007, ist eine auf dem *22nd Annual New Horizons Symposium at the 52nd International Respiratory Congress of the American Association for Respiratory Care, held December 11–14, 2006, in Las Vegas, Nevada* präsentierte Publikation, die sich mit inhalativen β -Agonisten beschäftigt. Über Indacaterol wird in zwei Sätzen bzgl. eines neuen, in der Entwicklung befindlichen LABA berichtet. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Ameredes und Calhoun, J Allergy Clin Immunol 2005, beschreiben eine In-vitro-Studie zum Einfluss der verschiedenen Enantiomere von β -Agonisten auf die Freisetzung von *Granulocyte macrophage colony-stimulating factor* (GM-CSF). Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Beide Autoren geben mögliche Interessenkonflikte an.

Naline et al., Eur Respir J 2007, beschreiben eine In-vitro-Studie, die den Effekt von Indacaterol an von Lungenkrebspatienten isolierten Bronchien zum Untersuchungsgegenstand hat. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Zwei der Autoren sind der Fa. Novartis zugehörig.

Die Publikation von **Battram et al.**, J Pharmacol Exp Ther 2006, wurde bereits unter Einwand 1 bis 2 bewertet, s. o.

„Wirkstoffe sind chemisch verwandt, wenn sie eine vergleichbare chemische Grundstruktur aufweisen und sich durch eine räumliche Struktur auszeichnen, die eine spezifische Pharmakon-Rezeptor-Wechselwirkung ermöglicht.“ (4. Kapitel § 18 VerfO des G-BA) Bei den Wirkstoffen Indacaterol, Formoterol und Salmeterol handelt es sich um lang wirkende selektive β_2 -Adrenozeptor-Agonisten (ATC-Code: R03AC). Chemisch leiten sie sich vom Isoprenalin ab. Sie greifen an G-Protein gekoppelte β_2 -Adrenozeptoren der Bronchialmuskulatur an; die Reste der Aminstruktur sind für die Rezeptorselektivität relevant.

Einwand (6):

Für die bislang praktizierte Festbetragsgruppenbildung ist offensichtlich gerade die Wirkdauer von entscheidender Bedeutung. Für die Gruppe der β_2 -Sympathomimetika wurden zwei Festbetragsgruppen für die langwirkenden β_2 -Agonisten mit einer Wirkdauer von 10 bis 12 Stunden und für die zunächst verfügbaren sog. kurzwirkenden β_2 -Agonisten mit ca. 4 bis 6 Stunden Wirkdauer gebildet. Konsequenterweise dürfte demnach Indacaterol, mit einer weiteren Verdoppelung der Wirkdauer auf 24 Stunden nicht in eine Gruppe mit FOR und SAL gebracht werden. Für Indacaterol sollte somit eine eigene Festbetragsgruppe gebildet werden.

Einwand (7):

Pharmakologisch zeichnet sich inhaliertes Indacaterol durch die besonders lange Wirkdauer und durch seinen sehr schnellen Wirkeintritt aus. Dies ermöglicht die nur einmal täglich Inhalation und das Erleben der Wirkung durch die Patienten unmittelbar nach Inhalation.

Einwand (8):

Indacaterol hat nach Inhalation eine Wirkdauer von über 24 Stunden im Vergleich zu circa 10-12 Stunden bei FOR und SALM. Diese lange Wirkdauer kann mit der hohen Affinität von Indacaterol für Lipid-Raft-Domänen in Zusammenhang stehen. Indacaterol hat eine zweifach höhere Affinität für Lipid Rafts als SALM.

Einwand (9):

Die Wirkungen von Indacaterol 24 Stunden nach der Anwendung übersteigen deutlich die minimale klinisch relevante Differenz (Minimally Clinically Important Difference, MCID), die als ein Unterschied von mindestens 120 ml im sog. Tal- (Trough)-FEV₁-Wert definiert ist, und sind signifikant größer als die Wirkungen von FOR und SALM 12 Stunden nach der Anwendung.

Einwand (10):

In präklinischen Untersuchungen zeigte Indacaterol einen raschen Wirkungseintritt vergleichbar mit Salbutamol, einem kurzwirkenden β_2 -Sympathomimetikum, und erheblich schneller als SALM. Außerdem zeigte sich für Indacaterol ein mit Salbutamol vergleichbares Maß der Bronchodilatation (FEV₁ 5 Minuten nach einer Einzeldosis) und ein um 50-70 ml größerer FEV₁-Anstieg 5 min nach Inhalation ($p < 0,01$) als bei der Fixdosiskombination bestehend aus Salmeterol/Fluticason.

In der klinischen Anwendung bedeutet der schnelle Wirkeintritt eine schnelle Symptomlinderung für die Patienten. Die präklinischen Befunde stimmen mit den klinischen Ergebnissen aus den Vergleichsstudien überein, einschließlich derjenigen aus einer Einzeldosisstudie an 114 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD). In dieser Studie führte Indacaterol zu einer signifikant stärkeren Bronchodilatation (FEV₁) als SALM ($p < 0,001$) und Plazebo 5 Minuten nach der Anwendung.

Bewertung:

Die **Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2008**, ist eine von der *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease-Initiative* (GOLD) herausgegebene Leitlinie zur Behandlung der COPD. Indacaterol ist nicht Gegenstand der Publikation. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Cazzola et al., *Drugs Today* 2010, ist ein narrativer Review zum Thema Indacaterol bei der Behandlung der COPD. Die aus direkt vergleichenden, randomisierten, klinischen Studien vorliegenden Ergebnisse bzgl. des Vergleich von Indacaterol mit in der Festbe-

tragsgruppe befindlichen Wirkstoffen wurden bereits anhand der Primärstudien in die Auswertung mit einbezogen. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Zwei der drei Autoren geben mögliche Interessenkonflikte an.

Lecaillon et al., Eur J Clin Pharmacol 1999, befassen sich mit der Pharmakokinetik und Verträglichkeit von einer Einzeldosis Formoterol bei gesunden Probanden. Indacaterol ist nicht Gegenstand der Publikation. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Drei der fünf Autoren sind der Fa. Novartis zugehörig.

Lötvall, Respir Med Suppl B 2001, befasst sich mit Gemeinsamkeiten und Unterschieden von β_2 -Agonisten. Indacaterol ist nicht Gegenstand der Publikation. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Beeh und Beier, Adv Ther 2010, ist ein narrativer Review zum Thema kurz-, lang- und ultralang wirksamen Bronchodilatoren. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Beide Autoren geben mögliche Interessenkonflikte an.

Bauwens et al., Curr Med Res Opin 2009, beschreiben eine multizentrische (neun Zentren in Belgien), doppelblinde, *double-dummy Crossover*-Studie mit 51 COPD-Patienten im Alter von 40-75 Jahren zur Untersuchung des Effektes, der Sicherheit und Verträglichkeit von Indacaterol anhand von 150 μg , 300 μg bzw. 600 μg Indacaterol, 2 x 12 μg Formoterol oder Placebo. Einschlusskriterien waren u. a. eine Raucheranamnese mit mind. zehn Packungsjahren, $\text{FEV}_1 < 65 \%$, mind. 0,65 l und ein FEV_1/FVC -Quotient von $< 70 \%$. Mit entsprechenden Auswaschphasen bekam jeder Patient jeweils eine der fünf untersuchten Substanzen mit eintägiger Behandlungszeit. Die Studie ist aufgrund des Studiendesigns nicht für die Beantwortung der Fragestellung der Festbetragsgruppenbildung geeignet und kann lediglich als hypothesengenerierend bewertet werden. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich

nicht. Vier der Autoren sind der Fa. Novartis zugehörig, ein weiterer Autor gibt mögliche Interessenkonflikte an. Die Studie wurde von der Fa. Novartis finanziell und durch einen *medical writer* unterstützt.

Vogelmeier et al., Pneumologie 2007, ist die Publikation zur „Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD)“. Indacaterol ist nicht Gegenstand der Leitlinie. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Pontier et al., J Biol Chem 2008, beschreiben eine In-vitro-Studie, die die Rolle der Lipid Raft Domänen im G-Protein-gekoppelten Signaltransduktionsweg der Beta₂-Adrenozeptoren untersucht. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Lombardi, Diss. ETH No. 18007, 2008, liegt lediglich als Abstract einer Doktorarbeit zum Thema „Thermodynamic and kinetic characterization of the interactions between β_2 -adrenoceptor agonists and lipid membranes“ vor und kann nicht in die Auswertung mit einbezogen werden, da keine abschließende valide Bewertung der Publikation möglich ist.

Balint et al., Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2010, beschreiben die Ergebnisse der INURE-Studie, eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Crossover-Studie mit 89 COPD-Patienten im Alter von ≥ 40 Jahren zur Untersuchung des Wirkeintritts von Indacaterol anhand von 150 μg bzw. 300 μg , Indacaterol, 200 μg Salbutamol, 50/500 μg Salmeterol/Fluticason (Fixkombination) oder Placebo. Einschlusskriterien waren u. a. eine Raucheranamnese mit ≥ 20 Packungsjahren, $\text{FEV}_1 \geq 30$ bis < 80 % und ein FEV_1/FVC -Quotient von < 70 %. Mit entsprechenden Auswaschphasen bekam jeder Patient jeweils eine der fünf untersuchten Substanzen mit eintägiger Behandlungszeit. Die Studie ist aufgrund des Studiendesigns nicht für die Beantwortung der Fragestellung der Festbetragsgruppenbildung geeignet und kann lediglich als hypothesengenerie-

rend bewertet werden. Indacaterol wurde nicht vs. eines anderen in der Festbetragsgruppe befindlichen Wirkstoffes in Einzelgabe untersucht; Salmeterol/Fluticason wurde lediglich in Fixkombination eingesetzt. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Vier der Autoren sind der Fa. Novartis zugehörig. Die Studie wurde von der Fa. Novartis finanziell unterstützt.

Van Noord et al., Eur Respir J 1996, beschreiben eine Studie, die das Profil des bronchodilatatorischen Effektes von 24 µg Formoterol, 50 µg Salmeterol vs. 200 µg Salbutamol bei Asthmapatienten untersucht. Indacaterol wurde ebenso wenig in die Studie eingeschlossen wie COPD-Patienten. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Zwei der Autoren sind der Fa. GSK zugehörig.

Kornmann et al., Eur Respir J 2011, beschreiben die Ergebnisse der INLIGHT-2 (Indacaterol Efficacy Evaluation Using 150-µg Doses with COPD Patients)-Studie. In der multizentrischen (142 Zentren in 15 Ländern) Studie wurde Indacaterol (150 µg) vs. Salmeterol (2 x 50 µg) vs. Placebo bei 1 002 COPD-Patienten (u. a. Alter ≥ 40 Jahre, Raucheranamnese mit ≥ 20 Packungsjahren, FEV₁ ≥ 30 bis < 80 % und ein FEV₁/FVC-Quotient von < 0,7) über einen Zeitraum von 26 Wochen untersucht. Als primärer Endpunkt wurde der FEV₁-Wert nach zwölf Wochen gewählt (24 Stunden nach letzter Dosis).

Indacaterol zeigte vs. Placebo nach zwölf Wochen einen erhöhten FEV₁-Wert um 170 ml vs. Placebo und um 60 ml vs. Salmeterol (jeweils p < 0,001). Nach Woche 26 betrug die Differenz zwischen Indacaterol und Salmeterol 70 ml (p < 0,001). Der minimale klinisch relevante Unterschied wird für den Surrogatparameter FEV₁ sowohl vom Stellungnehmer als auch von den Autoren der vorliegenden Studie mit 120 ml angegeben. Daher ist das vorliegende signifikante Ergebnis als klinisch nicht relevant zu werten.

Die adjustierten SGRQ-Werte werden nach zwölf Wochen für Indacaterol vs. Salmeterol als signifikant angegeben (-6,3 vs. -4,2, p < 0,05). Für den Zeitpunkt nach 26 Wochen wird keine Signifikanz angegeben (-5,0 vs. -4,1). Die Prozentzahl der Patienten, die eine klinisch relevante Verbesserung der SGRQ-Werte um ≥ 4 Einheiten zeigen, wird nach zwölf Wochen für Indacaterol vs. Salmeterol als signifikante *Odds Ratio* (OR) von 1,59

(95 % KI 1,12-2,25, $p < 0,01$) angegeben. Die Differenzen der TDI-Werte werden nach zwölf Wochen als signifikant angegeben für Indacaterol (1,45) vs. Salmeterol (0,90), $p < 0,05$. Die Tage ohne Bedarf an Notfallmedikation werden mit 59,7 % für Indacaterol vs. 54,7 % für Salmeterol ($p < 0,05$) angegeben.

Die Häufigkeit von schweren unerwünschten Ereignissen wird als ähnlich angegeben: Placebo 7,8 % vs. Salmeterol 5,7 % vs. Indacaterol 8,8 %. Insgesamt werden unerwünschte Ereignisse bei 51,2 % (Indacaterol) vs. 45,6 % (Salmeterol) vs. 46,6 % (Placebo) berichtet.

Im primären Endpunkt konnte für den Surrogatparameter FEV₁ kein klinisch relevanter Unterschied von Indacaterol vs. Salmeterol gezeigt werden. Die z. T. signifikanten Ergebnisse in den sekundären Endpunkten sind als klinisch nicht relevant zu werten. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Zwei der Autoren sind der Fa. Novartis zugehörig, die Fa. Novartis ist ebenfalls durch Finanzierung von *medical writing* an der Publikation beteiligt.

Korn et al. liegt als Kongressbeitrag lediglich in Abstractform vor und kann nicht in die Auswertung mit einbezogen werden, da keine abschließende valide Bewertung der Studie möglich ist.

Die Publikation von **Battram et al.**, J Pharmacol Exp Ther 2006, wurde bereits unter Einwand 1 bis 2 bewertet, s. o.

„Wirkstoffe sind pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar, wenn sie über einen vergleichbaren Wirkmechanismus hinaus eine Zulassung für ein gemeinsames Anwendungsgebiet oder mehrere Anwendungsgebiete besitzen.“ (4. Kapitel § 19 VerfO des G-BA) Indacaterol, Formoterol und Salmeterol haben einen vergleichbaren Wirkungsmechanismus, und sie sind alle zugelassen zur Langzeitbehandlung von Atemwegserkrankungen mit Verengung der Atemwege durch Krämpfe der Bronchialmuskulatur (obstrukti-

ve Atemwegserkrankungen). Anhand der vorgelegten Studien und Publikationen konnte kein Beleg für einen substanzspezifischen Unterschied im Nebenwirkungsprofil erbracht werden. Inwiefern der Unterschied bzgl. der intrinsischen Aktivität einen Einfluss auf klinische Parameter hat, gilt es mittels klinischen Vergleichsstudien zu prüfen. Zusammenfassend sind Indacaterol, Formoterol und Salmeterol als pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar anzusehen.

4.2.2 Einwände zur therapeutischen Verbesserung und Vergleichbarkeit

Einwand (11):

In großen Vergleichsstudien, welche die Kriterien nach § 24 Abs. 4 der Verfahrensordnung erfüllen, wurde ein klinisch relevanter und statistisch signifikanter Zusatznutzen gegenüber den bisher verfügbaren LABA nachgewiesen.

Einwand (12):

SALM und FOR können die Lungenfunktion verbessern, jedoch sind klinisch relevante Verbesserungen von Dyspnoe und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität weniger konsistent nachweisbar.

Einwand (13):

Die Fachinformation von Onbrez[®] Breezhaler[®] enthält weitergehende Ergebnisse aus den Vergleichsstudien aus dem Phase-III-Entwicklungsprogramm mit über 4.000 Patienten. Das Programm zeigt den klinischen Nutzen von Indacaterol gegenüber Plazebo, Tiotropium, SALM und FOR nicht nur hinsichtlich der Lungenfunktion, sondern auch in anderen für Patienten wichtigen Endpunkten wie Dyspnoe, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verbrauch von Bedarfsmedikamenten. Hervorzuheben ist, dass die Fachinformationen für die zweimal täglich anzuwendenden LABA wie SALM und FOR nur begrenzte Daten zu ihrer Wirksamkeit bei COPD enthalten.

Einwand (14):

Die empfohlene Dosis von Indacaterol besteht aus der einmal täglichen Inhalation des Inhalts einer Kapsel zu 150 µg mit dem Onbrez[®] Breezhaler[®]-Inhalator. Die Dosierung sollte nur auf ärztliche Anweisung erhöht werden. Die Inhalation des Inhalts einer Kapsel

zu 300 µg mit dem Onbrez Breezhaler-Inhalator einmal täglich bietet nachweislich einen zusätzlichen klinischen Nutzen in Hinblick auf die Kurzatmigkeit, vor allem bei Patienten mit schwerer Dyspnoe. Die Höchstdosis beträgt 300 µg einmal täglich.

Einwand (15):

Im Gegensatz zu Indacaterol muss FOR immer zweimal täglich gegeben werden. Aufgrund der unterschiedlichen Zulassungen und der einmal täglichen Applikationsfrequenz ist Indacaterol somit nicht direkt mit FOR und SALM vergleichbar. Die Zuordnung in dieselbe Festbetragsgruppe ist damit nicht sachgerecht.

Einwand (16):

Es ist zu beachten, dass eine generische Version von FOR (Oxis[®] Turbohaler[®] 12 µg Pulver zur Inhalation) mit der Indikation einer ein- oder zweimal täglichen Anwendung bei COPD auf dem Markt ist. Eine Recherche in PubMed ergab keine unterstützende Literatur bzw. keinerlei Hinweis für die einmal tägliche Anwendung von Oxis[®] 12 µg bei COPD. Angesichts der Tatsache, dass das Anwendungsgebiet „zur Erleichterung bronchialobstruktiver Symptome“ (mit der Möglichkeit einer regelmäßigen plus bedarfsweisen Anwendung bis zu einer maximalen Tagesdosis von 4 Inhalationen) lautet, kann postuliert werden, dass die einmal tägliche Anwendung nur für solche Patienten gilt, die in der Regel nur eine Einzeldosis pro Tag zur Symptomlinderung benötigen.

Auch das Wissenschaftliche Institut der AOKen (WIdO) und die World Health Organization (WHO) empfehlen in der ATC-Klassifikation eine tägliche Gabe von FOR in einer Tagesdosis von 24 µg. Alle publizierten Studien mit Oxis[®] wurden mit der zweimal täglichen Inhalation durchgeführt. Damit übereinstimmend zeigen die klinischen Belege, dass FOR nach einmaliger Inhalation keine 24-stündige Wirkdauer aufweist und zweimal täglich inhaliert werden muss, um einen klinischen Nutzen zu erzielen.

Einwand (17):

Die publizierte Literatur zur einmal täglichen Anwendung von FOR 24 µg bei COPD ist sehr limitiert. In einem 12-wöchigen Vergleich wurde FOR 24 µg einmal täglich (morgens) mit einer zweimal täglichen Gabe von jeweils 12 µg verglichen. Der Unterschied betrug 31 ml zu Gunsten einer zweimal täglichen Anwendung. Die Hypothese, dass die einmal tägliche Anwendung von FOR gegenüber der zweimal täglichen Anwendung von FOR nicht unterlegen ist, wurde in der Studie nicht bestätigt.

Einwand (18):

Die beschriebene Novartis-Studie B2334 ergab hinsichtlich der Veränderung des FEV₁-Werts gegenüber Baseline einen Unterschied von plus 110 ml für Indacaterol im Vergleich zu FOR zweimal täglich. Es ist anzunehmen, dass bei einem Vergleich zwischen Indacaterol und FOR einmal täglich der Unterschied noch größer ausfallen würde. Weiterhin würde der Unterschied zwischen Indacaterol und FOR sowohl das Ausmaß des von Patienten subjektiv als relevant wahrgenommenen FEV₁-Anstiegs (> 100 ml), als auch das Ausmaß des in den klinischen Studien und von der AkdÄ vorspezifizierten MCID (> 120 ml) wahrscheinlich deutlich übersteigen.

Bewertung:

Die mit Datum vom 22.02.2011 verfügbaren **Fachinformationen** zum Wirkstoff **Indacaterol** (Onbrez[®] Breezhaler[®] 150 Mikrogramm, Stand Dezember 2010; Onbrez[®] Breezhaler[®] 300 Mikrogramm, Stand Dezember 2010; Hirobriz[®] Breezhaler[®] 150 Mikrogramm, Stand Dezember 2010 und Hirobriz[®] Breezhaler[®] 300 Mikrogramm, Stand Dezember 2010) wurden in die Auswertung mit einbezogen.

Die mit Datum vom 22.02.2011 verfügbare **Fachinformation** von **Oxis[®] Turbohaler[®] 12 Mikrogramm** (Stand August 2010) zum Wirkstoff Formoterol wurde in die Auswertung mit einbezogen.

Cazzola und Matera, Br J Pharmacol 2008, ist ein narrativer Review mit dem Thema neuer langwirksamer Bronchodilatoren zur Behandlung von COPD und Asthma. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Beide Autoren geben mögliche Interessenkonflikte an.

In der vom **Wissenschaftlichen Institut der AOK** erstellten und vom **Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information** herausgegebenen Publikation „Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen (Amtliche Fassung 2010)“ (bzw. ebenfalls in der aktuell verfügbaren Version 2011: <http://www.dimdi.de/>

dynamic/de/klassi/downloadcenter/atcddd/version2011/atc-ddd-amtlich-2011.pdf, Zugriff 28.03.2011) ist für Formoterol eine definierte Tagesdosis (DDD) von 24 mcg Inhalationspulver angegeben. Die Ermittlung der Vergleichsgrößen erfolgt hingegen gemäß § 2 der Anlage I zum 4. Kapitel der VerfO des G-BA – Vergleichsgröße für Wirkstoffe mit unterschiedlicher Applikationsfrequenz – als verordnungsgewichtete durchschnittliche Einzelwirkstärke. Die Applikationsfrequenzen der Wirkstoffe werden, da wirkstoffbezogene BfArM-Mustertexte fehlen, den aktuell verfügbaren Fachinformationen der jeweiligen Fertigarzneimittel entnommen; sie werden nach den verschiedenen Anwendungsgebieten kategorisiert. Liegen pro Kategorie mehrere Angaben vor, wird für diese Kategorie die jeweils kleinste ganze Applikationsfrequenz berücksichtigt. Die Vergleichsgrößen werden nicht nach Maßgabe der definierten Tagesdosis (DDD) gebildet. Es ergeben sich keine Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung.

Aus dem Datenblatt des **WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology** zum ATC/DDD Index für Formoterol ergeben sich keine Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung.

Aalbers et al., Eur Respir J 2002, beschreiben eine zwölfwöchige Studie mit Formoterol (2 x 4,5 µg vs. 2 x 9 µg vs. 2 x 18 µg) vs. Placebo bei 692 COPD-Patienten. Indacaterol ist nicht Gegenstand der Publikation. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Die Studie wurde von der Fa. AstraZeneca unterstützt.

Wadbo et al., Eur Respir J 2002, beschreiben eine zwölfwöchige Studie mit Formoterol (2 x 18 µg) vs. Ipratropiumbromid (3 x 80 µg) vs. Placebo bei 183 COPD-Patienten. Indacaterol ist nicht Gegenstand der Publikation. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Zwei der Autoren sind der Fa. AstraZeneca zugehörig.

Steiropoulos et al., Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2008, ist ein narrativer Review zum Thema Formoterol zur COPD-Behandlung. Indacaterol ist nicht Gegenstand der Publikation. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Van Noord et al., Eur Respir J 2005, beschreiben eine zwölfwöchige *Crossover*-Studie mit Formoterol (2 x 12 µg) vs. Tiotropiumbromid (1 x 18 µg) vs. Kombination aus beiden Wirkstoffen bei 71 COPD-Patienten. Indacaterol ist nicht Gegenstand der Studie. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Zwei der Autoren sind der Fa. Boehringer Ingelheim zugehörig, von welcher die Studie auch finanziell unterstützt wurde.

Welte et al., Pulm Pharmacol Ther 2008, beschreiben eine zwölfwöchige Studie zum Vergleich von 1 x 24 µg Formoterol vs. 2 x 12 µg Formoterol bei 321 COPD-Patienten. Indacaterol ist nicht Gegenstand der Publikation. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Zwei der Autoren sind der Fa. Astellas Pharma zugehörig, von welcher die Studie auch finanziell sowie mittels *medical writer* unterstützt wurde.

Dahl et al., Thorax 2010, beschreiben Ergebnisse der INVOLVE (INdacaterol: Value in COPD: Longer Term Validation of Efficacy and Safety)-Studie. Diese doppelblinde, *double-dummy*, Parallelgruppen-Studie hat an 1 732 COPD-Patienten die Wirksamkeit und Sicherheit von 300 µg (n = 437) vs. 600 µg (n = 428) Indacaterol vs. 2 x 12 µg Formoterol (n = 435) vs. Placebo (n = 432) über einen Zeitraum von 52 Wochen untersucht. Einschlusskriterien waren u. a. Alter ≥ 40 Jahre, eine moderate bis schwere COPD, eine Raucheranamnese mit ≥ 20 Packungsjahren, FEV₁ ≥ 30 bis < 80 % und ein FEV₁/FVC-Quotient von < 70 %. Der primäre Endpunkt war der FEV₁ 24 Stunden nach der letzten Dosis (Indacaterol vs. Placebo) nach zwölf Wochen Behandlungszeit. Sekundäre Endpunkte waren u. a. Dyspnoe (Transition-Dyspnoe-Index, TDI), Bedarf an Notfallmedikation (Salbutamol), Exazerbationen und Gesundheitsstatus (ermittelt mit St George's Respiratory Questionnaire).

600 µg Indacaterol sind als Dosis in Deutschland nicht zugelassen; die in Deutschland maximal zugelassene Dosis ist 300 µg/Tag. Die in der Fachinformation empfohlene – wie vom Stellungnehmer auch selbst angeführt, s. Einwand 14 – zugelassene Dosis ist 150 µg/Tag und wurde in der Studie nicht untersucht.

Nach zwölf Wochen war der FEV₁-Wert 24 Stunden nach letzter Dosis um 170 ml für beide Indacateroldosen vs. Placebo erhöht und um 100 ml vs. Formoterol (jeweils $p < 0,001$). Die Signifikanz bestand auch nach 52 Wochen. Der minimale klinische relevante Unterschied wird für den Surrogatparameter FEV₁ sowohl vom Stellungnehmer als auch von den Autoren der vorliegenden Studie mit 120 ml angegeben. Daher ist das vorliegende im primären Endpunkt signifikante Ergebnis als klinisch nicht relevant zu werten.

In allen sekundären Endpunkten zeigt sich eine Überlegenheit von Indacaterol vs. Placebo. In dem sekundären Endpunkten TDI zeigte Indacaterol eine signifikante größere Wirksamkeit als Formoterol (+ 1,17 Indacaterol 300 µg vs. + 0,72 Formoterol, $p < 0,05$) für den Zeitpunkt nach zwölf Wochen. Nach 52 Wochen war der Unterschied nicht mehr signifikant (+ 1,00 Indacaterol 300 µg vs. + 0,71 Formoterol). Unabhängig von der Signifikanz ist kein klinisch relevanter Unterschied von 1 Punkt im TDI erreicht worden. In dem anhand von Patiententagebüchern erhobenen sekundären Endpunkt Bedarf an Notfallmedikation (Salbutamol) zeigte sich nach 52 Wochen ein signifikanter Unterschied bzgl. der Tage ohne Bedarf an Notfallmedikation (+23,6 Indacaterol 300 µg vs. +17,3 Formoterol, $p < 0,01$). Die Veränderung zum Basiswert der mittleren täglichen inhalierten Dosen an Salbutamol betrug nach 52 Wochen -1,67 für 300 µg Indacaterol vs. -1,33 für Formoterol ($p < 0,05$). Darüber hinaus konnte weder im sekundären Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ-Score) noch im BODE-Index nach 12 und nach 52 Wochen ein signifikanter Unterschied zwischen Indacaterol vs. Formoterol gezeigt werden. Auch bzgl. des Auftretens von Exazerbationen konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Indacaterol vs. Formoterol gezeigt werden. Von den sechs am ehesten patientenrelevanten Endpunkten in Tabelle 2 der Publikation zeigen nur zwei ein signifikantes Ergebnis für die Dosis 300 µg Indacaterol vs. Formoterol; insgesamt zeigt sich ein nicht konsistentes Ergebnis.

Das Auftreten von unerwünschten Ereignissen wird als vergleichbar zwischen den Behandlungsgruppen angegeben, Signifikanzangaben fehlen in der Publikation dazu. Die Gesamtzahl der unerwünschten Ereignisse war 310 (70,9 %) in der Indacaterolgruppe 300 µg vs. 283 (65,2 %) in der Formoterolgruppe. Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt haben, werden mit 36 (8,2 %) für Indacaterol 300 µg vs. 42 (9,7 %) für Formoterol angegeben.

Die gezeigten signifikanten Unterschiede im primären Endpunkt – der lediglich als Surrogatparameter gewertet wird – sind klinisch nicht relevant. Darüber hinaus wurde die in Deutschland zugelassene Standarddosierung von 150 µg nicht in der Studie untersucht.

Fünf der Autoren sind der Fa. zugehörig, drei weitere Autoren geben mögliche Interessenkonflikte an. Die Studie wurde von der Fa. Novartis finanziell und durch *medical writer* unterstützt.

Im EPAR wird zu dieser Studie angegeben, dass eine Differenz von 120 ml FEV₁ als klinisch bedeutsam angesehen wird.⁴ Erreicht wurde eine Differenz zu Formoterol von 100 ml. Die Zulassungsbehörde hinterfragt ebenfalls die klinische Relevanz. Zudem macht die EMA darauf aufmerksam, dass dieser Vergleich in der Studie weder als primärer noch als sekundärer Endpunkt vorab definiert war, sondern ein prädefinierter explorativer Endpunkt war.⁵

Donohue, Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2005, ist ein Symposiumsartikel zum Thema des minimal klinisch relevanten Unterschiedes vom FEV₁-Wert beim Krankheitsbild COPD. Es werden verschiedene Auffassungen zum Wert des minimal klinisch relevanten Unterschiedes aufgeführt, eine Validierung fehlt jedoch. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Van Noord et al., Chest 2006, beschreiben eine randomisierte, offene, placebokontrollierte *Crossover*-Studie zum Vergleich von Tiotropiumbromid in Kombination mit oder ohne Formoterol bei COPD-Patienten. Indacaterol ist nicht Gegenstand der Studie. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

⁴ Seite 22: „A treatment difference of 120 mL in trough FEV1 was considered a clinically important benefit.“

⁵ Seite 24 „The LS mean difference in trough FEV1 between indacaterol 300µg and 600µg vs. formoterol amounted to 100 ml. The clinical relevance of this can be questioned. In addition the comparison was not a predefined primary or secondary objective but was a predefined exploratory objective of the study.“

Terzano et al., Respir Med 2008, beschreiben eine randomisierte, verblindete, Crossover-Studie zum Vergleich von Tiotropiumbromid in Kombination mit oder ohne Formoterol sowie Formoterol alleine bei COPD-Patienten. Indacaterol ist nicht Gegenstand der Publikation. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Die EMA schlussfolgert, dass die Wirksamkeit insgesamt im Hinblick auf Symptombezogene Endpunkte inkonsistent innerhalb der Studien und Dosierungen war und insgesamt von bescheidenem Ausmaß, ob schon vergleichbar zu bereits zugelassenen inhalativen Bronchodilatoren.⁶

Darüber hinaus weist die Behörde darauf hin, dass Indacaterol nicht mit anderen Wirkstoffen dieser Wirkstoffklassen direkt vergleichend bzw. im Vergleich einmal zu zweimal täglicher Verabreichung untersucht wurde.⁷

Wie vom Stellungnehmer selbst vorgebracht, ist auch Formoterol für die einmal tägliche Anwendung zugelassen. Darüber hinaus ist nicht mittels direkt vergleichenden, randomisierten, klinischen Studien mit patientenrelevanten Endpunkten belegt worden, dass die einmal tägliche Anwendung von Indacaterol vs. der zweimal täglichen Anwendung von Formoterol oder Salmeterol einen Einfluss auf patientenrelevante Endpunkte hat.

Es liegen keine Belege mittels direkt vergleichenden, randomisierten, klinischen Studien mit patientenrelevanten Endpunkten vor, die eine verlässlich signifikante und klinisch relevante therapeutische Verbesserung von Indacaterol vs. den anderen in der Festbetragsgruppe befindlichen Wirkstoffen in der Langzeittherapie konsistent zeigen.

⁶ Seite 36: „*The overall efficacy with respect to symptomatic endpoints was inconsistent between studies and doses and on the whole rather modest, albeit it seemed comparable to previously authorized inhalational bronchodilators.*“

⁷ Seite 36: „*It is worth noting that indacaterol has not been compared to other members of the class on alike for like basis i.e. both used once a day or both used twice a day.*“

4.2.2.1 Lungenfunktionsparameter

Einwand (19):

In den Vergleichsstudien wurde die Lungenfunktion der Patientengruppen anhand folgender Parameter gemessen: Forciertes expiratorisches Lungenvolumen in einer Sekunde (FEV₁) und inspiratorische Kapazität (IC). Für beide Parameter wurden klinisch relevante und statistisch signifikante Verbesserungen von Indacaterol gegenüber FOR und SALM gezeigt.

Bewertung:

Siehe unter 4.2.2.1.1 und 4.2.2.1.2.

4.2.2.1.1 Forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde (FEV₁)

Einwand (20):

Der FEV₁-Wert ist der wichtigste Surrogatparameter in der COPD und wird zur Beurteilung des Schweregrades herangezogen. Eine Verbesserung des FEV₁-Wertes gibt daher auch einen Hinweis auf die Verbesserung von patientenrelevanter Endpunkte.

Einwand (21):

Ergebnisse der Vergleichsstudien nach 12 Wochen zeigen, dass der Einfluss von Indacaterol auf den FEV₁-Wert in Woche 12 100 ml größer war als der mit FOR erzielte ($p < 0,001$). Weiterhin entspricht dies dem Schwellenwert von 100 ml im Trough-FEV₁-Wert, den Patienten als klinisch nützlich wahrnehmen können und der mit einer verringerten Rückfallrate bei Exazerbationen korreliert.

Die Responderanalyse gemäß IQWiG-Kriterien zeigte, dass mit Indacaterol behandelte Patienten eine 2,6 mal höhere Chance hatten eine Verbesserung des FEV₁-Werts um ≥ 120 ml in Woche 12 zu erreichen als mit FOR behandelte Patienten ($p < 0,001$).

Einwand (22):

Auch der statistisch signifikante ($p < 0,001$) Unterschied von 60 ml im Trough-FEV₁-Wert zwischen Indacaterol und SALM ist bedeutend.

Weiterhin hatten mit Indacaterol-behandelte Patienten in der direkten Vergleichsstudie zwischen Indacaterol und SALM (Studie B2349), eine 1,7-mal höhere Chance als SALM-behandelte Patienten, die Verbesserung des FEV₁-Werts um ≥ 120 ml in Woche 12 zu erreichen ($p < 0,001$).

Einwand (23):

Die statistisch signifikanten Verbesserungen gegenüber Plazebo betragen jeweils 170 ml mit Indacaterol 150 µg und 300 µg, 70 ml mit FOR und 110 ml mit SALM (jeweils $p < 0,001$). Dies zeigt, dass weder FOR noch SALM eine mittlere Verbesserung um ≥ 120 ml gegenüber Plazebo erreichten, und dass nur Indacaterol die klinisch relevanten Schwellenwerte gegenüber Plazebo überstieg.

In der Plazebo-kontrollierten Vergleichsstudie (Studie B2336) hatten Indacaterol-behandelte Patienten eine 1,4-mal höhere Wahrscheinlichkeit für das Erzielen dieses Verbesserungsgrads als SALM-behandelte Patienten. Es handelt sich um einen numerisch relevanten Unterschied an der Grenze der statistischen Signifikanz ($p = 0,07$).

Einwand (24):

Somit zeigte die Responderanalyse eine klinisch relevante und statistisch signifikante Überlegenheit von Indacaterol gegenüber FOR (B2334) und SALM (B2349) in der Verbesserung der Lungenfunktion (FEV₁) von 120 ml und mehr.

Nach Kapitel 3 § 22 der Verfahrensordnung des G-BA sind Wirkstoffe mit einer therapeutischen Verbesserung gegenüber den etablierten Medikamenten von einer Gruppenbildung auszunehmen. Da Indacaterol die IQWiG-Kriterien einer therapeutischen Verbesserung erfüllt, ist die Überlegenheit gegenüber FOR und SALM evident. Somit ist Indacaterol aus der Festbetragsgruppenbildung herauszunehmen.

Bewertung:

Die Veröffentlichung der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)** zu Onbrez Breezhaler[®] (Indacaterolmaleat) fasst die Ergebnisse von drei Studien, die ebenfalls im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens im Volltext eingereicht wurden, zusammen. Die AkdÄ kommt zu dem Schluss, dass „Indacaterol [...] keinen Vorteil gegenüber existierenden therapeutischen Alternativen [bietet]“.

Die Publikationen **Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**, 2008; **Kornmann et al.**, Eur Respir J 2011 und **Korn et al.** wurden bereits unter Einwand 6 bis 10 bewertet, s. o.

Die Publikationen von **Cazzola und Matera**, Br J Pharmacol 2008; **Dahl et al.**, Thorax 2010 und **Donohue**, Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2005 wurden bereits unter Einwand 11 bis 18 bewertet, s. o.

Der Parameter FEV₁ ist, wie vom Stellungnehmer selbst angeführt, lediglich als Surrogatparameter zu bewerten. Es liegen keine Belege mittels direkt vergleichenden, randomisierten, klinischen Studien mit patientenrelevanten Endpunkten vor, die eine verlässlich signifikante und klinisch relevante therapeutische Verbesserung von Indacaterol vs. den anderen in der Festbetragsgruppe befindlichen Wirkstoffen in der Langzeittherapie konsistent zeigen.

Einwand (25):

Ergebnisse der Vergleichsstudien nach 6 und 12 Monaten zeigen eine langfristig anhaltende bronchodilatatorische Wirksamkeit von Indacaterol, wobei die Unterschiede zwischen Indacaterol und FOR über 1 Jahr und zwischen Indacaterol und SALM über 6 Monate zunahmen.

Beim Vergleich mit FOR über ein Jahr (Studie B2334) stieg die Wirkung von Indacaterol auf den FEV₁-Wert von der ersten Dosis an Tag 2 bis Woche 12 und blieb dann bis Woche 52 praktisch gleich. Unter FOR ging eine mäßig ausgeprägte Bronchodilatation an Tag 2 bis Woche 12 zurück und verminderte sich bis Woche 52 noch weiter; der Unterschied war geringer als der MCID.

Im 26-Wochen-Vergleich mit SALM erhöhte Indacaterol den FEV₁-Wert nach der ersten Dosis an Tag 2 signifikant, mit einem stärkeren Effekt in Woche 12 und Woche 26. Dagegen war das Ausmaß des FEV₁-Wertanstieges in der SALM-Behandlungsgruppe am Tag 2 und nach 12 bzw. 26 Wochen nahezu unverändert.

Bewertung:

Die Publikation von **Dahl et al.**, Thorax 2010 wurde bereits unter Einwand 11 bis 18 bewertet, s. o. Die Publikation von **Kornmann et al.**, Eur Respir J 2011 wurde bereits unter Einwand 6 bis 10 bewertet, s. o.

Es liegen keine Belege mittels direkt vergleichenden, randomisierten, klinischen Studien mit patientenrelevanten Endpunkten vor, die eine verlässlich signifikante und klinisch relevante therapeutische Verbesserung von Indacaterol vs. den anderen in der Festbetragsgruppe befindlichen Wirkstoffen in der Langzeittherapie konsistent zeigen.

Einwand (26):

Die einzigen verfügbaren Daten zum Vergleich zwischen Indacaterol 150 µg und FOR sind die Ergebnisse von Tag 14 aus Studie B2335S, die ebenfalls auf eine Überlegenheit von Indacaterol gegenüber FOR hinweisen.

Bewertung:

Barnes et al., Pulm Pharmacol Ther 2010, beschreiben den methodischen Ansatz einer Kombination aus Phase-IIb- und Phase-III-Studie am Beispiel von Indacaterol. Aufgrund des Studiendesigns ist die Arbeit nicht geeignet, um eine therapeutische Verbesserung im Rahmen des § 35 SGB V i. V. m. § 24 Abs. 4 VerfO des G-BA zu belegen, sondern kann als hypothesengenerierend betrachtet werden. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Vier der Autoren sind der Fa. Novartis zugehörig; die Publikation wurde mittels von der Fa. Novartis finanzierten *medical writing* unterstützt.

Donohue et al., Am J Respir Crit Care Med 2010, beschreiben Ergebnisse der zweiten Phase der INHANCE-Studie, welche Indacaterol (150 µg bzw. 300 µg) vs. Tiotropiumbromid (18 µg) vs. Placebo bei 1 683 COPD-Patienten über einen Zeitraum von 26 Wochen untersucht hat. Ein direkter Vergleich mit einem Wirkstoff aus der bestehenden Festbetragsgruppe ist nicht erfolgt. Das lediglich als *Online*-Version verfügbare Supplement ist nicht im Volltext vorgelegt worden. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Fünf der Autoren sind der Fa. Novartis zugehörig; die Publikation wurde mittels von der Fa. Novartis finanzierten *medical writing* unterstützt. Die Autoren geben mögliche Interessenkonflikte an.

Es liegen keine Belege mittels direkt vergleichenden, randomisierten, klinischen Studien mit patientenrelevanten Endpunkten vor, die eine verlässlich signifikante und klinisch relevante therapeutische Verbesserung von Indacaterol vs. den anderen in der Festbetragsgruppe befindlichen Wirkstoffen in der Langzeittherapie konsistent zeigen.

4.2.2.1.2 Inspiratorische Kapazität (IC)

Einwand (27):

Es werden allgemeine Ausführungen zur Beschreibung und Relevanz des Parameters inspiratorische Kapazität gemacht.

Einwand (28):

Die Überlegenheit von Indacaterol im Vergleich zu FOR und SALM hinsichtlich der positiven Beeinflussung der inspiratorischen Kapazität erhöht die Wahrscheinlichkeit einer verbesserten Belastungstoleranz und reduziert möglicherweise die Mortalität.

Bewertung:

O'Donnell, Proc Am Thorac Soc 2006, beschreibt pathophysiologische Kenngrößen der COPD. Indacaterol ist nicht Gegenstand der Publikation. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Der Autor gibt mögliche Interessenkonflikte an.

Beier et al., Pulm Pharmacol Ther 2009, beschreiben eine Phase-II-Studie zum Vergleich von Indacaterol (300 µg) vs. Formoterol (2 x 12 µg) vs. Placebo (jeweils ein Behandlungstag) mit 30 COPD-Patienten. Aufgrund des Studiendesigns ist die Arbeit nicht geeignet, um eine therapeutische Verbesserung im Rahmen des § 35 SGB V i. V. m. § 24 Abs. 4 VerfO des G-BA zu belegen, sondern kann als hypothesengenerierend betrachtet werden. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Vier der Autoren sind der Fa. Novartis zugehörig, welche die Studie auch finanziell unterstützt hat. Weiterhin wurde die Publikation mittels von der Fa. Novartis finanzierten *medical writer* unterstützt.

O'Donnell et al., Am J Respir Crit Care Med 2010, liegt als Kongressbeitrag lediglich in Abstract- und Posterform vor und kann nicht in die Auswertung mit einbezogen werden, da keine abschließende valide Bewertung der Studie möglich ist.

Beeh et al., Eur Respir J 2009, liegt als Kongressbeitrag lediglich in Abstract- und Posterform vor und kann nicht in die Auswertung mit einbezogen werden, da keine abschließende valide Bewertung der Studie möglich ist.

Casanova et al., Am J Respir Crit Care Med 2005, untersuchen den Zusammenhang zwischen dem Quotienten inspiratorische/gesamte Lungenkapazität und der Vorhersage der Mortalität bei COPD-Patienten. Indacaterol ist nicht Gegenstand der Untersuchung. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Einwand (29):

Die randomisierte Phase-II-Crossover-Studie B2340 verglich die Wirkungen von Indacaterol 300 µg einmal täglich und SALM 50 µg zweimal täglich und Placebo auf die inspiratorische Kapazität nach 14-tägiger Behandlung. Es zeigte sich zu vielen Zeitpunkten eine signifikant überlegene Wirkung von Indacaterol auf den Maximalwert der inspiratorischen Kapazität im Vergleich zu SALM in Ruhe (Anstieg um 31 Prozent unter Indacaterol versus 23 Prozent unter FOR, $p < 0,05$).

Bewertung:

LaForce et al., Pulm Pharmacol Ther 2011, beschreiben die Ergebnisse der INTEGRAL (INdacaterol: Twenty four hours Efficacy duration isinG salmeteRol as Active control)-Studie, welche in einem randomisierten, multizentrischen, placebokontrollierten *crossover* Design Indacaterol (300 µg) vs. Placebo (doppelblind) mit Salmeterol (2 x 50 µg; offener Vergleich) bei 68 COPD-Patienten im Alter von ≥ 40 Jahren über einen Zeitraum von dreimal 14 Tagen untersucht hat. Aufgrund des Studiendesigns ist die Untersuchung nicht geeignet, um eine therapeutische Verbesserung von Indacaterol vs. Salmeterol zu belegen. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Fünf der Autoren sind der Fa. Novartis zugehörig, ein weiterer Autor

gibt einen möglichen Interessenkonflikt an. Die Fa. Novartis ist durch Finanzierung der Studie und durch *medical writing* an der Publikation beteiligt.

Die Publikation **Beier et al.**, *Pulm Pharmacol Ther* 2009, wurde bereits unter Einwand 27 bis 28 bewertet, s. o.

Einwand (30):

Es wurden statistisch signifikante Vorteile von Indacaterol bei der Verbesserung der inspiratorischen Kapazität gezeigt. Somit ist gemäß den Entscheidungskriterien des G-BA eine Eingruppierung von Indacaterol in die LABA-Festbetragsgruppe nicht möglich, da Indacaterol eine therapeutisch relevante Verbesserung auch nach IQWiG-Kriterien aufweist.

Bewertung:

Es liegen keine Belege mittels direkt vergleichenden, randomisierten, klinischen Studien mit patientenrelevanten Endpunkten vor, die eine verlässlich signifikante und klinisch relevante therapeutische Verbesserung von Indacaterol vs. den anderen in der Festbetragsgruppe befindlichen Wirkstoffen in der Langzeittherapie konsistent zeigen.

4.2.2.2 Patientenorientierte Parameter

Einwand (31):

In den dargestellten Vergleichsstudien wurden verschiedene patientenorientierte Parameter anhand validierter Messinstrumente gemessen. Die Ergebnisse zeigen, dass Patienten klinisch relevant und statistisch signifikant stärker von der Behandlung mit Indacaterol, als mit FOR und SALM profitieren.

Einwand (32):

Da die Responderanalysen von Indacaterol gegenüber FOR und SALM einen klinisch relevanten Zusatznutzen belegen – wie in den folgenden Abschnitten überzeugend gezeigt wird – ist eine Festbetragsgruppe, welche Indacaterol mit FOR und SALM zusammenfasst, nicht gerechtfertigt.

Bewertung:

Siehe 4.2.2.2.1 bis 4.2.2.2.5

4.2.2.2.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ)

Einwand (33):

Es werden allgemeine Ausführungen zur Beschreibung und Relevanz des Parameters Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemacht.

Bewertung:

Jones et al., Am Rev Respir Dis 1992, beschreiben die Validierung der Selbst-Messung des Gesundheitsstatus bei COPD-Patienten mittels „The St. Georges’s Respiratory Questionnaire (SGRQ)“. Indacaterol ist nicht Gegenstand der Publikation. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Ein Autor gibt mögliche Interessenkonflikte an.

Die Publikation des **Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP)**, 1999 „*Points to consider on clinical investigation of medicinal products in the chronic treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)*“ macht Ausführungen zur Durchführung von klinischen Studien beim Krankheitsbild COPD. Indacaterol ist nicht Gegenstand der Publikation. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Jones, COPD 2005, ist ein Symposiumsartikel zum Thema des minimal klinisch relevanten Unterschiedes bei Messung des krankheitsbezogenen Gesundheitszustandes mittels SGRQ beim Krankheitsbild der COPD. Unabhängig von den Messmethoden wird als minimal klinisch relevanter Unterschied eine Einheit von vier Punkten vom Autor angegeben. Indacaterol ist nicht Gegenstand der Publikation. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Cazzola et al., Eur Respir J 2008, beschreiben verschiedene *Outcomes* für das Krankheitsbild der COPD in pharmakologischen Studien. Indacaterol ist nicht Gegenstand der Publikation. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Jones, Eur Respir J 2002, führt zur Interpretation des Schwellenwertes für eine klinisch signifikante Veränderung des Gesundheitsstatus bei Asthma und COPD aus. Indacaterol ist nicht Gegenstand der Publikation. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Die mit Datum vom 10.03.2011 verfügbaren Fachinformationen von **Viani[®] Diskus[®]** (Stand April 2010) zur Wirkstoffkombination Salmeterol mit Fluticasonpropionat sowie **Spiriva[®] 18 Mikrogramm** (Stand April 2010) zum Wirkstoff Tiotropiumbromid wurden bei der Auswertung des Stellungnahmeverfahrens berücksichtigt. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht, da weder die Kombination Salmeterol mit Fluticasonpropionat noch der Wirkstoff Tiotropiumbromid Gegenstand der Festbetragsgruppe ist, in die Indacaterol eingruppiert werden soll.

Einwand (34):

Indacaterol verbesserte den SGRQ-Gesamtpunktwert in Woche 12 gegenüber Plazebo (B2334) um -3,8 Einheiten ($p < 0,001$), eine leicht stärkere Verbesserung als unter einer Behandlung mit FOR (-3,2 Einheiten vs. Plazebo; ebenfalls $p < 0,001$).

Indacaterol verbesserte die gesundheitsbezogene Lebensqualität signifikant stärker als SALM ($p < 0,05$) (B2336).

Beim Vergleich zwischen Indacaterol und SALM war die Wahrscheinlichkeit, dass die Patienten eine Verbesserung des SGRQ-Punktwerts um eine MCID erreichen, für Indacaterol-Patienten 1,59 mal höher als für SALM-Patienten. Diese Überlegenheit war statistisch signifikant ($p < 0,01$). Es bestand kein Unterschied in der Odds Ratio zwischen Indacaterol und FOR (beide waren im Vergleich zu Plazebo wirksam; $p < 0,01$).

Indacaterol 150 µg und 300 µg führten zu statistisch signifikanten Verbesserungen der SGRQ-Punktwerte nach 6 Monaten, mit einem Ausmaß des Ansprechens, das im Allgemeinen größer als das unter SALM und FOR war. In Monat 6 erreichten 53-58 Prozent der mit Indacaterol 150 µg oder 300 µg behandelten Patienten einen MCID im SGRQ (Verbesserung um ≥ 4 Punkte) verglichen mit 49 Prozent unter SALM und 51 Prozent unter FOR.

Die Responderanalyse gemäß IQWiG-Kriterien zeigt daher eine klinisch relevante und statistisch signifikante Überlegenheit von Indacaterol gegenüber SALM hinsichtlich der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in Studie B2349 nicht beurteilt.

Bewertung:

Die mit Datum vom 22.02.2011 verfügbaren **Fachinformationen** zu **Indacaterol** (Onbrez[®] Breezhaler[®] 150 Mikrogramm, Stand Dezember 2010; Onbrez[®] Breezhaler[®] 300 Mikrogramm, Stand Dezember 2010; Hirobriz[®] Breezhaler[®] 150 Mikrogramm, Stand Dezember 2010 und Hirobriz[®] Breezhaler[®] 300 Mikrogramm, Stand Dezember 2010) wurden in die Auswertung mit einbezogen.

Die Publikation von **Dahl et al.**, Thorax 2010 wurde bereits unter Einwand 11 bis 18 bewertet, s. o.

Die Publikation von **Kornmann et al.**, Eur Respir J 2011, wurde bereits unter Einwand 6 bis 10 bewertet, s. o.

Es liegen keine Belege mittels direkt vergleichenden, randomisierten, klinischen Studien mit patientenrelevanten Endpunkten vor, die eine verlässlich signifikante und klinisch relevante therapeutische Verbesserung von Indacaterol vs. den anderen in der Festbetragsgruppe befindlichen Wirkstoffen in der Langzeittherapie konsistent zeigen.

4.2.2.2.2 Dyspnoe

Einwand (35):

Es werden allgemeine Ausführungen zur Beschreibung und Relevanz des Parameters Dyspnoe gemacht.

Bewertung:

Jones et al., Respir Med 2005, beschreiben die Messung der Effektivität der Behandlung von COPD-Patienten. Indacaterol ist nicht Gegenstand der Publikation. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Mahler et al., Chest 1984, beschreiben die Index-gestützte Messung der Dyspnoe. Indacaterol ist nicht Gegenstand der Publikation. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Witek und Mahler, Eur Respir J 2003, führen zum minimal bedeutsamen Unterschied des TDI mittels einer retrospektiven Analyse aus. Indacaterol ist nicht Gegenstand der Publikation. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Ein Autor ist der Fa. Boehringer Ingelheim zugehörig, von der die Publikation auch finanziell unterstützt wurde.

Mahler, Proc Am Thorac Soc 2006, führt zum Mechanismus und zur Messung der Dyspnoe bei COPD-Patienten aus. Indacaterol ist nicht Gegenstand der Publikation. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Die Publikation des **Committee for Proprietary Medicinal Products** (CPMP), 1999 „*Points to consider on clinical investigation of medicinal products in the chronic treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)*“ wurde bereits unter Einwand 33 bewertet, s. o.

Einwand (36):

Indacaterol hat einen statistisch signifikant größeren Einfluss auf den TDI-Gesamtpunktwert als FOR, mit einem Unterschied von 0,45 Einheiten ($p < 0,05$) nach 12 Wochen (B2334).

Ebenfalls zeigte Indacaterol einen statistisch signifikant größeren Einfluss auf den TDI-Gesamtpunktwert in Woche 12 als SALM und zwar sowohl in Studie B2336 (Unterschied von 0,55 Einheiten; $p < 0,05$) als auch in Studie B2349 (Unterschied von 0,63 Einheiten; $p < 0,001$).

Die Wahrscheinlichkeit, dass die Patienten eine Verbesserung des TDI-Gesamtpunktwerts um einen MCID (≥ 1 Einheit) erreichen, war für Indacaterol statistisch signifikant größer als mit FOR und SALM. In der Plazebo-kontrollierten Studie sprachen die Odds Ratios zu Gunsten von Indacaterol gegenüber SALM, jedoch wurde – mit einem unteren Wert des Konfidenzintervalls (KI) unter 1 – keine statistische Signifikanz erreicht.

Indacaterol 150 µg und 300 µg führten zu statistisch signifikanten Verbesserungen der Dyspnoe nach 6 Monaten, mit einem Ausmaß des Ansprechens, das im Allgemeinen größer als das unter SALM und FOR war. Nach 6-monatiger Therapie erreichten 57-71 Prozent der mit Indacaterol 150 µg oder 300 µg behandelten Patienten einen MCID im TDI (Verbesserung um ≥ 1 Punkt) gegenüber 54 Prozent unter SALM und FOR.

Die Responderanalyse gemäß IQWiG-Kriterien zeigte eine klinisch relevante und statistisch signifikante Überlegenheit von Indacaterol gegenüber FOR und SALM (Studie B2349) in der Reduzierung der Dyspnoe.

Bewertung:

Die mit Datum vom 22.02.2011 verfügbaren **Fachinformationen** zu **Indacaterol** (Onbrez[®] Breezhaler[®] 150 Mikrogramm, Stand Dezember 2010; Onbrez[®] Breezhaler[®] 300 Mikrogramm, Stand Dezember 2010; Hirobriz[®] Breezhaler[®] 150 Mikrogramm, Stand Dezember 2010 und Hirobriz[®] Breezhaler[®] 300 Mikrogramm, Stand Dezember 2010) wurden in die Auswertung mit einbezogen.

Die Publikation von **Dahl et al.**, Thorax 2010 wurde bereits unter Einwand 11 bis 18 bewertet, s. o. Die Publikationen von **Kornmann et al.**, Eur Respir J 2011 und **Korn et al.** wurden bereits unter Einwand 6 bis 10 bewertet, s. o.

Einwand (37):

SALM und FOR können die Lungenfunktion verbessern, jedoch sind klinisch relevante Verbesserungen von Dyspnoe und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität weniger konsistent nachweisbar.

Bewertung:

Donohue et al., Chest 2002, beschreiben eine sechsmonatige, randomisierte, doppelblinde, Doppel-Dummy, placebokontrollierte Parallelgruppen Studie zum Vergleich von Tiotropiumbromid mit Salmeterol bei COPD-Patienten. Indacaterol ist nicht Gegenstand der Publikation. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Vier der Autoren sind der Fa. Boehringer Ingelheim zugehörig, von der die Studie auch finanziell unterstützt wurde. Vier weitere Autoren geben mögliche Interessenkonflikte an.

Rodrigo et al., Chest 2008, ist ein systematischer Review zur Sicherheit von langwirksamen Beta2-Sympathomimetika bei COPD-Patienten. Indacaterol ist nicht Gegenstand der Publikation. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Es liegen keine Belege mittels direkt vergleichenden, randomisierten, klinischen Studien mit patientenrelevanten Endpunkten vor, die eine verlässlich signifikante und klinisch relevante therapeutische Verbesserung von Indacaterol vs. den anderen in der Festbetragsgruppe befindlichen Wirkstoffen in der Langzeittherapie konsistent zeigen.

4.2.2.2.3 Anwendung von Bedarfsmedikation

Einwand (38):

Es werden allgemeine Ausführungen zur Beschreibung und Relevanz des Parameters Anwendung von Bedarfsmedikation gemacht.

Einwand (39):

Mit Indacaterol behandelte Patienten verwendeten weniger Salbutamol als diejenigen, die FOR oder SALM erhielten. Dies lässt darauf schließen, dass die Behandlung mit Indacaterol in einer besseren Symptomkontrolle resultierte als die zweimal täglich anzuwendenden LABA.

Im Vergleich zu FOR hatten mit Indacaterol 300 µg behandelte Patienten 6,2 Prozent mehr Tage, an denen keine Bedarfsmedikation erforderlich war ($p < 0,01$) (B2334). Anders ausgedrückt entspricht dieser Unterschied zusätzlichen 23 Tagen pro Jahr, in denen mit Indacaterol behandelte Patienten keine Bedarfsmedikation zur Symptomlinderung anwenden mussten.

Im Vergleich zu SALM hatten mit Indacaterol behandelte Patienten 5,1 Prozent und 4,4 Prozent mehr Tage, an denen keine Notfallmedikation erforderlich war ($p < 0,05$) (B2336, B2349). Dies entspricht zusätzlichen 19 bzw. 16 Tagen pro Jahr, in denen mit Indacaterol behandelte Patienten keine Bedarfsmedikation zur Symptomlinderung anwenden mussten.

Indacaterol 150 µg und 300 µg führten nach 6 Monaten zu statistisch signifikanten Reduktionen in der Anwendung von Bedarfsmedikamenten und einer Zunahme der Tage, an denen keine zusätzliche Medikation erforderlich war. Das Ausmaß des Effektes war mindestens so groß wie unter SALM war. In Monat 6 betrug der Unterschied zwischen Indacaterol und SALM 4,4 % bzw. 5,1 % zugunsten von Indacaterol.

Bewertung:

Die mit Datum vom 22.02.2011 verfügbaren **Fachinformationen** zu **Indacaterol** (Onbrez[®] Breezhaler[®] 150 Mikrogramm, Stand Dezember 2010; Onbrez[®] Breezhaler[®] 300 Mikrogramm, Stand Dezember 2010; Hirobriz[®] Breezhaler[®] 150 Mikrogramm, Stand Dezember 2010 und Hirobriz[®] Breezhaler[®] 300 Mikrogramm, Stand Dezember 2010) wurden in die Auswertung mit einbezogen.

Die Publikationen von **Pontier et al.**, J Biol Chem 2008, **Kornmann et al.**, Eur Respir J 2011 und **Korn et al.** wurden bereits unter Einwand 6 bis 10 bewertet, s. o.

Es liegen keine Belege mittels direkt vergleichenden, randomisierten, klinischen Studien mit patientenrelevanten Endpunkten vor, die eine verlässlich signifikante und klinisch relevante therapeutische Verbesserung von Indacaterol vs. den anderen in der Festbetragsgruppe befindlichen Wirkstoffen in der Langzeittherapie konsistent zeigen.

4.2.2.2.4 Belastungstoleranz

Einwand (40):

Die Wirkungen von Indacaterol auf die Belastungstoleranz wurden in klinischen Studien nicht mit FOR oder SALM verglichen. Jedoch weisen Ergebnisse aus zwei Plazebokontrollierten Studien zu Indacaterol darauf hin, dass Verbesserungen der Lungenfunktion in einer Steigerung der Belastungstoleranz resultieren.

In Studie B2318 erhöhte Indacaterol 300 µg die inspiratorische Kapazität, verglichen mit Plazebo, über 14 Behandlungstage bei 27 COPD-Patienten. Diese Zunahme der inspiratorischen Kapazität ging mit einer stärkeren Zunahme der Belastungstoleranz (gemessen mittels Fahrrad-Ergometer) unter Indacaterol-Behandlung als unter Plazebo einher. Studie B2311 führte bei 89 COPD-Patienten zu ähnlichen Ergebnissen. Der Unterschied zwischen Indacaterol und Plazebo liegt innerhalb bzw. über der vorgeschlagenen Spanne für den MCID von 0,77-1,75 min.

Bewertung:

Casaburi, COPD 2005, ist ein Symposiumsartikel, der sich mit Einflussfaktoren auf die Belastungstoleranz und die Bedeutung dessen für den minimal bedeutsamen Unterschied in der Behandlung beim Krankheitsbild der COPD beschäftigt. Indacaterol ist nicht Gegenstand der Publikation. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Die Publikationen von **O'Donnell**, Proc Am Thorac Soc 2006 und **Beier et al.**, Pulm Pharmacol Ther 2009 wurden bereits unter Einwand 27 bis 28 bewertet, s. o.

Es liegen keine Belege mittels direkt vergleichenden, randomisierten, klinischen Studien mit patientenrelevanten Endpunkten vor, die eine verlässlich signifikante und klinisch relevante therapeutische Verbesserung von Indacaterol vs. den anderen in der Festbetragsgruppe befindlichen Wirkstoffen in der Langzeittherapie konsistent zeigen.

4.2.2.2.5 Exazerbationen

Einwand (41):

Das Studiendesign der aktuellen Studien zu Indacaterol war nicht für die Beurteilung von Exazerbationen ausgelegt.

Der Nutzen von Indacaterol zur Reduzierung der Exazerbationsraten wird zurzeit in Studie B2348 untersucht, einer 52-wöchigen, randomisierten, doppelblinden Wirksamkeitsstudie zum Vergleich zwischen Indacaterol 150 µg und Tiotropium im Hinblick auf die Lungenfunktion, Exazerbationsraten und damit zusammenhängende Outcomes.

Bewertung:

Es liegen keine Belege mittels direkt vergleichenden, randomisierten, klinischen Studien mit patientenrelevanten Endpunkten vor, die eine verlässlich signifikante und klinisch relevante therapeutische Verbesserung von Indacaterol vs. den anderen in der Festbetragsgruppe befindlichen Wirkstoffen in der Langzeittherapie konsistent zeigen.

4.2.2.3 Klinische Sicherheit von Indacaterol

Einwand (42):

Die Gesamtinzidenz unerwünschter Ereignisse wird als vergleichbar bei Indacaterol- und Plazebo-Patienten angegeben. Die Nebenwirkungsrate von Indacaterol 150 µg und 300 µg war zwar höher als die Nebenwirkungsrate von FOR und SALM, jedoch nicht dosisabhängig (und war bei 600 µg sogar niedriger).

Einwand (43):

Hinsichtlich der Arzneimittelsicherheit ist Indacaterol in einer Tagesdosis von 600 µg bei einer einjährigen Behandlungsdauer offensichtlich sicher und bietet damit eine gute therapeutische Sicherheitsbreite für die Verordnung der zugelassenen Indacaterol-Dosierungen.

Einwand (44):

Insgesamt ist die Sicherheit von Indacaterol mit der der LABA FOR und SALM in therapeutischen Dosierungen vergleichbar.

Die zahlreichen klinischen Nachweise unterstützen die Schlussfolgerung, dass Indacaterol ein Sicherheitsprofil aufweist, das mindestens mit dem der zweimal täglich anzuwendenden LABA vergleichbar ist.

Bewertung:

Feldmann et al., BMC Pulm Med 2010, beschreiben Ergebnisse der zwölfwöchigen, doppelblinden INLIGHT 1 (INDacaterol efficacy evaluation usInG 150 µg doses with COPD patients 1)-Studie, welche Indacaterol 150 µg (n = 211) vs. Placebo (n = 205) vergleicht. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Sechs der Autoren sind der Fa. Novartis zugehörig, von der die Studie auch durch Koautorenschaft und finanziell unterstützt wurde. Zwei weitere Autoren geben mögliche Interessenkonflikte an.

Rennard et al., Chest 2009, liegt lediglich als Abstract inklusive Vortragsfolien vor und kann nicht in die Auswertung mit einbezogen werden, da keine abschließende valide Bewertung der Publikation möglich ist.

Abramson et al., Am J Respir Med 2003, ist ein narrativer Review zu unerwünschten Effekten von Beta2-Agonisten. Indacaterol ist nicht Gegenstand der Publikation. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Ein Autor gibt mögliche Interessenkonflikte an.

Die Publikation von **Dahl et al.**, Thorax 2010, wurde bereits unter Einwand 11 bis 18 bewertet, s. o. Die Publikation von **Kornmann et al.**, Eur Respir J 2011, wurde bereits unter

Einwand 6 bis 10 bewertet, s. o. Die Publikation von **Donohue et al.**, Am J Respir Crit Care Med 2010 wurde bereits unter Einwand 26 bewertet, s. o.

Wie selbst vom Stellungnehmer angeführt ist die Dosierung von 600 µg Indacaterol pro Tag in Deutschland nicht zugelassen. Es liegen keine Belege mittels direkt vergleichenden, randomisierten, klinischen Studien mit patientenrelevanten Endpunkten vor, die eine verlässlich signifikante und klinisch relevante therapeutische Verbesserung von Indacaterol vs. den anderen in der Festbetragsgruppe befindlichen Wirkstoffen in der Langzeittherapie konsistent zeigen.

4.2.2.4 Compliance

Einwand (45):

Die Wirkung von Indacaterol 24 Stunden nach der Anwendung zeigt, dass Indacaterol zu Recht als einmal täglich anzuwendenden Bronchodilatator bezeichnet wird. Die einmal tägliche Anwendung bietet ein vereinfachtes Dosierungsschema, welches für die Compliance und Adhärenz der Patienten wichtig ist und eine entscheidende Rolle für die erfolgreiche Behandlung der COPD spielt.

Einwand (46):

Eine rasch eintretende Bronchodilatation wie nach Inhalation von Indacaterol führt zu einer schnellen und anhaltenden Symptomlinderung und vermittelt dem Patienten durch das Wirkerlebnis direkt nach der Inhalation ein Gefühl der Sicherheit. Dieser Effekt kann möglicherweise auch den geringeren Verbrauch von Notfallmedikamenten erklären, der in den klinischen Studien mit Indacaterol beobachtet wurde, sowie auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität verbessern. Grundsätzlich ist bei COPD-Patienten die Therapie-treue (Therapieadhärenz) bei Medikamenten, die keine sofortige oder direkte Wirkung auf die Symptome haben, geringer ausgeprägt. Bei Patienten, die einen unmittelbaren Nutzen feststellen, wird auch mit größerer Wahrscheinlichkeit die Behandlung regelmäßig fortgesetzt.

Das rasche Einsetzen der Bronchodilatation unter Indacaterol ist eine wesentliche Eigenschaft, die sich in der Praxis positiv auf die Therapietreue (Therapieadhärenz) des Patienten auswirken könnte.

Bewertung:

Tamura und Otha, Respir Med 2007, befassen sich mit der Adhärenz bei Asthma- und COPD-Patienten mittels Vergleich von inhalativer und transdermaler Wirkstoffapplikation. Indacaterol ist nicht Gegenstand der Publikation. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Breekveldt-Postma et al., Respir Med 2007, vergleichen die Persistenz von Tiotropiumbromid mit anderen respiratorischen Wirkstoffen bei der Behandlung des Krankheitsbildes der COPD. Indacaterol ist nicht Gegenstand der Publikation. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Die Publikation wurde durch *Reviewer* und finanziell von den Fa. Pfizer und Boehringer Ingelheim unterstützt.

Bourbeau und Bartlett, Thorax 2009, befassen sich mit der Adhärenz bei COPD-Patienten. Indacaterol ist nicht Gegenstand der Publikation. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Im EPAR wird zur einmaligen Gabe ausgeführt, dass dies sich ggf. in der klinischen Praxis erst finden wird. Die pharmakologischen Interaktionen mit dem Beta-Rezeptor sind vergleichbar mit denen anderer lang wirkender Beta-Agonisten. In wieweit die geringen Unterschiede einen klinischen Bedarf für ein „ultralang wirkenden“ LABA erfüllen werden, sei schwer zu sagen.⁸

⁸ Seite 36: „*The response whether the once daily dosing schedule of indacaterol represents a true patient benefit will have to wait until the product will be used in clinical practice. Judged by the basic pharmacology of interaction at the β -receptor, ex-vivo inhibition of induced bronchial smooth muscle contraction, and duration of action, indacaterol looks quite similar to other long acting beta agonists. How these modest differences will fulfil the clinical need of ‘ultra long actin’ LABA is difficult to say.*”

Die Compliance ist von zahlreichen Faktoren abhängig, insbesondere auch von der Arzt-Patient-Interaktion sowie sozialen Einflussfaktoren und der Motivationslage des Patienten (**Maßnahmen zur Verbesserung der Compliance bzw. Adherence in der Arzneimitteltherapie mit Hinblick auf den Therapieerfolg**. Gorennoi et al. HTA-Bericht, DIMDI, 2007. http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta206_bericht_de.pdf, Zugriff am 16.03.2011). In der Publikation **Nationale VersorgungsLeitlinie COPD, Langfassung, Version 1.8, April 2011** (http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/copd/pdf/nvl_copd_lang.pdf, Zugriff am 30.05.2011) wird darüber hinaus jedoch wie folgt ausgeführt:

„Ziele der medikamentösen Therapie sind in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer, der Erkrankungsschwere, dem Alter des Patienten und seiner Begleiterkrankungen:

- *Reduktion der Symptome (Dyspnoe, Husten, Auswurf);*
- *Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit;*
- *Steigerung der Lebensqualität durch Abnahme der COPD-bedingten Beeinträchtigungen;*
- *Prävention und Reduktion von Exazerbationen, bzw. Milderung der Verläufe im Sinne einer Verminderung der Häufigkeit und Schwere und Verkürzung der Dauer von Exazerbationen.*

Die Pharmakotherapie ist jedoch nicht in der Lage, die Mortalität zu senken oder den jährlichen Lungenfunktionsabfall (FEV1) bzw. den Progress der Erkrankung zu verhindern. Mit keiner der vorhandenen medikamentösen Therapieansätze lässt sich die Progression der Beeinträchtigung der Lungenfunktion beeinflussen.

Der kurzfristige Medikamenteneffekt lässt keine Rückschlüsse auf den Langzeiteffekt (> 1 Jahr) zu. Behandelt werden sollen alle symptomatischen COPD-Patienten. Bei weiter bestehender Symptomatik muss die Therapie – sei es durch Dosissteigerung, sei es durch eine Kombinationstherapie – intensiviert werden. Die Substanzauswahl und der Applikationsweg muss sich an den individuellen Bedürfnissen des Patienten orientieren.“

Die Arzneimittel-Therapie dient der Behandlung der Symptome, es ist jedoch für keine Arzneimittel-Therapie beim Krankheitsbild der COPD belegt, dass durch Therapieadhärenz die Mortalität und/oder der Progress der Erkrankung beeinflusst wird. Welchen Vorteil eine Verbesserung der Adhärenz hat, lässt sich zurzeit nicht folgern.

Es liegen keine Belege mittels direkt vergleichenden, randomisierten, klinischen Studien mit patientenrelevanten Endpunkten vor, die eine verlässlich signifikante und klinisch relevante therapeutische Verbesserung von Indacaterol vs. den anderen in der Festbetragsgruppe befindlichen Wirkstoffen in der Langzeittherapie konsistent im Hinblick auf die Compliance bzw. Adherence zeigen. Dies findet sich auch im Fazit (Seite 36) des EPARs zu Indacaterol.

Die Eingruppierung von Arzneimitteln in eine Festbetragsgruppe bedeutet nicht, dass diese Arzneimittel im Sinne einer aut-idem-Regelung beliebig bei einem Patienten austauschbar sind. Ebenfalls sind mit einer Festbetragsgruppenbildung keine therapeutischen Entscheidungen hinsichtlich der Auswahl eines Fertigarzneimittels präjudiziert. Festbeträge haben soweit wie möglich eine für die Therapie hinreichende Auswahl zu gewährleisten.

4.2.3 Sonstige Einwände

4.2.3.1 Krankheitsbild der COPD

Einwand (47):

Es werden allgemeine Ausführungen zum Krankheitsbild der COPD gemacht.

Bewertung:

Cooper, Respir Med 2009, befasst sich mit dem Zusammenhang von Atemwegsobstruktion und Bewegung. Indacaterol ist nicht Gegenstand der Publikation. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Der Autor gibt mögliche Interessenkonflikte an. Die Publikation wurde finanziell von den Fa. Pfizer und Boehringer Ingelheim unterstützt.

Die Publikation von **Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**, 2008 wurde bereits unter Einwand 6 bis 10 bewertet, s. o. Die Publikation von **O'Donnell**, Proc Am Thorac Soc 2006 wurde bereits unter Einwand 27 bis 28 bewertet, s. o.

Die mit Datum vom 22.02.2011 verfügbare **Fachinformation** von **Oxis[®] Turbohaler[®] 12 Mikrogramm** (Stand August 2010) zum Wirkstoff Formoterol wurde in die Auswertung mit einbezogen.

Die mit Datum vom 11.03.2011 verfügbaren **Fachinformationen** von **Foradil[®] P** (Stand Januar 2009) zum Wirkstoff Formoterol sowie **Serevent[®] Dosier-Aerosol FCKW-frei** **Serevent[®] Diskus[®]** (Stand August 2010) zum Wirkstoff Salmeterol wurden in die Auswertung mit einbezogen.

4.2.3.2 Leitindikation

Einwand (48):

Grundlage der Gruppenbildung für Festbeträge ist eine Leitindikation, die den Substanzen und Produkten innerhalb der Gruppe gemeinsam ist. Im vorliegenden Anhörungsverfahren wird deutlich, dass die Leitindikation „Asthma“ ist, wie es schon der Gruppenname belegt. Der Wirkstoff Indacaterol mit dem Präparat Onbrez hat nicht die Zulassung „Asthma“ sondern „bronchialerweiternde Erhaltungstherapie der Atemwegsobstruktion bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD)“. Diese einzige Indikation verdeutlicht, dass Indacaterol nur sehr eingeschränkt als „pharmakologisch-therapeutisch“ vergleichbar mit den Wirkstoffen FOR und kurz SALM ist und keinesfalls als Asthmapräparat angewendet werden kann. Im Gegensatz zu den bestehenden Zulassungen von FOR und SALM wird keine Zulassung für die Monotherapie mit Indacaterol bei Asthma bronchiale angestrebt. Hieraus ergibt sich für uns eine nicht sachgerechte Gruppenbildung nach § 35 SGB V, da Indacaterol nicht über die Leitindikation verfügt und in dieser somit nicht FOR oder SALM substituieren kann.

Indacaterol (Onbrez[®] Breezhaler[®] bzw. Hirobriz[®] Breezhaler[®]) 150 µg oder 300 µg ist europaweit als einmal täglich anzuwendender Bronchodilatator zur Erhaltungstherapie der Atemwegsobstruktion bei Erwachsenen mit COPD angezeigt. Im Gegensatz zu den bestehenden Zulassungen von FOR und SALM wird keine Zulassung für die Monotherapie mit Indacaterol bei Asthma bronchiale angestrebt.

Bewertung:

Die mit Datum vom 11.03.2011 verfügbaren **Fachinformationen** von **Foradil[®] P** (Stand Januar 2009) zum Wirkstoff Formoterol sowie **Serevent[®] Dosier-Aerosol FCKW-frei** **Serevent[®] Diskus[®]** (Stand August 2010) zum Wirkstoff Salmeterol wurden in die Auswertung mit einbezogen.

Die mit Datum vom 22.02.2011 verfügbare **Fachinformation** von **Oxis[®] Turbohaler[®] 12 Mikrogramm** (Stand August 2010) zum Wirkstoff Formoterol wurde in die Auswertung mit einbezogen.

Die mit Datum vom 22.02.2011 verfügbaren **Fachinformationen** zu **Indacaterol** (Onbrez[®] Breezhaler[®] 150 Mikrogramm, Stand Dezember 2010; Onbrez[®] Breezhaler[®] 300 Mikrogramm, Stand Dezember 2010; Hirobriz[®] Breezhaler[®] 150 Mikrogramm, Stand Dezember 2010 und Hirobriz[®] Breezhaler[®] 300 Mikrogramm, Stand Dezember 2010) wurden in die Auswertung mit einbezogen.

Dem Einwand wurde durch die redaktionelle Umbenennung der Festbetragsgruppe „Beta2-sympathomimetische Antiasthmatica, Gruppe 8“ in Stufe 2 in „Beta2-Sympathomimetika, inhalativ oral, Gruppe 1“ in Stufe 2 Rechnung getragen. „Wirkstoffe sind pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar, wenn sie über einen vergleichbaren Wirkmechanismus hinaus eine Zulassung für ein gemeinsames Anwendungsgebiet oder mehrere Anwendungsgebiete besitzen.“ (4. Kapitel § 19 VerfO des G-BA) Indacaterol, Formoterol und Salmeterol haben einen vergleichbaren Wirkungsmechanismus, und sie sind alle zugelassen zur Langzeitbehandlung von Atemwegserkrankungen mit Verengung der Atemwege durch Krämpfe der Bronchialmuskulatur (obstruktive Atemwegserkrankungen). Im Übrigen sei darauf hingewiesen, dass das gemeinsame Anwendungsgebiet gemäß den Anhörungsunterlagen „chronisch obstruktive Lungenerkrankung/COPD“ lautet.

4.2.3.3 Klinische Relevanz

Einwand (49):

Es wird der IQWiG-Bericht zur Bewertung von Tiotropiumbromid bzgl. Signifikanz und klinischer Relevanz zitiert.

Bewertung:

Der vom **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)** zu bearbeitende Auftrag „Tiotropiumbromid bei COPD“ ist nicht dahin gehend formuliert, eine therapeutische Verbesserung von Indacaterol vs. anderen in der Festbetragsgruppe befindlichen Wirkstoffen zu zeigen. Vielmehr soll eine Nutzenbewertung von Tiotropiumbromid im Hinblick auf vorhandene Therapieoptionen zu Behandlung der COPD vorgenommen werden. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

4.2.3.4 Expertenmeinung

Einwand (50):

Im Anhang zur Stellungnahme wurden sieben Expertenmeinungen von klinisch tätigen Ärzten eingereicht.

Bewertung:

Expertenmeinungen sind gemäß 4. Kapitel § Abs. 4 VerfO des G-BA in die Evidenzstufe V einzuordnen und daher nicht geeignet, eine therapeutische Verbesserung von Indacaterol vs. anderen in der Festbetragsgruppe befindlichen Wirkstoffen abschließend zu zeigen.

4.2.4 Einwände zur Vergleichsgrößenberechnung

Einwand (51):

Die Vergleichsgröße wird, nach dem derzeit im Rahmen der Anhörung vorgeschlagenen Rechenverfahren, in einer Vermengung aus Wirkstärke, Applikationsfaktor, unterschiedlichen Indikationen, unterschiedlichen Packungsgrößen und Verordnungen ermittelt. Aus diesem Grund ist dieses Berechnungsverfahren stark anfällig für systematische Fehler.

Das vorliegende Anhörungsverfahren benachteiligt den Wirkstoff Indacaterol aufgrund der vorgeschlagenen Vergleichsgröße gegenüber FOR sehr stark, was dazu führen würde, dass Indacaterol einen sehr niedrigen Festbetrag bekommen würde. Die Behandlung von FOR als einmal tägliche Gabe impliziert eine Gleichsetzung mit Indacaterol (1 Kapsel FOR = 1 Kapsel Indacaterol pro Tag), was dazu führt, dass der Festbetrag einer Kapsel Indacaterol in etwa dem Festbetrag einer Kapsel FOR entspricht. Damit würden die Tagestherapiekosten für Indacaterol deutlich billiger, als die generische Gabe von FOR zweimal täglich. Faktisch bedeutet dies für Indacaterol nach unseren Berechnungen eine Preissenkung von 70 % oder mehr (analog der vorgeschlagenen Festbetragsgleichung für die aktuelle Festbetragsberechnung der Beta-2-sympathomimetischen Antiasthmatica). Eine Preisabsenkung dieser Größenordnung unterhalb FOR-Generikaniveau ist nicht gerechtfertigt für neue Wirkstoffe mit therapeutischem Zusatznutzen.

Bewertung:

Die Applikationsfrequenzen werden, da ein wirkstoffbezogener BfArM-Mustertext nicht vorliegt, den aktuell verfügbaren Fachinformationen der jeweiligen Fertigarzneimittel entnommen. Nach Anlage I zum 4. Kapitel § 2 Pkt. 3 Abs. 3 VerFO des G-BA ist die Applikationsfrequenz pro Wirkstoff zu kategorisieren, bei mehreren Angaben wird die jeweils kleinste ganze Applikationsfrequenz berücksichtigt. Dabei setzt der G-BA voraus, dass die Zulassungsbehörden neben therapeutisch sachgerechten Wirkstärken auch nur sinnvolle Dosierschemata zulassen. Verordnungen bzw. therapeutische Anwendungen können mit allen Dosierschemata erfolgen, eine Gewichtung ist objektiv nicht möglich. Für Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff Formoterol gibt es nach den Fachinformationen Therapieregime, die eine ein- bis zweimal tägliche Gabe sowie eine zweimal tägliche Dosierung vorsehen, wohingegen Salmeterol zweimal täglich und Indacaterol einmal täglich angewendet werden.

Einwand (52):

Der Wirkstoff Indacaterol ist in den Wirkstärken 150 µg und 300 µg erhältlich. Im vorliegenden Vorschlag zur Bildung der Vergleichsgröße wurde der Preis- und Produktstand vom 01.04.2010 zugrunde gelegt, sowie die Verordnungen von 2009. Das ist soweit nachvollziehbar, allerdings wurde der Verordnungsanteil in % bei beiden Wirkstärken mit 0 % gewichtet. Das ist nicht korrekt, da wir Onbrez[®] 150 µg bereits Mitte Dezember 2009 eingeführt haben. Dementsprechend wurde Onbrez[®] 150 µg bereits auch im vergangenen Jahr verordnet, auch wenn das Präparat aus zulassungstechnischen Gründen noch nicht zum 15.12.2009 sondern erstmalig zum 01.01.2010 in der Lauer-Taxe gelistet werden konnte. Onbrez[®] 300 µg wurde erst am 15.03.2010 eingeführt.

Dass Onbrez[®] 150 µg bereits im Dezember verordnet und auch abgerechnet wurde, bestätigt das Schreiben der Kassenärztlichen Vereinigung Bayerns.

Die korrekte Vergleichsgröße für Indacaterol beträgt 151,5 statt 225. Wir fordern deshalb, bei der Vergleichsgrößenberechnung für Indacaterol die Verordnungen von Onbrez[®] 150 µg von 2009 zu berücksichtigen und die Vergleichsgröße entsprechend neu zu berechnen.

Bewertung:

Ein Ausdruck der **Lauer-Taxe** vom 24.08.2010 stellt dar, dass Onbrez[®] Breezhaler[®] 150 µg erstmalig zum 01.01.2010 und Onbrez[®] Breezhaler[®] 300 µg erstmalig zum 15.03.2010 in der Lauer-Taxe gelistet wurde. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Einem Schreiben der **Kassenärztlichen Vereinigung Bayerns** lässt sich entnehmen, dass in Abrechnungsdaten der Apotheken-Rechenzentren bei den bayrischen Vertragsärzten im Dezember 2009 sieben Verordnungen von Onbrez[®] vorlagen.

Ein Ausdruck von **IMS Health** vom 24.08.2010 stellt die GKV-Verordnungen von Onbrez[®] Breezhaler[®] im Zeitraum von Dezember 2009 bis Juni 2010 dar. Einzelne Verordnungen des Präparates Onbrez[®] 150 µg zulasten der GKV sind bereits im Dezember 2009 erfolgt, obwohl das Präparat erst zum 01.01.2010 in der Großen Deutschen Spezialitäten Taxe (Lauer-Taxe) gelistet wurde. Gemäß § 131 Abs. 4 SGB V sind pharmazeutische Unternehmer verpflichtet, u. a. die zur Herstellung einer pharmakologisch-therapeutischen und preislichen Transparenz im Rahmen der Richtlinien nach § 92 Abs. 1 S. 2 Nr. 6 SGB V und die zur Festsetzung von Festbeträgen nach § 35 Abs. 1 und 2 SGB V erforderlichen Daten dem G-BA sowie dem GKV-Spitzenverband zu übermitteln. Onbrez[®] Breezhaler 150 µg war in dem Zeitraum vor dem 01.01.2010 in der maßgeblichen Datenbank der Informationsstelle für Arzneispezialitäten (IFA GmbH) nicht geführt. Nach dem Vertrag zwischen der IFA GmbH und dem jeweiligen pharmazeutischen Unternehmer i. V. m. den Richtlinien der IFA zum Artikelstatus und Statuswechsel ist der meldende Hersteller verpflichtet, u. a. Angaben zur Verfügbarkeit des Produktes auf dem Markt wahrheitsgemäß zu melden. Die Daten der IFA GmbH unterstützen „die Marktteilnehmer“ technisch bei der Erfüllung gesetzlicher Verpflichtungen.

Einwand (53):

Die medizinisch korrekte Applikationsfrequenz von FOR ist zweimal täglich und nicht – wie in der Gruppenbildung vorgeschlagen – einmal pro Tag.

Dass eine 1x täglichen Gabe von FOR nicht der Realität in klinischer Praxis entspricht, zeigen auch die Auswertungen von Journalen eines IMS-Panels von über 2000 Ärzten in Deutschland. Zwischen Q2/2009 und Q3/2010 verschrieb die überwiegende Mehrheit 2x 12 µg FOR pro Tag. Die geringe Standardabweichung von 3 % (95 % Konfidenzintervall) zeigt die große Validität dieser Aussage.

Eine zugrunde gelegte Applikationsfrequenz von 1x täglich für FOR hätte die Konsequenz, dass der Festbetrag einer Kapsel FOR in etwa der Höhe einer Kapsel Indacaterol entspräche. Die Tagestherapiekosten von Indacaterol wären somit auf Festbetragsbasis trotz nachweislicher Verbesserung gegenüber SALM und FOR nur halb so hoch wie die von FOR, da FOR in der klinischen Praxis gemäß den Leitlinien 2x täglich gegeben wird. Die fehlerhafte Applikationsfrequenz führt also zu der oben beschriebenen drastischen

Preissenkung unterhalb Generikaniveau, die für Indacaterol als neuen Wirkstoff mit therapeutischem Zusatznutzen nicht gerechtfertigt ist.

Die notwendige zweifache Gabe wird auch in der DDD-Klassifikation der WHO und des WidO belegt.

Laut Definition des WidO ist die DDD die „angenommene mittlere tägliche Erhaltungsdosis für die Hauptindikation eines Arzneimittels bei Erwachsenen.“ Die DDD-Empfehlung von 24 µg belegt die notwendige 2 x Gabe: FOR, erhältlich in den Dosierungen 6 µg und 12 µg (eine Wirkstärke von 24 µg existiert nicht auf dem Markt), muss somit mit einer Applikationsfrequenz von 2-4 x täglich gewichtet werden weil die derzeit am Markt befindlichen langwirkenden Beta-2-Sympathomimetika FOR und SALM eine Wirkdauer von 12 Std. haben.

Auch in den nationalen und internationalen COPD-Behandlungsleitlinien werden für FOR zwei Anwendungen pro Tag empfohlen.

Dabei wird bei FOR, abhängig von Inhalator und Erkrankung (COPD oder Asthma), eine Wirkstärke von 9-24 µg und bei SALM eine Wirkstärke von 50 µg angewendet. Zwar ist eine Wirkverstärkung durch Dosiserhöhung möglich, jedoch nur unter Inkaufnahme von Nebenwirkungen. Bisherige Untersuchungen unterstellen zwar eine Wirksamkeit von FOR, vor allem in hohen Dosierungen, über 12 Std. hinaus, ein statistisch signifikanter Nachweis der Wirkung jenseits 12 Std. ist aber noch nicht gelungen.

Die derzeitige Vergleichsgröße für FOR muss auf den Applikationsfaktor 2 korrigiert werden und somit 18,8 betragen. Nur so wäre die korrekte Vergleichbarkeit von Indacaterol abgebildet.

Bewertung:

Ein Schreiben von **IMS Health** nimmt Stellung zu mittleren Tagesdosen von Formoterol. IMS[®] Mecal Data hat die durchschnittliche Tagesdosis von Formoterol 12 µg Kapseln in sechs Ländern (Deutschland, Frankreich, Italien, Spanien, USA und Vereinigtes Königreich) analysiert. Danach werden entsprechende Arzneimittel zweimal täglich angewandt.

Ungeachtet der möglichen Einmal-Dosierung von Oxis® in Deutschland zeigt die Auswertung, dass auch für dieses Präparat die zweimal tägliche Applikation die übliche klinische Praxis darstellt.

Der G-BA setzt voraus, dass die Zulassungsbehörden nur sinnvolle Dosierschemata zulassen. Verordnungen bzw. therapeutische Anwendungen können demnach mit allen zugelassenen Dosierschemata erfolgen, eine Gewichtung ist objektiv nicht möglich (vgl. auch Bewertung von Einwand 51).

Palmqvist et al., Eur Respir J 1997, beschäftigen sich mit inhalativen Pulverinhalatoren zu den Wirkstoffen Formoterol und Salmeterol bei Asthmapatienten. Weder Indacaterol noch das Krankheitsbild COPD sind Gegenstand der Publikation. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Zwei Autoren sind der Fa. Astra Draco zugehörig, von der die Studie auch finanziell unterstützt wurde.

Cazzola et al., Respir Med 1995, beschreiben eine Phase-II-Dosis-Wirkungsstudie zum Vergleich von Salmeterol vs. Formoterol. Indacaterol ist nicht Gegenstand der Publikation. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Bartow und Brogden, Drugs 1998, ist ein narrativer Review zum Wirkstoff Formoterol. Indacaterol ist nicht Gegenstand der Publikation. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Guhan et al., Thorax 2000, beschreiben eine Phase-II-Studie, die den Effekt von steigenden Dosen Formoterol (24, 48 und 96 µg), Salmeterol (100, 200 und 400 µg) sowie Placebo mit Hinblick auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen an 18 gesunden Probanden untersucht. Indacaterol ist nicht Gegenstand der Publikation. Hinweise zur Fragestellung

und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Die Studie wurde inhaltlich und finanziell von der Fa. AstraZeneca unterstützt.

Pohunek et al., *Pediatr Allergy Immunol* 2004, beschreiben eine randomisierte, doppelblinde, *Crossover*-Studie mit 68 Asthmapatienten (Alter 7-17 Jahre), welche in der Tschechischen Republik durchgeführt wurde. Es wurden Einzeldosen Formoterol (4,5/6, 9/12, 18/24 oder 36/48 µg) bzw. Salmeterol (50 µg) oder Placebo bzgl. der Dosis-bezogenen Bronchodilatation und der Verträglichkeit untersucht. Weder Indacaterol noch das Krankheitsbild COPD sind Gegenstand der Publikation. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Die Studie wurde finanziell von der Fa. AstraZeneca unterstützt.

Die Publikationen von **Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**, 2008 und **Vogelmeier et al.**, *Pneumologie* 2007 wurden bereits unter Einwand 6 bis 10 bewertet, s. o. Die Publikationen vom **Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information, WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology** und **Welte et al.**, *Pulm Pharmacol Ther* 2008 wurden bereits unter Einwand 11 bis 18 bewertet, s. o.

4.2.5 Einwände im Rahmen der mündlichen Anhörung

Einwand (54):

Der Stellungnehmer hat Studien bzw. Publikationen aus dem schriftlichen Stellungnahmeverfahren in aktualisierter Version eingereicht.

Bewertung:

Die **Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2010**, ist eine aktualisierte Fassung der bereits im schriftlichen Stellungnahmeverfahren eingereichten Version „Update 2008“ (s. Einwand 6 bis 10) der von der GOLD-Initiative herausgegebenen Leitlinie zur Behandlung der COPD. Indacaterol wird lediglich bzgl. der Dosierung von 150-300 µg als lang wirkender Beta2-Agonist aufgeführt. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Cazzola et al., Drugs Today 2010, ist ein narrativer Review zum Thema Indacaterol bei der Behandlung der COPD, der bereits im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens eingereicht wurde (s. Einwand 6 bis 10). Hierbei handelt es sich lediglich um die endgültig publizierte Version unter Angabe der Seitenzahlen des Journals. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Lombardi et al., Eur J Pharm Sci 2009, ist eine Publikation zu einem bereits im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens eingereichten Abstract einer Doktorarbeit zum Thema „Thermodynamic and kinetic characterization of the interactions between β_2 -adrenoceptor agonists and lipid membranes“. Es handelt sich hierbei um experimentelle In-vitro-Untersuchungen. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Einer der Autoren ist der Fa. Novartis zugehörig, von der die Studie auch finanziell unterstützt wurde.

O'Donnell et al., *Respir Med* 2011, ist eine mittlerweile im Volltext vorliegende Publikation zu einem bereits im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens eingereichten Abstract. Hierbei handelt es sich um eine multizentrische (nähere Angaben zu den Zentren fehlen) doppelblinde, placebokontrollierte 2-Phasen-Crossover-Studie (INABLE-1-Studie: INdacaterol: endurAnce, exercise-Based, and Lung Evaluation 1) zur Untersuchung der Wirksamkeit von 300 µg Indacaterol vs. Placebo bzgl. Ausdauerübungen und Lungenhyperinflation bei COPD-Patienten ≥ 40 Jahre über einen Zeitraum von 2 x 3 Wochen. Ein Vergleich mit einem in der Festbetragsgruppe befindlichen Wirkstoff wird nicht vorgenommen. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Drei der Autoren sind der Fa. Novartis zugehörig, von der die Studie auch finanziell sowie durch *medical writer* unterstützt wurde. Die weiteren vier Autoren geben einen möglichen Interessenkonflikt an.

Im schriftlichen Stellungnahmeverfahren wurde der vorläufige **Berichtsplan** zum Auftrag **A05-18** (Tiotropiumbromid bei COPD) des IQWiGs eingereicht; nunmehr liegt der abschließende Berichtplan zu o. g. Auftrag vor. Der vom **IQWiG** zu bearbeitende Auftrag „Tiotropiumbromid bei COPD“ ist nicht dahin gehend formuliert, eine therapeutische Verbesserung von Indacaterol vs. anderen in der Festbetragsgruppe befindlichen Wirkstoffen zu zeigen. Vielmehr soll eine Nutzenbewertung von Tiotropiumbromid im Hinblick auf vorhandene Therapieoptionen zu Behandlung der COPD vorgenommen werden. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Chapman et al., *Chest* 2011, DOI 10.1378/chest.10-1830, ist eine derzeit nur elektronisch verfügbare Vorab-Publikation (*Epub ahead of print*) zu einem bereits im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens eingereichten Abstract inklusive Vortragsfolien. Hierbei handelt es sich um eine Verlängerungsstudie der 26-wöchigen Studie (INDORSE: indacaterol double-blind one-year safety evaluation; Studienende nach 52 Wochen), welche bereits bei Donohue et al. (2010) unter Einwand 26 bewertet wurde. In der Verlängerungsphase sollte insbes. die Langzeitsicherheit von Indacaterol untersucht werden. Die Studie wurde ohne den vorherigen Tiotropiumbromid-Arm weitergeführt, d. h. Indacaterol (150 µg bzw. 300 µg) vs. Placebo bei 415 COPD-Patienten. Ein direkter Vergleich mit einem Wirkstoff aus der bestehenden Festbetragsgruppe ist nicht erfolgt. Hinweise zur Fra-

gestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Vier der Autoren sind der Fa. Novartis zugehörig, von der die Publikation auch finanziell sowie durch *medical writer* unterstützt wurde. Die zwei weiteren Autoren geben einen möglichen Interessenkonflikt an.

Einwand (55):

Indacaterol hat eine Wirkdauer von über 24 Stunden, während Formoterol und Salmeterol nur 12 Stunden wirken. Dies macht die 2 x tägliche Gabe von Formoterol und Salmeterol notwendig, während Indacaterol nur 1 x täglich inhaliert werden muss.

Daher wurde Indacaterol nach der Klassifikation von Fricke und Klaus mit B (= Verbesserung pharmakodynamischer oder pharmakokinetischer Eigenschaften bekannter Wirkprinzipien) klassifiziert. Diese Daten wurden vom AKdÄ-Mitglied und Facharzt für Pharmakologie Prof. Dr. Ulrich Schwabe zusammengefasst.

Im Gegensatz zu den 2 x täglich anzuwendenden LABA bietet Indacaterol einen bronchodilatatorischen Effekt über 24 Stunden.

Bewertung:

Neue Arzneimittel 2009/2010 – eine kritische Bewertung sind Vortragsfolien von Prof. Dr. Ulrich Schwabe anlässlich des Therapie-Symposiums 2010 der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, der Ärztekammer Hamburg und der KV Hamburg am 15. Dezember 2010. Er befasst sich u. a. mit der Publikation von **Dahl et al.** (2010), die bereits unter Einwand 11 bis 18 bewertet wurde, s. o. Prof. Dr. Schwabe weist bzgl. des Auftretens von Exazerbationen darauf hin, dass kein signifikanter Unterschied zwischen Indacaterol vs. Formoterol gezeigt werden konnte. Außerdem wird die Tagesdosis von Indacaterol als 82-169 % teurer im Vergleich zu Formoterol angegeben. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Der Autor gibt mögliche Interessenkonflikte an.

Die Übersicht **Patentgeschützte Analogpräparate (Me-too-Liste 2011)** der KV Nordrhein und der nordrheinischen Krankenkassen listet die mit Stand vom 01.03.2011 als Me-too-Präparat eingestuftes Fertigarzneimittel, gültig für den KV-Bereich Nordrhein, auf. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Die **Zusammenfassende Dokumentation zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses** über eine Änderung der Arzneimittelrichtlinie (AM-RL): Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung und Anlage X – Aktualisierung der Vergleichsgrößen: **Beta2-sympathomimetische Antiasthmatica, Gruppe 8, in Stufe 2** vom 25. Januar 2010 beinhaltet u. a. die Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens. Es wird auf Seite 50 u. a. die Studie von van Noord et al., Eur Respir J 1996, bewertet. Indacaterol wurde ebenso wenig in die Studie eingeschlossen wie COPD-Patienten. Die Studie wurde auch im Rahmen des aktuellen schriftlichen Stellungnahmeverfahrens eingereicht, s. Bewertung unter Einwand 6 bis 10. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Die **Nationale VersorgungsLeitlinie COPD**, Langfassung, Version 1.7, Februar 2010, beschreibt u. a. die Behandlung von Patienten mit COPD in Deutschland auf der Basis wissenschaftlich begründeter, angemessener, wirtschaftlicher und qualitätsgesicherter Verfahren der Diagnostik, Prävention und Behandlung und gibt Empfehlungen für ein strukturiertes und optimiertes Management dieser chronischen Erkrankung. Auf der vom Stellungnehmer hervorgehobenen Seite 42 wird die medikamentöse Therapie mittels Anticholinergika und Theophyllin beschrieben. Indacaterol ist nicht Gegenstand der Publikation. Auch in der aktuell verfügbaren Version der **Nationalen VersorgungsLeitlinie COPD, Langfassung, Version 1.8, April 2011** (http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/copd/pdf/nvl_copd_lang.pdf, Zugriff am 30.05.2011) wird Indacaterol nicht aufgeführt. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Die **Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses** in der Fassung vom 18. Dezember 2008, in Kraft getreten am 1. April 2009, geändert am 17. Dezember 2009, in Kraft getreten am 12.02.2010 regelt auf der Grundlage von § 91 Abs. 4 S. 1 Nr. 1 SGB V die Entscheidungsverfahren des Gemeinsamen Bundesausschusses in allgemeiner Form sowie die für bestimmte Entscheidungen geltenden speziellen Regelungen. Auf der vom Stellungnehmer hervorgehobenen Seite 46 werden allgemeine Aufgreifkriterien für die Festbetragsgruppenbildung, Kriterien für die pharmakologische Vergleichbarkeit sowie für die chemische Verwandtschaft von Wirkstoffen festgelegt (4. Kapitel §§ 16 bis 18). Die Pharmakotherapie der COPD ist nicht Gegenstand der Verfahrensordnung. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Die vom Stellungnehmer im Rahmen der mündlichen Anhörung im *Handout* erwähnten Publikationen von **Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2008**, und **Beeh und Beier**, Adv Ther 2010, wurden bereits unter Einwand 6 bis 10 bewertet, s. o.

Einwand (56):

Indacaterol hat einen therapierelevanten höheren Nutzen. Indacaterol hat nicht nur einen Vorteil durch die Einmalgabe, sondern bietet auch eine therapierelevante Verbesserung für die Patienten gegenüber 12-Stunden-LABAs. In der Summe zeigen die Ergebnisse der Vergleiche von Indacaterol versus Formoterol und Salmeterol konsistent über alle Studien hinweg in nahezu allen Parametern die Vorteile von Indacaterol.

Der Stellungnehmer fasst anhand der Studie von Kornmann et al. (2011) zusammen: Bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität war der Anteil der Patienten, die eine klinisch relevante Verbesserung erreichten, unter Indacaterol signifikant größer als unter Salmeterol. Gleiches gilt auch für den patientenrelevanten Endpunkt Atemnot. Patienten unter Indacaterol-Behandlung benötigen signifikant weniger Notfall-, sprich Bedarfsmedikation und konnten an signifikant mehr Tagen ihren gewohnten Tätigkeiten nachgehen als unter Salmeterol-Behandlung.

Der Stellungnehmer sieht anhand der Studie von Korn et al. (2011) in allen Subgruppen statistisch signifikante Vorteile von Indacaterol gegenüber Salmeterol.

Anhand der vorgestellten Daten wird gezeigt, dass Indacaterol einen therapierelevanten höheren Nutzen als andere Arzneimittel dieser Wirkstoffgruppe – sprich Formoterol und Salmeterol – hat und somit nach § 35 Abs. 1 S. 3 2. HS SGB V von der Festbetragsgruppe auszunehmen ist.

Einwand (57):

Responderanalysen sind ein geeignetes Mittel zur Darstellung des klinisch relevanten Zusatznutzens von Indacaterol.

Nach dem Entwurf zum vierten Methodenpapier des IQWiG heißt es:

„Bei der Betrachtung von Responderanalysen ist es erforderlich, dass bei diesen Analysen ein validiertes bzw. etabliertes Responsekriterium angewendet wurde (im Sinne einer individuellen Minimal Important Difference [MID]). Liegt bei einer solchen Auswertung ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Anteile an Respondern zwischen den Gruppen vor, wird dies als Nachweis eines relevanten Effekts angesehen, da die Responssedefinition bereits eine Schwelle der Relevanz (nämlich die MID) beinhaltet.“

Der Stellungnehmer macht methodische Ausführungen zu den aus Responderanalysen resultierenden Odds Ratios, bzw. wie diese zu interpretieren sind.

Bewertung:

Korn et al., Respir Med 2011, lag im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens als Kongressbeitrag lediglich in Abstractform vor und ist in der Zwischenzeit im Volltext veröffentlicht worden. Hierbei handelt es sich um Ergebnisse der INdacaterol: investigating Superiorlty vs SalmeTerol (INSIST)-Studie, welche über einen Zeitraum von zwölf Wochen im randomisierten, multizentrischen (142 Zentren in 8 Ländern, nähere Angaben zu den Zentren fehlen), doppelblinden, *double-dummy* Parallelgruppendesign die Wirksamkeit von Indacaterol 150 µg (n = 560) vs. 2 x/Tag 50 µg Salmeterol (n = 563) bei COPD-Patienten ≥ 40 Jahre untersucht. Einschlusskriterien waren u. a. eine Raucheranamnese mit mind. zehn Packungsjahren, FEV₁ ≥ 30 % und < 80 % und ein FEV₁/FVC-Quotient von < 70 %. Als primärer Endpunkt wurde die FEV₁ standardisierte Fläche unter der Kur-

ve (*Area under the curve*, AUC) im Zeitraum von 5 Minuten bis 11 Stunden 45 Minuten in Woche zwölf festgelegt. Weitere Endpunkte waren der 24 Stunden FEV₁ (Mittel von 23 Stunden 10 Minuten und 23 Stunden 45 Minuten nach Dosisgabe) in Woche 12, FEV₁ und FCV gemessen über 24 Stunden, TDI und der Bedarf an Notfallmedikation.

In Woche 12 betrug der Unterschied im primären Endpunkt FEV₁ standardisierte AUC_{5 min – 11 h 45 min} 57 ml im Vergleich Indacaterol vs. Salmeterol ($p < 0,001$, 95 % KI 35, 79 ml). Auch in den verschiedenen Subgruppen (u. a. Raucherstatus, Schweregrad der COPD, Alter) erreicht die Differenz zwischen den beiden Gruppen in keinem Fall den minimal klinisch relevanten Unterschied für den Surrogatparameter FEV₁ von 120 ml. Daher ist das vorliegende signifikante Ergebnis als klinisch nicht relevant zu werten.

Im sekundären Endpunkt 24 Stunden FEV₁ in Woche 12 wird ein Gruppenunterschied von 60 ml zugunsten von Indacaterol gezeigt ($p < 0,001$, 95 % KI 37, 83 ml). Die adjustierte mittlere Differenz für den TDI wird in Woche zwölf mit 0,63 ($p < 0,001$, 95 % KI 0,30, 0,97) angegeben. Der Bedarf an Notfallmedikation wurde in der Indacaterol-Gruppe um -0,18 Hübe/Tag vs. Salmeterol gesenkt (95 % KI -0,36, 0,00). Nach Aussage der Autoren gibt es keinen klar definierten Schwellenwert, ab dem ein Unterschied in der Anwendung der Notfallmedikation als klinisch relevant anzusehen wäre. Wie auch im primären Endpunkt sind ebenfalls sämtliche in den sekundären Endpunkten vorliegenden signifikanten Ergebnisse als klinisch nicht relevant zu werten. Die vorliegende Studie war nur über eine Dauer von zwölf Wochen angelegt und nicht über den für die Beurteilung einer Symptomlinderung empfohlenen Zeitraum von 26 Wochen, weshalb die Angabe der OR in Woche 12 nicht als Beleg für eine signifikante und klinisch relevante therapeutische Verbesserung gewertet werden kann.

Unerwünschte Ereignisse traten in 33,8 % der Indacaterol-Gruppe vs. 33,5 % der Salmeterol-Gruppe auf; wobei 3,6 % der Indacaterol-Gruppe schwere unerwünschte Ereignisse aufwies vs. 2,8 % in der Salmeterol-Gruppe. Die Studie beendeten 8,8 % der Indacaterol-Gruppe vs. 7,1 % der Salmeterol-Gruppe vorzeitig. Aufgrund von unerwünschten Ereignissen beendeten 3,6 % der Indacaterol-Gruppe vs. 2,1 % der Salmeterol-Gruppe die Studie vorzeitig.

Drei der Autoren sind der Fa. Novartis zugehörig, von der die Studie auch finanziell sowie durch *medical writer* unterstützt wurde. Die weiteren drei Autoren geben einen möglichen Interessenkonflikt an.

Die Publikation von **Kornmann et al.**, Eur Respir J 2011 wurde bereits unter Einwand 6 bis 10 bewertet, s. o. Im primären Endpunkt konnte für den Surrogatparameter FEV₁ kein klinisch relevanter Unterschied von Indacaterol vs. Salmeterol gezeigt werden. Die z. T. signifikanten Ergebnisse in den sekundären Endpunkten sind als klinisch nicht relevant zu werten. Wie von **Korn et. al.** (2011) angeführt, gibt es keinen klar definierten Schwellenwert, ab dem ein Unterschied in der Anwendung der Notfallmedikation als klinisch relevant anzusehen wäre. Für die Darstellung des klinisch relevanten Nutzens von Indacaterol vs. Salmeterol anhand von Responderanalysen für die sekundär erhobenen patientenrelevanten Endpunkte ist jedoch mindestens eine Studiendauer von sechs Monaten erforderlich, weshalb die Angabe der OR in Woche 12 nicht als Beleg für eine signifikante und klinisch relevante therapeutische Verbesserung gewertet werden kann.

Die Publikation des **IQWiG, Allgemeine Methoden, Version 3.0 vom 27.05.2008**, erläutert die gesetzlichen und wissenschaftlichen Grundlagen, nach denen das Institut Nutzen und Schaden von medizinischen Maßnahmen bewertet. Indacaterol ist nicht Gegenstand der Publikation. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Die Publikation des **IQWiG, Allgemeine Methoden, Entwurf für Version 4.0 vom 09.03.2011**, erläutert die gesetzlichen und wissenschaftlichen Grundlagen, nach denen das Institut Nutzen und Schaden von medizinischen Maßnahmen bewertet. Die wesentlichen inhaltlichen Änderungen im Vergleich zur Version 3.0 der „Allgemeinen Methoden“ des Instituts vom 27.05.2008 werden gesondert aufgeführt. Indacaterol ist nicht Gegenstand der Publikation. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Responderanalysen sind beim Krankheitsbild COPD ein etabliertes Instrument, um Therapieerfolge zu messen. Jedoch ist eine empfohlene Mindeststudiendauer einzuhalten, um bezüglich Symptomen verlässliche Aussagen treffen zu können. Für die chronische Erkrankung COPD werden im Berichtsplan zum Auftrag A05-18 (Tiotropiumbromid bei COPD) des IQWiGs mindestens sechs Monate Studiendauer gefordert. Dies entspricht

dem Zeitraum, wie er zum Nachweis einer Linderung von COPD-Symptomen von der EMA als relevant angesehen wird.

Eine Studie, die den Einfluss der anhaltenden Verbesserung der Lungenfunktion auf die Exazerbationen untersucht, liegt derzeit nicht vor, würde aber nach Aussage des Stellungnehmers derzeit durchgeführt. Der zur Beurteilung der Symptome empfohlene Studienzeitraum von 24 bis 26 Wochen bzw. 6 Monaten wird nicht untersucht bzw. es werden die Primäranalysen nach Woche 12 durchgeführt, was jedoch nur ein geeigneter Zeitpunkt zur Beurteilung der Lungenfunktion ist. In Woche 26 nähern sich die Ergebnisse wieder an, sodass keine Belege vorliegen, die eine verlässlich signifikante und klinisch relevante therapeutische Verbesserung von Indacaterol vs. den anderen in der Festbetragsgruppe befindlichen Wirkstoffen in der Langzeittherapie konsistent zeigen. Auch in den mit Datum vom 30.05.2011 aktuell verfügbaren **Fachinformationen** zum Wirkstoff **Indacaterol** (Onbrez[®] Breezhaler[®] 150 Mikrogramm, Stand Dezember 2010; Onbrez[®] Breezhaler[®] 300 Mikrogramm, Stand Dezember 2010; Hirobriz[®] Breezhaler[®] 150 Mikrogramm, Stand Dezember 2010 und Hirobriz[®] Breezhaler[®] 300 Mikrogramm, Stand Dezember 2010) wird die Symptomlinderung lediglich für den Zeitraum von sechs Monaten angegeben. Im vom Stellungnehmer im Rahmen der mündlichen Anhörung vorgelegten *Handout* werden die Unterschiede in den Responderraten u. a. für die sekundären Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität und Dyspnoe in Woche 26 als statistisch nicht signifikant angegeben. Anzumerken ist, dass in alle Studien nur Patienten mit einer Raucheranamnese eingeschlossen wurden, das Rauchverhalten wurde jedoch im Laufe der Studie nicht untersucht.

Einwand (58):

Der Stellungnehmer geht im Rahmen der mündlichen Anhörung nicht auf den Vergleich Indacaterol vs. Formoterol ein, da die Daten bereits im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens eingereicht wurden.

Der Stellungnehmer führt aus, dass man für Indacaterol statistisch signifikante Vorteile gegenüber zweimal täglich gegebenem Formoterol gesehen habe, nämlich in der Lungenfunktion 100 ml hinsichtlich des Parameters FEV₁. Es würde eine sehr gute Responderrate von Indacaterol hinsichtlich des Parameters Atemnot vorliegen. Ebenfalls konnten In-

dacaterol-Patienten deutlich häufiger auf die Anwendung ihres Notfallsprays verzichten als Formoterol-Patienten.

Bewertung:

Worth et al., Respir Med 2011, beschreiben eine Analyse des kardio- und zerebrovaskulären Sicherheitsprofils von Indacaterol vs. Formoterol, Salmeterol, Tiotropium und Placebo anhand gepoolter Daten von 4 635 COPD-Patienten aus drei Phase-III-Studien (**Dahl et al.**, Thorax 2010, **Donohue et al.**, Am J Respir Crit Care Med 2010 und **Kornmann et al.**, Eur Respir J 2011), die bereits im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens im Volltext eingereicht und unter Einwand 6 bis 10, 18 und 26 bewertet wurden, s. o. Unerwünschte Ereignisse wurden sowohl insgesamt als auch nach den Kriterien des *standardised MedDRA query* (SMQs) und der *Anti-Platelet Trialists` Collaboratoin* (APTC) analysiert.

Der Vergleich von Indacaterol vs. Placebo vs. Formoterol vs. Salmeterol zeigt keine signifikante Steigerung der Inzidenz unerwünschter kardio- und zerebrovaskulärer Ereignisse. Auch für schwere unerwünschte kardio- und zerebrovaskuläre Ereignisse ist für keine der Gruppen eine signifikante Steigerung des relativen Risikos vs. Placebo angegeben. Die Analyse der Kombination der verschiedenen Indacaterol-Dosierungen (150, 300 und 600 µg) vs. die Kombination der Vergleichstherapien (Formoterol, Tiotropium und Salmeterol) zeigt keinen signifikanten Unterschied des relativen Risikos (0,98, $p = 0,934$) für unerwünschte kardio- und zerebrovaskuläre Ereignisse. Die Ergebnisse für schwere unerwünschte kardio- und zerebrovaskuläre Ereignisse werden als ähnlich angegeben.

Nach Analyse gemäß SMQ-Kriterien ist das häufigste unerwünschte kardio- und zerebrovaskuläre Ereignis in allen Behandlungsgruppen Arrhythmie. Die Inzidenz für Arrhythmien in der Indacaterol-Gruppe vs. die anderen Behandlungsgruppen wird als ähnlich angegeben. Auch die Analyse der Inzidenz für unerwünschte kardio- und zerebrovaskuläre Ereignisse anhand der APTC-Kriterien zeigt keine signifikante Steigerung des relativen Risikos (1,27; 95 % KI 0,56, 2,89; $p = 0,68$) für die Kombination aller Indacaterol-Dosierungen vs. die Kombination der Vergleichstherapien (Formoterol, Tiotropium, Salmeterol und Placebo).

Die absolute Anzahl der Todesfälle beträgt 4 (0,19 %) in der Indacaterol-Gruppe (kombinierte Dosierungen) vs. 2 (0,36 %) in der Formoterol-Gruppe vs. 0 in der Salmeterol-Gruppe. Die absolute Anzahl der im Zusammenhang mit kardio- und zerebrovaskulären Ereignissen stehenden Todesfälle beträgt 3 in der Indacaterol-Gruppe (kombinierte Dosierungen) vs. 1 in der Formoterol-Gruppe vs. 0 in der Salmeterol-Gruppe. Signifikanzen werden lediglich vs. Placebo angegeben.

Die Autoren schlussfolgern, dass das kardio- und zerebrovaskuläre Sicherheitsprofil von Indacaterol vs. den anderen langwirksamen bronchodilatatorischen Behandlungsformen vergleichbar ist.

Drei der fünf Autoren sind der Fa. Novartis zugehörig, zwei geben mögliche Interessenkonflikte an. Die Primärstudien wurden von der Fa. Novartis finanziell unterstützt; darüber hinaus wurde die vorliegende Publikation durch einen von der Fa. Novartis finanzierten *medical writer* sowie durch Koautorenschaft unterstützt.

Jones et al., Respir Med 2011, ist eine Analyse gepoolter individueller Patientendaten aus drei randomisierten placebokontrollierten Studien (**Dahl et al.**, Thorax 2010, **Donohue et al.**, Am J Respir Crit Care Med 2010 und **Kornmann et al.**, Eur Respir J 2011) zur Bewertung der Effekte von Indacaterol auf die Dyspnoe und den Gesundheitsstatus von COPD-Patienten. Die eingeschlossenen Studien wurden im schriftlichen Stellungnahmeverfahren im Volltext eingereicht und bereits unter Einwand 11 bis 18, 26 und 6 bis 10 bewertet wurden, s o.

Es wurden die Daten von fünf aktiven Behandlungsgruppen und der Placebogruppe gepoolt: Indacaterol 150 µg/Tag (n = 746), Indacaterol 300 µg/Tag (n = 853), Formoterol 12 µg 2x/Tag (n = 556), Salmeterol 50 µg 2x/Tag (n = 333), Tiotropium 18 µg/Tag (n = 415) und Placebo (n = 1 185); wobei Tiotropium im offenen Studiendesign untersucht wurde. Nach sechs Monaten wurden die sekundären Endpunkte der eingeschlossenen Studien Dyspnoe (TDI) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (ermittelt anhand von SGRQ) für die gepoolten aktiven Behandlungsgruppen vs. Placebo untersucht.

Die aus den gepoolten Daten adjustierten mittleren Differenzen im TDI zum Zeitpunkt nach sechs Monaten werden für n = 602 bzw. n = 651 (Indacaterol 150 µg/Tag bzw.

300 µg/Tag), n = 317 (Formoterol 12 µg 2x/Tag), n = 279 (Salmeterol 50 µg 2x/Tag), n = 320 (Tiotropium 18 µg/Tag) und n = 823 (Placebo) angegeben. Die Veränderung im TDI-Gesamt-Score wird für alle Behandlungsgruppen als statistisch signifikant vs. Placebo angegeben ($p < 0,001$). Lediglich für den direkten aktiven Vergleich von Indacaterol 300 µg/Tag vs. Formoterol wird ein signifikantes Ergebnis berichtet ($p = 0,001$), wobei der TDI-Wert nur anhand einer Abbildung abzuschätzen ist; ein Zahlenwert wird in der Publikation nicht genannt. Da absolute Zahlenangaben zu den als signifikant beschriebenen Ergebnissen in der Publikation fehlen, kann die klinische Relevanz nicht abschließend beurteilt werden. Die OR für einen klinisch relevanten Unterschied von ≥ 1 Punkt im TDI-Gesamt-Score werden für alle Behandlungsgruppen vs. Placebo als statistisch signifikant angegeben, für Indacaterol 300 µg/Tag wird ein statistisch signifikanter Unterschied vs. Salmeterol (1,50, 95 % KI 1,01, 2,24; $p < 0,05$), vs. Tiotropium (1,80, 95 % KI 1,30, 2,48; $p < 0,001$) und vs. Indacaterol 150 µg (1,41, 95 % KI 1,05, 1,88; $p < 0,05$) beschrieben.

Die Verbesserung im SGRQ-Gesamt-Score nach sechs Monaten wird wie auch die OR (für eine Verbesserung ≥ 4 Einheiten im SGRQ-Gesamt-Score) für alle aktiven Behandlungsgruppen als statistisch signifikant vs. Placebo angegeben. Eine Signifikanz zwischen den aktiven Vergleichen ist lediglich für Indacaterol 150 µg vs. Tiotropium beschrieben ($p < 0,003$), wobei der SGRQ-Wert nur anhand einer Abbildung abzuschätzen ist; ein Zahlenwert wird in der Publikation nicht genannt.

Die in der Fachinformation empfohlene – wie vom Stellungnehmer auch selbst angeführt, s. Einwand 14 – zugelassene Standarddosierung von Indacaterol ist 150 µg/Tag. Mit dieser Dosierung wurden anhand der gepoolten Daten für die untersuchten sekundären Endpunkte keine signifikante Ergebnisse vs. anderen in der Festbetragsgruppe befindlichen Wirkstoffen gezeigt. Im Ergebnis geben die Autoren an, dass Indacaterol 150 µg/Tag bzgl. des TDI-Gesamt-Scores ähnliche Effekte wie die zweimal täglich anzuwendenden Beta2-Agonisten habe; bzgl. des SGRQ-Gesamt-Scores habe Indacaterol 300 µg/Tag ähnliche Effekte wie Formoterol und Salmeterol und die 150 µg-Indacaterol-Dosis sei numerisch besser. Zusammenfassend kann die vorliegende Analyse nicht als Beleg für eine therapeutische Verbesserung von Indacaterol vs. anderen in der Festbetragsgruppe befindlichen Wirkstoffen gewertet werden. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Drei der Autoren sind der Fa. Novartis zugehörig, zwei weitere Autoren geben mögliche Interessenkonflikte an. Die Studie wurde von der Fa. Novartis durch *medical writer* und Koautorenschaft unterstützt.

Die Publikation von **Dahl et al.**, Thorax 2010 wurde bereits unter Einwand 11 bis 18 bewertet, s. o.

Einwand (59):

Die Festbetragsgruppe 8, um die es in diesem Verfahren geht, heißt bisher „Beta2-sympathomimetische Antiasthmatica“ und beinhaltet verschreibungspflichtige, lang wirk-same beta2-sympathomimetische Antiasthmatica mit inhalativer Darreichungsform. In-dacaterol ist für die Asthmabehandlung gar nicht zugelassen.

Bewertung:

Dieser Einwand wurde bereits im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens vorgebracht (Einwand 48, s. o.). Dem Einwand wurde durch die redaktionelle Umbenennung der Festbetragsgruppe „Beta2-sympathomimetische Antiasthmatica, Gruppe 8“ in Stufe 2 in „Beta2-Sympathomimetika, inhalativ oral, Gruppe 1“ in Stufe 2 Rechnung ge-tragen. „Wirkstoffe sind pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar, wenn sie über einen vergleichbaren Wirkmechanismus hinaus eine Zulassung für ein gemeinsames Anwen-dungsgebiet oder mehrere Anwendungsgebiete besitzen.“ (4. Kapitel § 19 VerfO des G-BA) Indacaterol, Formoterol und Salmeterol haben einen vergleichbaren Wirkungsme-chanismus, und sie sind alle zugelassen zur Langzeitbehandlung von Atemwegserkrankungen mit Verengung der Atemwege durch Krämpfe der Bronchialmuskulatur (obstrukti-ve Atemwegserkrankungen). Im Übrigen sei darauf hingewiesen, dass das gemeinsame Anwendungsgebiet gemäß den Anhörungsunterlagen „chronisch obstruktive Lungener-krankung/COPD“ lautet.

4.2.5.1 Weitere Studien/Publicationen

Einwand (60):

Im Rahmen der mündlichen Anhörung wurden weitere Studien/Publicationen eingereicht, auf die jedoch in der mündlichen Anhörung kein Bezug genommen wird.

Bewertung:

Rabe et al. Am Rev Respir Dis 1993, beschreiben eine 2-Phasen, doppelblinde, randomisierte placebokontrollierte Crossover-Studie zum Vergleich der Wirkungen von Salmeterol und Formoterol auf den Tonus und die Empfindlichkeit der Atemwege über einen Zeitraum von 24 Stunden bei zwölf Asthmapatienten. Indacaterol wurde ebenso wenig in die Studie eingeschlossen wie COPD-Patienten. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Das **Gutachten von Prof. Dr med. Dieter Ukena (Bremen)** ist eine Expertenmeinung und beschreibt u. a. anhand verschiedener klinischer Daten den Stellenwert von Indacaterol verglichen mit anderen bronchodilatatorischen Beta2-Sympathomimetika in der COPD-Therapie. Die in dem Gutachten aufgeführten Studien/Publicationen von **Balint et al.**, Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2010, **Beier et al.**, Pulm Pharmacol Ther 2009, **Casanova et al.**, Am J Respir Crit Care Med 2005, **Cazzola et al.**, Eur Respir J 2008, **Chapman et al.**, Chest 2011, **Dahl et al.**, Thorax 2010, **Korn et al.**, Respir Med 2011, **Kornmann et al.**, Eur Respir J 2011, **Worth et al.**, Respir Med 2011, der **Berichtsplan** zum Auftrag **A05-18** (Tiotropiumbromid bei COPD) des IQWiGs und die **Leitlinie der GOLD-Initiative** zur Behandlung der COPD wurden bereits unter den Einwänden 6 bis 10, 11 bis 18, 27 bis 28, 33, 54, 57 und 58 bewertet, s. o. Die in dem Gutachten angeführten Argumente zu den zitierten Studien/Publicationen von **Buist et al.**, Lancet 2007, und **Vogelmeier et al.**, Engl J Med 2011, können nicht in Gänze überprüft werden, da sie nicht im Volltext vorliegen. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

„Wirkstoffe sind pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar, wenn sie über einen vergleichbaren Wirkmechanismus hinaus eine Zulassung für ein gemeinsames Anwendungsgebiet oder mehrere Anwendungsgebiete besitzen.“ (4. Kapitel § 19 Verfo des G-BA) Indacaterol, Formoterol und Salmeterol haben einen vergleichbaren Wirkungsme-

chanismus und sie sind alle zugelassen zur Langzeitbehandlung von Atemwegserkrankungen mit Verengung der Atemwege durch Krämpfe der Bronchialmuskulatur (obstruktive Atemwegserkrankungen). Anhand der vorgelegten Studien und Publikationen konnte kein Beleg für einen substanzspezifischen Unterschied im Nebenwirkungsprofil erbracht werden. Inwiefern der Unterschied bzgl. der intrinsischen Aktivität einen Einfluss auf klinische Parameter hat, gilt es mittels klinischer Vergleichsstudien zu prüfen.

Auch anhand der im Rahmen der mündlichen Stellungnahmeverfahrens vorgelegten Studien/Publicationen lässt sich kein Beleg für eine verlässlich signifikante und klinisch relevante therapeutische Verbesserung von Indacaterol vs. den anderen in der Festbetragsgruppe befindlichen Wirkstoffen in der Langzeittherapie konsistent belegen. Zusammenfassend sind Indacaterol, Formoterol und Salmeterol als pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar anzusehen.

Einwand (61):

Der Stellungnehmer legt Daten aus dem Disease Analyzer von IMS Health vor, die belegen sollen, dass die durchschnittliche Applikationsfrequenz von Formoterol in der COPD bei zweimal pro Tag liegt.

Weiterhin legt der Stellungnehmer Daten des Anbieters Insight Health vor, die zeigen sollen, dass die 150 µg Dosierung im Jahr 2010 86 % aller Onbrez Verordnungen ausgemacht hat.

Die gewählte Vergleichsgröße ist vor dem Hintergrund der Verordnungsanteile nicht adäquat. Eigene Daten zeigen, dass der Anteil der 150-Mikrogramm-Dosierung deutlich über dem der 300-Mikrogramm-Dosierung liegt. Ein Verordnungssplit von 50 zu 50, wie er bisher der Berechnung zugrunde lag ist nicht korrekt. Die entsprechenden Berechnungen sollten noch einmal vorgenommen werden.

Bewertung:

Die **Auswertung von IMS Health** zur Dosierung der Therapieklasse LABA bei COPD- und Asthma Patienten für den Zeitraum März 2010 bis Februar 2011 wurde im Rahmen der Auswertung des Stellungnahmeverfahrens berücksichtigt.

Das Schreiben von **Insight Health GmbH & Co. KG** „Verordnungen von Onbrez zu Lasten der GKV in 2009 und 2010“ wurde im Rahmen der Auswertung des Stellungnahmeverfahrens berücksichtigt.

Die Berechnung der Vergleichsgrößen erfolgt mit den aktuell zur Verfügung stehenden Verordnungszahlen nach § 84 Abs. 5 SGB V. Liegen zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch keine Verordnungszahlen vor, fließen nach 4. Kapitel Anlage I § 1 Nr. 1 Abs. 2 VerfO des G-BA die Wirkstärken mit dem Gewichtungswert „1“ in die Berechnung der Vergleichsgröße mit ein. Zum Zeitpunkt der Auswertung des Stellungnahmeverfahrens liegen die Verordnungsdaten nach § 84 Abs. 5 SGB V des Jahres 2010 vor, die andere Verordnungsanteile der Wirkstärken 150 µg und 300 µg des Wirkstoffs Indacaterol zeigen. Dem Einwand des Stellungnehmers wurde Rechnung getragen und die Vergleichsgröße von Indacaterol auf Basis der Verordnungsdaten des Jahres 2010 und dem Produktstand 01.05.2011 auf 170,8 festgesetzt. Ein erneutes Stellungnahmeverfahren ist lt. 1. Kapitel § 14 der VerfO des G-BA nicht erforderlich.

4.3 Fazit

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ hat die in den schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen angeführten Argumente gründlich geprüft. Es liegen keine Belege vor, die eine verlässlich signifikante und klinisch relevante therapeutische Verbesserung von Indacaterol vs. den anderen in der Festbetragsgruppe befindlichen Wirkstoffen in der Langzeittherapie konsistent zeigen. Die Voraussetzung nach § 35 Abs. 1 S. 3 HS. 2 SGB V liegt somit für den unter Patentschutz stehenden Wirkstoff Indacaterol nicht vor. Die vorgeschlagene Umbenennung der Festbetragsgruppe „Beta2-sympathomimetische Antiasthmatica, Gruppe 8“ in Stufe 2 in „Beta2-Sympathomimetika, inhalativ oral, Gruppe 1“ in Stufe 2 sowie die Aktualisierung der Festbetragsgruppe „Beta2-Sympathomimetika, inhalativ oral, Gruppe 1“ in Stufe 2 sind sachgerecht und entsprechen den Vorgaben des § 35 Abs. 1 SGB V.