

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Umeclidinium (*Incruse*®)

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Modul 3 A

COPD

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 28.01.2016

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	18
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	20
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	33
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	34
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	36
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	36
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	42
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	42
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	45
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	46
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	49
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	53
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	55
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	57
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	57
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	60
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	60
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	67
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	67
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	68
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	73
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	73
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	73

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Schweregradeinteilung der stabilen COPD (zitiert nach NVL (¹ Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2012).	14
Tabelle 3-2 Schweregradeinteilung der COPD nach Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.	17
Tabelle 3-3: Prävalenz nach GOLD-Schweregradeinteilung bei Probanden im Alter ≥ 40 Jahre nach Geldmacher et al. 2008 (²¹ Geldmacher et al. 2008).....	22
Tabelle 3-4: Prävalenz nach Alter und Geschlecht bei Probanden im Alter ≥ 40 Jahre nach Geldmacher et al. 2008 (²¹ Geldmacher et al. 2008).....	23
Tabelle 3-5: Prävalenz nach Packungsjahren und Geschlecht bei Probanden im Alter ≥ 40 Jahre nach Geldmacher et al. 2008 (²¹ Geldmacher et al. 2008).....	23
Tabelle 3-6: Anzahl der COPD-Patienten in der Zielpopulation nach GOLD- Schweregradeinteilung (Altersgruppe ≥ 40 Jahre).....	25
Tabelle 3-7: Geschätzte Zunahme der Anzahl der COPD-Patienten in der Zielpopulation nach GOLD-Schweregradeinteilung seit 2005 bis 2016 (Altersgruppe ≥ 40 Jahre).....	26
Tabelle 3-8: Anzahl der COPD-Patienten in Deutschland nach GOLD- Schweregradeinteilung (Altersgruppe < 40 Jahre).....	27
Tabelle 3-9: Zusammenfassende Darstellung zur Anzahl der COPD-Patienten in Deutschland.....	28
Tabelle 3-10: Geschätzte Anzahl der COPD-Patienten in der Zielpopulation.....	29
Tabelle 3-11: Geschätzte Anzahl der COPD-Patienten in Deutschland im Alter ≥ 40 Jahren getrennt nach GOLD-Schweregradeinteilung III und IV	29
Tabelle 3-12: Geschätzte Anzahl der COPD-Patienten in Deutschland getrennt nach GOLD-Schweregradeinteilung II und III im Alter < 40 Jahren.....	30
Tabelle 3-13: Zusammenfassende Darstellung zur geschätzten Anzahl der COPD- Patienten in Deutschland nach COPD-Schweregradeinteilung	31
Tabelle 3-14: Geschätzte Änderung der Anzahl der COPD-Patienten in Deutschland in den Jahren 2016 bis 2021	32
Tabelle 3-15: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	33
Tabelle 3-16: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	35
Tabelle 3-17: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	43
Tabelle 3-18: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	44
Tabelle 3-19: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	45

Tabelle 3-20: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	47
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	51
Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	52
Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)	53
Tabelle 3-24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	54
Tabelle 3-25: Zusammenfassung - Maßnahmen zur Risikominimierung	68

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Schweregradeinteilung der COPD nach Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.	16

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACOS	Asthma and COPD Overlap Syndrome
AUC	Area Under the Curve
BOLD	Burden of Obstructive Lung Disease
CAT	COPD Assessment Test
CCQ	Clinical COPD Questionnaire
C _{max}	Maximum Concentration
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
DDD	Defined Daily Dose
DRG	Diagnosis-Related Group
ECRHS	European Community Respiratory Health Survey
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FEV ₁	forced expiratory volume in one second (Einsekundenkapazität)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
GSK	GlaxoSmithKline
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
LABA	long-acting beta-2-agonists (Langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum)
LAMA	long-acting muscarinic antagonist (Langwirksames Anticholinergikum)
mcg	Mikrogramm
mMRC	British Medical Research Council
NUB	Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
P-gp	P-Glycoprotein
PASS	Post-Authorisation Safety Study
pU	Pharmazeutischer Unternehmer

RMP	Risk Management Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of Product Characteristics
VK	Vitalkapazität
z.B.	Zum Beispiel
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) im Anwendungsgebiet ist das langwirksame Anticholinergikum Tiotropiumbromid (Spiriva®).

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an, und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Zur Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde eine Beratungsanfrage an den G-BA gestellt (Vorgangsnummer: 2014-B-028), das entsprechende Beratungsgespräch hat am 8. Mai 2014 stattgefunden (¹Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014). Der G-BA hat die ZVT für die Substanz Umeclidiniumbromid als bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) wie folgt bestimmt:

- „Ab einem mittleren Schweregrad ($50\% \leq FEV_1 < 80\%$ Soll): langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol) oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropiumbromid) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen
- Bei darüberhinausgehenden Schweregraden ($30\% \leq FEV_1 < 50\%$ Soll bzw. $FEV_1 < 30\%$ oder respiratorische Insuffizienz) mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr: zusätzlich inhalative Corticosteroide“

„Patienten mit einer spirometrischen Klassifikation einer $FEV_1 < 50\%$ Soll und weniger als zwei Exazerbationen pro Jahr sind in der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie bereits in der Teilpopulation „ab einem mittleren Schweregrad ($50\% \leq FEV_1 < 80\%$ Soll) inkludiert, da diese alle Patientengruppen mit mittelgradigen und darüberhinausgehenden Schweregraden und – in Abgrenzung zu der weiteren Teilpopulation, für die eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wurde – mit einer Exazerbationshäufigkeit von weniger als zwei Exazerbationen pro Jahr umfasst. Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst somit einen Großteil der vom Anwendungsgebiet abgedeckten Patientenpopulation“

Zum Verhältnis der in der zweckmäßigen Vergleichstherapie genannten Substanzen führte der G-BA folgendes aus:

„Sofern Wirkstoffklassen in einem Ergänzungsverhältnis stehen, so lassen sich für bestimmte Patientengruppen die Wirkstoffe nicht gleichermaßen austauschen. Die konkrete Abgrenzung dieser Patientenpopulation obliegt dem pharmazeutischen Unternehmer und ist im Dossier dazulegen und zu begründen.“

Von den genannten Therapieoptionen wird im vorliegenden Dossier Tiotropium aus folgenden Gründen als zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen:

Zum direkten Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der Tiotropium-Monotherapie liegt dem pU eine randomisiert-kontrollierte Studie mit Double-Dummy-Design vor. In der Studie erhielten 509 Patienten Umeclidinium 62,5 mcg im Ellipta-Inhalator und 508 Patienten Tiotropiumbromid 18 mcg im HandiHaler®-Inhalator.

Zum direkten Vergleich mit einer Monotherapie aus Salmeterol oder Formoterol oder einer freien Kombination aus den genannten Substanzen liegen dem pU keine Studien vor. Daher werden diese Optionen im Folgenden nicht berücksichtigt.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wird Tiotropium gewählt. Tiotropium (Spiriva®) ist seit 15.06.2002 im deutschen Markt verfügbar und ist in der Monotherapie der am häufigsten angewendete LAMA im Anwendungsgebiet.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es hat ein Beratungsgespräch mit dem G-BA zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden. In der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie folgt GSK, wie oben beschrieben, der Bestimmung durch den G-BA.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte anhand der Niederschrift des G-BA (¹Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 0 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

Referenzliste

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014, *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2014-B-028 - Umeclidiniumbromid zur Behandlung der COPD.* (eingesehen am 5-6-2014)

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt. Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD): Erkrankungsbild und natürlicher Verlauf

Die Erkrankung COPD äußert sich in einer Reihe von klinischen Symptomen wie Atemnot, chronischem Husten und Auswurf. Gemäß der Definition der Nationalen Versorgungsleitlinie zur COPD (im Folgenden als NVL bezeichnet) handelt es sich um eine chronische Lungenerkrankung mit progredienter, nicht vollständig reversibler Obstruktion der Atemwege auf dem Boden einer chronischen Bronchitis oder eines Lungenemphysems (¹Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2012). Im Verlauf entwickelt sich eine langsame, aber stetige Verschlechterung der Lungenfunktion. Die COPD manifestiert sich morphologisch in einer Engstellung und entzündliche Verlegung der kleinen Atemwege sowie durch einen Abbau von Lungengewebe. Die Fähigkeit der Atemwege für den Atemfluss ausreichend weit zu bleiben, wird auf Basis verschiedener pathophysiologischer Mechanismen zunehmend eingeschränkt, insbesondere während der Ausatmung. Es kommt zur sogenannten „Überblähung“ der Lunge mit Verminderung der Vitalkapazität (als dem zum Gasaustausch zur Verfügung stehendem Volumen).

Klinisch imponieren ein chronischer Husten mit Auswurf und zunehmender Atemnot bedingt durch die Engstellung der Atemwege. Der Krankheitsverlauf der COPD wird vom Patienten wahrgenommen durch zunehmende Beeinträchtigung des Befindens, der Leistungsfähigkeit und der Lebensqualität. Das vordergründige Symptom der Atemnot tritt anfänglich nur bei körperlicher Anstrengung, später auch bei einfachen Alltagstätigkeiten auf und kann unmittelbar durch einen erhöhten Einsatz von kurzwirksamer Notfallmedikation vom Patienten abgemildert werden. Das Anwenden von Notfallmedikation ist somit ein unmittelbarer, vom Patienten erhobener Hinweis auf die Symptomlast. Mit Fortschreiten der Erkrankung können die betroffenen Patienten ihren Alltag immer weniger selbstständig bewältigen. Daneben kommt es in unterschiedlichen Abständen zu Phasen rascher Verschlechterungen, den sogenannten Exazerbationen. Diese werden häufig durch Infekte ausgelöst und treten meist in den Herbst- und Wintermonaten auf. Unbehandelt führt die COPD zu einem fortschreitenden Leistungsverlust der Lunge, der nicht vollständig reversibel ist.

Eine besondere Aufmerksamkeit benötigen COPD-Patienten mit Komorbiditäten, insbesondere der kardialen Komorbiditäten. Bei Vorliegen entsprechender Komorbiditäten ist ein negativer Effekt auf Lebensqualität und Überleben gezeigt worden (²Barnes, Celli 2009). Atemwegsobstruktion in Verbindung mit konsekutiver Lungenüberblähung (s.o.) hat einen negativen Einfluss auf den Gasaustausch in der Lunge und die Herzfunktion (³Barr et al. 2010). Die bei der COPD auftretenden Entzündungsmediatoren begünstigen zusätzlich Muskelabbau im Körper und Kachexie. All dies kann Komorbiditäten initiieren bzw. verschlechtern wie z.B. die Koronare Herzerkrankung, Herzversagen, Osteoporose, Anämien, Diabetes, das metabolische Syndrom und Depressionen (⁴Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2015).

Ursachen der Erkrankung

Zigarettenrauchen ist in Deutschland zwar nicht der einzige, jedoch der bedeutendste Risikofaktor für die Entwicklung einer COPD (⁴Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2015). Das Verteilungsmuster der COPD folgt eng dem Verteilungsmuster des Rauchens und macht die geographisch relativ homogene COPD Prävalenz verständlich. Das Fortschreiten der COPD korreliert mit der täglich konsumierten Zigarettenanzahl (⁵Vogelmeier et al. 2007). Abstinenz vom Rauchen wird als wichtigster Einzelfaktor angesehen, um das natürliche Fortschreiten der COPD einzudämmen (⁴Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2015). Im Versorgungsalltag ist die Frage, ob ein Patient bereits das Rauchen aufgegeben hat, ein wichtiger prognostischer Faktor für den behandelnden Arzt. Darüber hinaus wird in der wissenschaftlichen Literatur gelegentlich thematisiert, ob ein Medikament bei Rauchern genauso gut wirkt wie bei Nicht-Rauchern und beispielsweise eine relative Steroidresistenz bei Rauchern postuliert (⁶Zervas et al. 2013). Für eine bronchodilatatorische Therapie ist es grundsätzlich wichtig darzustellen, ob die Wirkung eines neuen Medikamentes durch Vorhandensein bzw. Abbruch der Rauchgewohnheiten beeinträchtigt wird.

Weitere relevante Risikofaktoren sind gehäufte Atemwegsinfekte in der Kindheit (⁶Barker et al. 1991), Störungen im Lungenwachstum (⁷Lawlor et al. 2005), inhalative Noxen am Arbeitsplatz und/oder im häuslichen Umfeld (⁸Balmes et al. 2003; ⁹Orozco-Levi et al. 2006) sowie genetische Faktoren, wie z.B. ein Alpha-1-Antitrypsin-Mangel (¹⁰Stoller, Aboussouan 2005) oder ein Gendefekte für das Enzym Metalloproteinase 12 (¹¹Hunninghake et al. 2009).

Diagnose und Abgrenzung zu anderen Atemwegserkrankungen

Die Voraussetzungen zur Diagnose einer COPD wurden von den wissenschaftlichen Gremien der europäischen und amerikanischen Atemwegsgesellschaften (European Respiratory Society, American Thoracic Society) festgelegt (¹²European Respiratory Society (ERS) 2013). Dabei handelt es sich um eine Kombination aus klinischen Symptomen (Husten, Sputumproduktion, Atemnotsymptomen, Risikofaktoren) sowie den Ergebnissen der

Lungenfunktionsmessung ($FEV_1/VK < 0,7$). Normale Werte der FEV_1/VK schließen die Diagnose COPD in der Regel aus.

Die für die Behandlung der COPD wichtigste Differenzialdiagnose ist das Asthma bronchiale. Neben Anamnese (Rauchen, atopische Begleiterkrankungen) und Klinik (Alter >40 Jahre, Atemnot bei Belastung) ist in der Lungenfunktion das Ausmaß der Reversibilität und der bronchialen Hyperreaktivität für die COPD Diagnose entscheidend. Das sogenannte „Asthma and COPD Overlap Syndrome“ (ACOS) ist gekennzeichnet durch eine persistierende Limitierung des Atemflusses, die mit Symptomen sowohl des Asthma bronchiale als auch der COPD assoziiert ist. Eine genauere Beschreibung dieser Erkrankung liegt derzeit nicht vor, da Evidenz zu den verschiedenen klinischen Phänotypen und grundlegenden Mechanismen des ACOD fehlen (⁴Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2015).

Weiterhin sollten alle Erkrankungen mit Bronchialobstruktion (u. a. Bronchiektasie, konstriktive Bronchiolitis, diffuse Lungenparenchymerkrankungen mit Obstruktion wie z. B. Sarkoidose), mit chronischem Husten (u.a. Bronchialkarzinom, Tuberkulose, chronisch persistierender Husten infolge eines gastroösophagealen Refluxes oder einer chronischen Rhinosinusitis) oder Atemnot (u. a. infolge Anämie, Linksherzinsuffizienz, pulmonaler Hypertonie, Übergewicht, Trainingsmangel, Hyperthyreose, metabolischer Azidose) differenzialdiagnostisch oder als Komorbidität abgegrenzt werden.

Stadieneinteilung der COPD

In Deutschland gibt es die NVL, die von den Trägern Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung und der Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften gemeinsam herausgegeben wurde, die Stadieneinteilung der COPD vor (¹Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2012). Der aktuelle Stand der NVL ist von 2012 und basiert auf der Fassung von 2006. Nach eigenen Angaben war diese Leitlinie nur gültig bis 31.12.12 (<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/nvl-003.html>). In Ermangelung einer aktuellen Überarbeitung bleibt die NVL jedoch das aktuellste Dokument für Deutschland. Im Folgenden wird deshalb die Schweregradeinteilung der COPD nach NVL wiedergegeben.

Als Kenngrößen der Atemwegsobstruktion wird die Messung der forcierten Einsekundenkapazität ($FEV_1\%$ vom Soll), der inspiratorischen Vitalkapazität (VK) und deren Verhältnis zueinander (FEV_1/VK) angewendet.

Tabelle 3-1: Schweregradeinteilung der stabilen COPD (zitiert nach NVL) (¹Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2012).

Schweregrad	Charakteristik
0 (Risikogruppe)	<ul style="list-style-type: none"> - normale Spirometrie - chronische Symptome (Husten und/oder Auswurf)
I (leichtgradig)	<ul style="list-style-type: none"> - $FEV_1/VK < 70\%$ - $FEV_1 \geq 80\%$ Soll

	- Mit/ohne Husten, Auswurf, Dyspnoe
II (mittelgradig)	- FEV ₁ /VK <70% - 50% ≤ FEV ₁ <80% Soll - Mit/ohne Husten, Auswurf, Dyspnoe
III (schwer)	- FEV ₁ /VK <70% - 30% ≤ FEV ₁ <50% Soll - Mit/ohne Husten, Auswurf, Dyspnoe
IV (sehr schwer)	- FEV ₁ /VK <70% - FEV ₁ <30% Soll oder FEV ₁ <50% Soll mit chronisch respiratorischer Insuffizienz

Wesentliche Aspekte der COPD-Behandlung in Deutschland sind die Verbesserung der Lebensqualität, die Senkung der Morbidität (Dyspnoe, Husten, Exazerbationsraten, körperliche Belastbarkeit, Hospitalisierung aufgrund der COPD) und der Mortalität (¹³Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013).

Diese Patienten-relevanten Aspekte kamen in der NVL (noch) nicht zum Tragen für die Schweregradeinteilung der COPD. Deshalb werden im Folgenden ergänzend die internationalen Empfehlungen dargestellt:

Die Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) beschäftigt sich international mit der COPD und gibt jedes Jahr aktuelle Empfehlungen heraus (⁴Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2015). Diese internationalen GOLD-Empfehlungen unterscheiden sich von der NVL u.a. durch die Anzahl der Kriterien, die zur Schweregradabschätzung herangezogen werden. Während die NVL - wie auch frühere GOLD Empfehlungen - eine lineare Einteilung der COPD-Stadien gemäß Lungenfunktion (FEV₁ in % vom Soll) vorschlägt, berücksichtigt die GOLD-Einteilung seit 2011 drei zunächst unabhängige Kriterien, die in einer 2-achsigen Logik zusammengefasst werden, woraus sich eine 4-Felder-Matrix ergibt (Abbildung 3-1, Tabelle 3-2) **Tabelle 3-2 Schweregradeinteilung der COPD nach Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.:**

Auf der einen Achse wird das individuelle prognostische Risiko des Patienten eingeschätzt, zum einen auf Basis der Lungenfunktionsdiagnostik und zum anderen auf Basis der individuellen Exazerbationshistorie. Bei der Risikobetrachtung gilt, dass entweder ein FEV₁ <50% vom Soll **oder** >2 Exazerbationen/Jahr **oder** >1 Exazerbation mit stationären Klinikaufenthalt für den jeweils nächst höheren Schweregrad qualifizieren (A→C bzw. B→D). Dabei wird u.a. auf die Arbeiten von Hurst et al. aufgebaut, die zeigen konnten, dass die individuelle Exazerbationsanamnese den besten Vorhersagewert für zukünftige Exazerbationen hat (¹⁴Hurst et al. 2010).

Auf der anderen Achse der 4-Felder-Matrix zur Stadieneinteilung wird die Schwere der aktuellen COPD-Symptomatik ermittelt. Die Symptomlast wird mit Hilfe der modifizierten Dyspnoeskala des British Medical Research Council (mMRC) und/oder den Fragebogen „COPD Assessment Test“ (= CAT) bzw. „Clinical COPD Questionnaire“ (= CCQ) erhoben.

Klinisch bedeutsam ist an dieser neuen Betrachtung, dass die COPD nicht immer einen einheitlichen Verlauf nimmt, sondern dass hier von möglichen unterschiedlichen Krankheitsverläufen ausgegangen wird: Ein Teil der COPD Patienten leidet zunächst unter Symptomen (u.a. Atemnot im Alltag) und entwickelt erst danach Lungenfunktionseinschränkungen oder Exazerbationen (A→B→D), während eine andere Gruppe früher durch eine stärkere Einschränkung der Lungenfunktion und/oder Exazerbationen auffällig wird und erst danach unter zunehmenden Symptomen leidet (A→C→D) (⁴Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2015).

Geändert in der Betrachtungsweise der COPD zwischen der Stadieneinteilung bei NVL und den früheren GOLD-Empfehlungen einerseits im Vergleich zum oben skizzierten GOLD-Update seit 2011 ff. hat sich auch der Stellenwert der Symptomlast. Aktuelle Studien konnten bestätigen, dass insbesondere eine hohe Symptomlast ein Risikofaktor für schwere Exazerbationen ist (¹⁵Lee et al. 2014). Patienten mit hoher Symptomlast (v.a. Dyspnoe) und geringer Exazerbationshistorie (Gruppe B nach GOLD) haben eine schlechtere 1- und 3-Jahres Mortalität als Patienten mit geringerer Symptomlast und mehr Exazerbationen im letzten Jahr (Gruppe C nach GOLD). Insgesamt war die Mortalitätsrate durch kardiovaskuläre Ereignisse bei symptomatischen Patienten (Gruppe B und D nach GOLD) 5-8-mal höher als bei weniger symptombelasteten Patienten (Gruppe A und C, nach GOLD) (¹⁶Lange et al. 2012; ¹⁷Agusti et al. 2013).

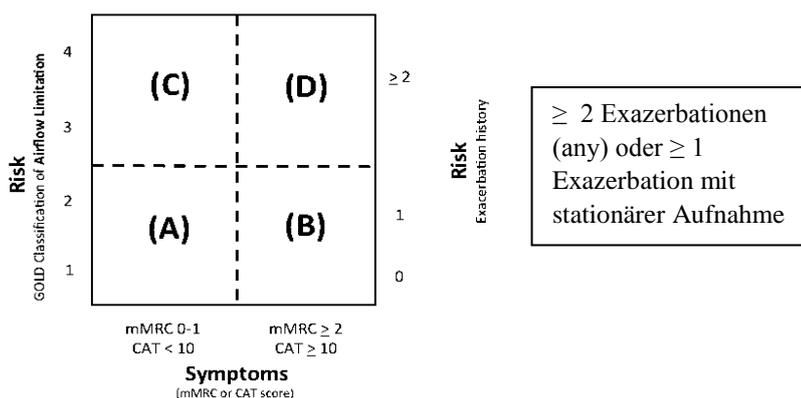


Abbildung 3-1: Schweregradeinteilung der COPD nach Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.

Tabelle 3-2 Schweregradeinteilung der COPD nach Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.

Patient	Charakteristika	Spirometrie	Exazerbationen / Jahr	mMRC	CAT
A	Geringes Risiko, wenig Symptome	GOLD 1-2 (FEV1>50% Soll)	≤1	0-1	<10
B	Geringes Risiko, mehr Symptome	GOLD 1-2 (FEV1>50% Soll)	≤1	>2	≥10
C	Höheres Risiko, wenig Symptome	GOLD 3-4 (FEV1≤50% Soll)	>2	0-1	<10
D	Höheres Risiko, mehr Symptome	GOLD 3-4 (FEV1≤50% Soll)	>2	>2	≥10

Ein wesentlicher Unterschied in den COPD-Schweregradklassifikationen nach NVL und GOLD ist unter anderem, dass die NVL den Schweregrad nur anhand von Lungenfunktionswerten bestimmt, während die GOLD Leitlinie zusätzlich zur Lungenfunktion auch die aktuelle Symptomlast und die Exazerbationshistorie mit einbezieht.

Eine ausreichend hohe Korrelation zwischen der Einschränkung der Lungenfunktion und anderen Endpunkten wie der Symptomlast, der Lebensqualität und/oder der Exazerbationshäufigkeit wird von verschiedenen Autoren postuliert (¹⁶Lange et al. 2012; ¹⁸Westwood et al. 2011). Nach Kriterien des IQWiG bzw. des G-BA gilt eine solche Korrelation jedoch bisher als nicht ausreichend belegt; eine Einschränkung der Lungenfunktion wird somit als alleiniges Kriterium zur Abschätzung von patientenrelevanten Veränderungen abgelehnt (¹³Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013; ¹⁹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2012).

Alters- und Geschlechtsspezifische Besonderheiten bei der COPD

Erhöhtes Lebensalter wird oft als Risikofaktor der COPD zitiert. Laut den internationalen Empfehlungen ist es jedoch unklar, ob Altern an sich einen Risikofaktor darstellt oder ob die vorhandenen Risikofaktoren mit zunehmendem Alter lediglich kumulieren (⁴Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2015). Prävalenzschätzungen der COPD in der Gesamtbevölkerung liegen zwischen ca. 1 - 13% bezogen auf alle Altersgruppen mit einem steilen Anstieg auf über 10% für Personen ab dem 40 Lebensjahr (²⁰Gingter et al. 2009; ²¹Geldmacher et al. 2008; ²²De Marco et al. 2004; ²³Rennard et al. 2002; ²⁴Gläser et al. 2010; ²⁵Buist et al. 2007). Dabei ist eher von einer Unterschätzung der wahren Prävalenz auszugehen, bedingt durch Inkonsistenzen bei Terminologie, Diagnostik-Standards und Kodierung, die ebenfalls zu Ungenauigkeiten bei den Mortalitätsdaten führen.

Ging man bisher davon aus, dass hauptsächlich Männer von einer COPD betroffen sind, so zeigen neuere Sterbestatistiken in den USA und Kanada eine Trendumkehr zu Lasten der Frauen. In Deutschland ist künftig ebenfalls mit einem Überwiegen der Frauen bei der COPD-

Mortalität zu rechnen. Zum einen erreichen Frauen durchschnittlich ein höheres Lebensalter und zum anderen hat der Anteil der Raucherinnen seit den 1940er Jahren überproportional zugenommen (¹Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2012). Darüber hinaus gibt es Hinweise darauf, dass Frauen grundsätzlich empfindlicher auf Tabakrauch reagieren als Männer (Foreman et al. 2011; Varela et al. 2010). Derzeit erscheint die COPD-Prävalenz bei Männern und Frauen etwa gleich in Abhängigkeit vom Raucherstatus (⁴Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2015).

Zielpopulation

Gemäß der Fachinformation des langwirksamen Bronchodilatators Umeclidinium umfasst das Anwendungsgebiet alle Stufen der COPD (I–IV): „Incruse ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt“. Aufgrund der Therapieempfehlung der NVL sind die COPD-Stufen II-IV das versorgungsrelevante Anwendungsgebiet für Umeclidinium. Dies wurde in der am 08.05.2014 vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie von Umeclidinium berücksichtigt (²⁶Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Die medikamentöse Langzeittherapie der COPD ist durch eine schrittweise Steigerung der Therapiemaßnahmen in Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung gekennzeichnet. Sie wird regelhaft mit nicht-medikamentösen Therapieverfahren wie Raucherentwöhnung, Rehabilitation, Sauerstoffgabe, etc. ergänzt. Medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapieverfahren stehen ergänzend nebeneinander und können sich nicht gegenseitig ersetzen (¹Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2012; ⁴Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2015).

Wirksamkeitskriterien zur Beurteilung des Therapieerfolges sind die Beeinflussung des Befindens (Gesundheitsstatus, Lebensqualität), der Symptome (Atemnot in Ruhe und/oder bei Belastung, Husten, Auswurf), der körperlichen Belastbarkeit sowie von Kenngrößen der Lungenfunktion (FEV₁, Resistance, intrathorakales Gasvolumen, Residualvolumen, arterielle Blutgase) (¹Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2012).

Bei der medikamentösen Therapie wird die inhalative Applikation regelhaft gegenüber der oralen Applikation bevorzugt, da mit geringeren Dosen gleiche Effekte erreicht werden und damit weniger unerwünschte, systemische Wirkungen in Kauf genommen werden müssen.

Die **Medikamentöse Therapie der stabilen COPD** basiert auf Bronchodilatoren und inhalativen Steroiden (ICS) (¹Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2012).

- In allen Stadien der COPD (I-IV) werden kurzwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Fenoterol, Salbutamol, Terbutalin) oder Anticholinergika (Ipratropium) als Notfallmedikation eingesetzt, die der Patient bei sich trägt und anwendet, sobald Atemnotsymptome auftreten.
- In den Stufen II-IV wird zusätzlich zur Notfallmedikation eine täglich anzuwendende Dauertherapie mit langwirksamen Bronchodilatoren empfohlen. Hierfür kommen entweder Beta-2-Sympathomimetika (LABA), z.B. Formoterol, Salmeterol, und/oder langwirksame Anticholinergika (LAMA), z.B. Tiotropium in Frage. Diese beiden Substanzklassen werden grundsätzlich als gleichwertig erachtet, und die Wahl zwischen LAMA und LABA ist individuell abhängig vom Ansprechen des Patienten bezüglich der Effekte und der unerwünschten Wirkungen (²⁷Vestbo et al. 2013; ¹Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2012; ⁴Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2015).

Über diese grundsätzliche Empfehlung hinaus gibt es wissenschaftliche Hinweise, wann einem LABA (i.e. Formoterol oder Salmeterol) und/oder einem LAMA (i.e. Tiotropium) der Vorrang gegeben werden sollte. So scheint ein LAMA eher geeignet zu sein, Exazerbationen bei Exazerbations-gefährdeten COPD-Patienten zu verhindern als ein LABA (¹⁹Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2012; ²⁸Chong et al. 2012; ²⁹Salpeter et al. 2006; ³⁰Vogelmeier et al. 2011). Bezüglich möglicherweise vorhandener Komorbiditäten gibt die Nationale Versorgungsleitlinie zudem zu bedenken, dass „insbesondere bei Patienten mit Herzinsuffizienz und koronarer Herzkrankheit und Neigung zu Herzrhythmusstörungen der Einsatz von Beta-2-Sympathomimetika unter sorgfältiger Kontrolle von Arrhythmien und koronaren Ischämiezeichen erfolgen soll“ (¹Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2012). In Bezug auf weitere Komorbiditäten mit Einfluss auf die Therapieentscheidung bei COPD ermahnen die internationalen GOLD-Leitlinien den Arzt auch zur erhöhten Vorsicht beim Gebrauch von LABAs bei Diuretikatherapie (wegen zunehmender Gefahr der Hypokaliämie) und wegen verstärkter Tremorneigung v.a. bei älteren Patienten (²⁷Vestbo et al. 2013).

Demgegenüber gibt es bei älteren Menschen (>66 Jahre) den Hinweis, dass eine initiale Einstellung mit LABAs gegenüber Tiotropium einen Vorteil auf die 5-Jahres-Mortalität haben kann (³¹Gershon et al. 2011).

LAMAs und LABAs können folglich nicht beliebig als therapeutische Optionen ausgetauscht werden. Vielmehr stehen sie in einem Ergänzungsverhältnis, bei dem in Abhängigkeit von der Exazerbationshistorie, medizinischen Begleiterkrankungen, Ko-Medikationen und Alter für bestimmte Patientengruppen die eine Substanzklasse, für andere Patientengruppen die andere Substanzklasse oder deren Kombination geeigneter erscheint. Zudem können die

Substanzklassen der LABAs und LAMAs bei anhaltender Symptomatik unter einer Monotherapie kombiniert werden.

Über die in der NVL bisher aufgeführten Substanzen der Substanzklassen der LAMAs und LABAs sind zwischenzeitlich mit Acclidiniumbromid und Glycopyrronium zwei weitere LAMAs und mit Indacaterol ein weiterer LABA für die Behandlung der COPD zugelassen worden. Bei der Erstellung der NVL waren diese noch nicht verfügbar, so dass diese Arzneimittel noch nicht in die NVL Eingang gefunden haben.

Über die zum Einsatz kommende Substanz hinaus spielt im Alltag für die Patienten bei inhalativ verabreichten Bronchodilatoren jedoch auch der eingesetzte Inhalator eine wichtige Rolle, ebenso wie die Frage, ob eine einmal tägliche Inhalation ausreicht oder ob mehrfach täglich inhaliert werden muss. Die Inhalationstechnik muss mit dem Patienten eingeübt und im Therapieverlauf überprüft werden (³²Crompton et al. 2006). Hierbei ist ein Inhalator mit einer einfachen Bedienung und dementsprechend nur wenigen Fehlermöglichkeiten zu bevorzugen, da Anwendungsfehler von Seiten des Patienten die pharmakologische Therapie beeinträchtigen können. Hier gibt es zum Teil deutliche Unterschiede zwischen den einzelnen Inhalatoren (³³Lavorini et al. 2008; ³⁴Schulte et al. 2008). Incruse erfordert nur eine einmal tägliche Inhalation mit Hilfe des Ellipta Inhalators, der sich durch eine sehr einfache und intuitive Bedienung auszeichnet, und erleichtert hierdurch den Patienten mit COPD die erforderliche inhalative Dauertherapie.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Nach Aussage des Robert Koch Instituts (³⁵Robert Koch Institut (RKI) 2015) ist die Prävalenz von COPD in Deutschland (³⁵Robert Koch Institut (RKI) 2015) nicht exakt bekannt, da sich die Definition der Erkrankung aus einer chronischen Bronchitis mit einer dauerhaften Verengung der unteren Atemwege mit und ohne Lungenemphysem herleitet.

Bei einer Literaturrecherche, die von Aumann et al. (³⁶Gillissen et al. 2014) zur Prävalenz und Inzidenz von COPD durchgeführt worden ist, wurden insgesamt fünf Studien identifiziert, die Daten zur Prävalenz in Deutschland enthalten. Die Spannweite der Punktprävalenzen liegt zwischen 1,3% und 13,2% (²⁰Gingter et al. 2009; ²¹Geldmacher et al. 2008; ²²De Marco et al. 2004; ²³Rennard et al. 2002; ²⁴Gläser et al. 2010).

Die großen Unterschiede der epidemiologischen Daten werden auf regionale und populationsbezogene Unterschiede sowie auf die verwendete Erhebungsmethodik und die jeweils zugrunde gelegte COPD-Definition zurückgeführt (³⁷Atsou et al. 2011; ³⁶Gillissen et al. 2014). Beispielsweise fanden Geldmacher et al (²¹Geldmacher et al. 2008) heraus, dass die Prävalenz einer ärztlich diagnostizierten COPD mit 7,7% weit unterhalb der mit Hilfe der Lungenfunktionswerte ermittelten Prävalenz (13,2%) liegt. Daher kann von einer hohen Dunkelziffer an nicht diagnostizierten COPD ausgegangen werden.

In der von Gläser et. al. (²⁴Gläser et al. 2010) durchgeführten Studie wurden Patienten im Alter von 25-85 Jahren untersucht. Da die COPD-Prävalenz mit steigendem Alter zunimmt (¹Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2012), wurde möglicherweise die COPD-Prävalenz in dieser Studie unterschätzt. Darüber hinaus konnte keine Studie identifiziert werden, die die COPD-Prävalenz in der Altersgruppe 18-24 Jahren und ≥ 86 Jahre berichtet. Daher wird diese Studie nicht für die Schätzung der Prävalenz von COPD verwendet.

Die restlichen Studien, die bei der Literaturrecherche von Aumann et al. (³⁶Gillissen et al. 2014) identifiziert wurden, untersuchen entweder die Prävalenz bei Rauchern oder bei Nicht-Rauchern und können deshalb nicht für die Schätzung der Prävalenz von COPD verwendet werden.

Die Prävalenz der COPD in Deutschland kann somit nur grob abgeschätzt werden. Die Ergebnisse der deutschen Stichprobe der BOLD-Studie (Burden of Obstructive Lung Disease) (²¹Geldmacher et al. 2008) werden als Grundlage für eine Hochrechnung zur Ermittlung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels verwendet. Diese Studie wird hierfür primär herangezogen, da sie Prävalenzen nach einzelnen Schweregraden berichtet. Diese Angaben werden für die Schätzung der Zielpopulation benötigt.

COPD-Prävalenz (Altersgruppe ≥ 40 Jahre)

Europäische Daten der BOLD-Studie mit 9.425 Teilnehmern aus zwölf Ländern lassen auf eine standardisierte Prävalenz der COPD von 10% bei über 40-Jährigen schließen (²⁵Buist et al. 2007). Die Eingrenzung der Studienpopulation auf Personen im Alter ≥ 40 Jahren kann mit der zunehmenden COPD-Prävalenz ab dem 40. Lebensjahr begründet werden (¹Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2012).

Für den deutschen Teil der BOLD-Studie (²¹Geldmacher et al. 2008) wurde im Raum Hannover im Zeitraum von April bis Oktober 2005 eine repräsentative Stichprobe von 683 Probanden im Alter ≥ 40 Jahren u.a. mittels einer Spirometrie untersucht. Der Anteil der COPD-Patienten in dieser Stichprobe für alle Stufen (I bis IV) betrug 13,2%. Die Prävalenz der COPD-Schweregrade nach GOLD-Klassifikation verteilte sich dabei wie folgt: Schweregrad I: 7,4%, Schweregrad II: 5,0% sowie Schweregrad III und IV: 0,8%. Die COPD-Prävalenz lag insgesamt bei Männern deutlich höher als bei Frauen (Männer: 18,1%; Frauen: 9,3%). Sowohl bei Männern als auch bei Frauen zeigte sich ein deutlicher Anstieg der COPD-Prävalenz in Abhängigkeit von den Packungsjahren (Männer: 29,0% bei über 20 Packungsjahren; Frauen: 13,8% bei über 20 Packungsjahren). Ein Packungsjahr ist definiert

als die Anzahl an Zigarettenpackungen, die pro Tag geraucht wurden, multipliziert mit der Anzahl der Jahre, in denen Zigaretten konsumiert wurden (³⁸Mertens 1997). Bei Nichtrauchern ergab sich eine Prävalenz von 9,8% bei Männern und 8,2% bei Frauen. Die hohe Prävalenz der COPD bei Nichtrauchern kann darauf zurückgeführt werden, dass es sich hier zum großen Teil um ältere Studienteilnehmer, die klinisch keine Symptome einer COPD aufweisen, jedoch anhand der Spirometrie-Daten formal als GOLD Stadium I zu klassifizieren waren, handelt (²¹Geldmacher et al. 2008).

Die Ergebnisse der deutschen Stichprobe der BOLD-Studie zur COPD-Prävalenz nach GOLD-Schweregradeinteilung, Alter, Geschlecht und Raucherstatus bei Probanden im Alter ≥ 40 Jahren werden im Folgenden tabellarisch dargestellt (vgl. Tabelle 3-3, Tabelle 3-4 und Tabelle 3-5).

Tabelle 3-3: Prävalenz nach GOLD-Schweregradeinteilung bei Probanden im Alter ≥ 40 Jahre nach Geldmacher et al. 2008 (²¹Geldmacher et al. 2008)

GOLD-Schweregrad	Relative Häufigkeit in der untersuchten Stichprobe, n=683
I	7,4%
II	5,0%
III-IV	0,8%
Gesamt I-IV	13,2%

Tabelle 3-4: Prävalenz nach Alter und Geschlecht bei Probanden im Alter ≥ 40 Jahre nach Geldmacher et al. 2008 (²¹Geldmacher et al. 2008)

Altersgruppe	Männer (n=349)	Frauen (n=334)
40-49 Jahre	2,2%	3,0%
50-59 Jahre	21,6%	5,3%
60-69 Jahre	22,4%	10,5%
>70 Jahre	29,7%	25,4%
Gesamt	18,1%	9,3%

Tabelle 3-5: Prävalenz nach Packungsjahren und Geschlecht bei Probanden im Alter ≥ 40 Jahre nach Geldmacher et al. 2008 (²¹Geldmacher et al. 2008)

	Männer (n=349)	Frauen (n=334)
Nichtraucher	9,8%	8,2%
0 bis 10 Packungsjahre	6,5%	4,2%
11 bis 20 Packungsjahre	18,3%	11,0%
Über 20 Packungsjahre	29,0%	13,8%

Die Ergebnisse der deutschen Stichprobe der BOLD-Studie werden im Folgenden als Grundlage für eine Hochrechnung zur Ermittlung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels verwendet.

Hierbei ist zu berücksichtigen, dass die Daten der deutschen Stichprobe der BOLD-Studie zwischen April und Oktober 2005 erhoben wurden. Es konnte in dieser Stichprobe eine Zunahme der COPD-Prävalenz mit zunehmendem Alter und steigendem Zigarettenkonsum festgestellt werden (²¹Geldmacher et al. 2008). Aufgrund der steigenden Lebenserwartung könnte es in den Jahren seit 2005 zu einer Zunahme der COPD-Prävalenz gekommen sein. Eine Veränderung des Rauchverhaltens kann darüber hinaus zu Schwankungen der Erkrankungshäufigkeiten führen. Jedoch liegen keine detaillierten Daten dazu vor. Es liegen jedoch keine aktuelleren Schätzungen zur COPD-Prävalenz in Deutschland vor, sodass die Veränderung der Erkrankungshäufigkeit der COPD seit Durchführung der BOLD-Studie im Jahr 2005 nur geschätzt werden kann.

Anzahl der COPD-Patienten in der Zielpopulation (Altersgruppe ≥ 40 Jahre)

Da im Rahmen der deutschen Stichprobe der BOLD-Studie nur Probanden im Alter ≥ 40 Jahre teilgenommen haben, wird zunächst die Anzahl der COPD-Patienten ab dem 40. Lebensjahr bestimmt.

Zur Schätzung der Anzahl an Personen in der Bundesrepublik im Alter ≥ 40 Jahren wird auf Zahlen des Statistischen Bundesamtes zurückgegriffen. Nach aktuellen Angaben des

Statistischen Bundesamts lag der Bevölkerungsstand zum 31.12.2013 bei rund 80.767.463 erwachsenen Personen, davon 46.704.306 (57,8%) im Alter von 40 Jahren oder älter (³⁹Statistisches Bundesamt (DESTATIS) 2015).

Basierend auf rund 46.704.306 Personen und einer COPD-Prävalenz von 13,2% (²¹Geldmacher et al. 2008) bei Erwachsenen im Alter von ≥ 40 Jahren kann von rund 6.164.969 COPD-Patienten in dieser Altersgruppe ausgegangen werden.

Da Incruse[®] gemäß Fachinformation für die einmal tägliche bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) (⁴⁰GlaxoSmithKline (GSK) 2015) zugelassen ist, ergeben sich keine Einschränkungen der Patientenpopulation hinsichtlich der COPD-Schweregradeinteilung.

Unter Berücksichtigung der Behandlungsempfehlungen der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) COPD (¹Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2012) ergeben sich jedoch Einschränkungen der Patientenpopulation hinsichtlich der COPD-Schweregradeinteilung. Patienten mit COPD der Stufe I sollten lediglich bei Bedarf raschwirksame inhalative Bronchodilatoren einnehmen. Eine medikamentöse Therapie mit langwirksamen inhalativen Bronchodilatoren als Dauertherapie wird erst bei Patienten mit Stufe II und höher empfohlen. Aus diesem Grund gehören COPD-Patienten des Schweregrades I nicht zur Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels.

Das Stufenschema der NVL COPD ist laut der vom G-BA veröffentlichten Informationen zur Zweckmäßigen Vergleichstherapie des Wirkstoffs Aclidiniumbromid vom Mai 2012 bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu berücksichtigen (⁴¹Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012). Daher sollte zwischen der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels nach Fachinformation und der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels unter zusätzlicher Berücksichtigung der Behandlungsempfehlungen der NVL COPD unterschieden werden.

Deshalb wird im Folgenden die Anzahl der COPD-Patienten unter Berücksichtigung der Behandlungsempfehlungen der NVL COPD (¹Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2012) ermittelt. Hierbei werden COPD-Patienten mit Schweregrad I nicht berücksichtigt.

Die COPD-Prävalenz der deutschen Stichprobe der BOLD-Studie nach GOLD-Schweregradeinteilung (²¹Geldmacher et al. 2008) und eine entsprechende Hochrechnung der Anzahl der COPD-Patienten (≥ 40 Jahre) werden im Folgenden tabellarisch dargestellt. Die Häufigkeit der GOLD-Schweregrade II bis IV liegt in der Altersgruppe ≥ 40 Jahre bei 5,8%. Die Hochrechnung auf die deutsche Bevölkerung im Alter von ≥ 40 Jahre ergibt rund 2.708.850 COPD-Patienten mit Schweregrad II bis IV.

Tabelle 3-6: Anzahl der COPD-Patienten in der Zielpopulation nach GOLD-Schweregradeinteilung (Altersgruppe ≥ 40 Jahre)

COPD-Schweregradeinteilung nach GOLD	COPD-Prävalenz bei Probanden im Alter ≥ 40 Jahren nach Geldmacher et al. 2008 (²¹Geldmacher et al. 2008)	Anzahl an COPD-Patienten in der Zielpopulation (Altersgruppe ≥ 40 Jahre)^{1,2}
II (mittel)	5,0%	2.335.216
III-IV (schwer bis sehr schwer)	0,8%	373.635
Gesamt Stufe II-IV	5,8%	2.708.851 ^a

¹Hochrechnung basierend auf Geldmacher et al. 2008 (²¹Geldmacher et al. 2008) und Angaben des Statistischen Bundesamtes zum Bevölkerungsstand 2013 (³⁹Statistisches Bundesamt (DESTATIS) 2015)
²Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels nach Fachinformation (⁴⁰GlaxoSmithKline (GSK) 2015) sowie unter zusätzlicher Berücksichtigung der Behandlungsempfehlungen der NVL COPD (¹Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2012)
^a Abweichungen in der Summe sind rundungsbedingt

Die rund 2.708.850 COPD-Patienten mit GOLD-Schweregraden II bis IV werden als untere Grenze der Schätzung angesehen, da eine potentielle Zunahme der COPD-Prävalenz zwischen dem Datenerhebungszeitraum in der deutschen Stichprobe der BOLD-Studie im Jahr 2005 und 2016 besteht und für die Hochrechnung keine Angaben zu erwachsenen COPD-Patienten im Alter < 40 Jahren in der BOLD-Studie (²¹Geldmacher et al. 2008) gemacht werden.

Zur Schätzung der oberen Grenze der Anzahl der COPD-Patienten in der Zielpopulation werden die Zunahme der COPD-Prävalenz seit 2005 bei Personen im Alter ≥ 40 Jahren (1) und die aktuelle COPD-Prävalenz bei Erwachsenen unter 40 Jahren (2) berücksichtigt.

Zu (1): Zunahme der COPD-Prävalenz seit 2005 (Altersgruppe ≥ 40 Jahre)

Zu dieser Fragestellung konnte keine Publikation mit deutschen Daten nach 2005 identifiziert werden, sodass die Zunahme der COPD-Prävalenz der Personen im Alter ≥ 40 Jahren seit Durchführung der BOLD-Studie (²¹Geldmacher et al. 2008) im Jahre 2005 bis 2016 nicht genau angegeben werden kann.

Wie bereits erwähnt, kann angenommen werden, dass die COPD-Prävalenz ab dem 40. Lebensjahr zunimmt (¹Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2012). In diesem Kontext kann aufgrund der steigenden Lebenserwartung davon ausgegangen werden, dass die COPD-Prävalenz seit 2005 generell zugenommen hat.

In der Publikation von Pritzkeleit et. al. (⁴²Pritzkeleit et al. 2010) wird die prozentuale Veränderung der rohen Rate von COPD im Jahr 2020 gegenüber 2010 mit 13,8 berichtet. Um die Veränderung pro Jahr zu erhalten, wird die prozentuale Veränderung von 13,4 durch 10 geteilt. Da die prozentuale Veränderung von 2010 bis 2020 linear ansteigt, wird angenommen, dass die COPD-Prävalenz von 2005 bis 2009 auch um 1,38 Prozentpunkte pro Jahr angestiegen ist. Diese Annahme ist jedoch mit hoher Unsicherheit behaftet.

Basierend auf 2.708.850 COPD-Patienten im Alter ≥ 40 Jahren mit Schweregradstufe II-IV ist von rund 411.204 zusätzlichen Patienten im Jahr 2016 in Deutschland auszugehen. Die Anzahl der COPD-Patienten mit Schweregradstufen II-IV im Alter ≥ 40 Jahren steigt dementsprechend auf 3.120.054 im Jahr 2016 an (vgl. Tabelle 3-8).

Tabelle 3-7: Geschätzte Zunahme der Anzahl der COPD-Patienten in der Zielpopulation nach GOLD-Schweregradeinteilung seit 2005 bis 2016 (Altersgruppe ≥ 40 Jahre)

COPD-Schweregrad-einteilung nach GOLD	Geschätzte Zunahme der Anzahl an COPD-Patienten in der seit 2005 bis 2016 (Altersgruppe ≥ 40 Jahre) ¹	Geschätzte Anzahl an COPD-Patienten in der Zielpopulation im Jahr 2016 (Altersgruppe ≥ 40 Jahre)^{1,2}
II (mittel)	354.486	2.689.701 ^a
III-IV (schwer bis sehr schwer)	56.718	430.353 ^a
Gesamt Stufe II-IV	411.204	3.120.054 ^a

¹ Hochrechnung basierend auf Geldmacher et al 2008 (²¹Geldmacher et al. 2008) und Angaben des Statistischen Bundesamtes zum Bevölkerungsstand 2013 (³⁹Statistisches Bundesamt (DESTATIS) 2015)

² Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels nach Fachinformation (⁴⁰GlaxoSmithKline (GSK) 2015) sowie unter zusätzlicher Berücksichtigung der Behandlungsempfehlungen der NVL COPD (¹Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2012)

^a Hochrechnung ohne Berücksichtigung von demografischen Veränderungen

Zu (2): Anzahl der COPD-Patienten in der Zielpopulation (Altersgruppe <40 Jahre)

Die obere Grenze der Anzahl der COPD-Patienten in der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels wird im Folgenden mittels einer groben Schätzung auf Basis der Daten hergeleitet, die aus der jüngsten Studie zu dieser Thematik stammen. Diese Schätzung ist naturgemäß mit Unsicherheit verbunden.

In einem systematischen Review von Halbert et al. (⁴³Halbert et al. 2006) wurden Artikel aus den Jahren 1990 bis 2004 eingeschlossen, in denen die COPD-Prävalenz in insgesamt 28 Ländern untersucht wurde. Aus den Daten wurde eine gepoolte COPD-Prävalenz bei unter 40-jährigen Erwachsenen von 3,1% ermittelt.

Laut Statistischem Bundesamt lebten im Jahr 2013 insgesamt 80.767.463 Personen in Deutschland, davon 21.019.673 zwischen dem 18. und 40. Lebensjahr (³⁹Statistisches Bundesamt (DESTATIS) 2015).

Basierend auf einer von Halbert et al. ermittelten COPD-Prävalenz der unter 40-Jährigen Erwachsenen von 3,1% kann von rund 651.610 erwachsenen COPD-Patienten (GOLD-Schweregradstufen I-IV) dieser Altersgruppe in Deutschland ausgegangen werden.

Zur Verteilung der GOLD-Schweregrade bei Erwachsenen im Alter <40 Jahren werden die Ergebnisse aus dem European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) (²²De Marco et al. 2004) verwendet. In diesem Survey wurden Daten zur COPD-Prävalenz bei Probanden im Alter von 20 bis 44 Jahren an Hand einer Stichprobe u.a. aus der Region Hamburg und Erfurt (n=1.983) im Zeitraum 1991 und 1993 erfasst. Hier wurde eine COPD-Prävalenz bei Erwachsenen im Alter von 20 bis 44 Jahren von 3,7% (Schweregrad I: 2,4%; Schweregrad II-III: 1,3%) in Deutschland berichtet. Basierend auf einer COPD-Prävalenz von 3,7% kann von rund 777.728 erwachsenen COPD-Patienten (GOLD-Schweregradstufen I-III) unter 40 Jahren in Deutschland ausgegangen werden.

Im Folgenden wird die Anzahl der unter 40-jährigen erwachsenen COPD-Patienten in Deutschland nach GOLD-Schweregradeinteilung basierend auf Halbert et al. 2006 (⁴³Halbert et al. 2006) und Marco et al. 2004 (²²De Marco et al. 2004) ermittelt. Die Verteilung der GOLD-Schweregrade für Halbert et al. 2004 (⁴³Halbert et al. 2006) wird auf Basis der prozentualen Angaben aus Marco et al. 2004 (²²De Marco et al. 2004) proportional berechnet.

Tabelle 3-8: Anzahl der COPD-Patienten in Deutschland nach GOLD-Schweregradeinteilung (Altersgruppe <40 Jahre)

COPD-Schweregradeinteilung nach GOLD	Anzahl an erwachsenen COPD-Patienten in Deutschland (Altersgruppe <40 Jahre)^{1,3}	Anzahl an erwachsenen COPD-Patienten in Deutschland (Altersgruppe <40 Jahre)^{2,3}
II-III (mittel-schwer)	228.945	273.256

¹Hochrechnung basierend auf Halbert et al. 2004 (⁴³Halbert et al. 2006) und Marco et al. 2004 (²²De Marco et al. 2004)
²Hochrechnung basierend auf Marco et al. 2004 (²²De Marco et al. 2004)
³Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels nach Fachinformation (⁴⁰GlaxoSmithKline (GSK) 2015) sowie unter zusätzlicher Berücksichtigung der Behandlungsempfehlungen der NVL COPD (¹Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2012)

Gemäß Fachinformation (⁴⁰GlaxoSmithKline (GSK) 2015) und unter zusätzlicher Berücksichtigung der Behandlungsempfehlung der NVL COPD (¹Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2012) umfasst die Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels auf Basis der durchgeführten Hochrechnung zwischen 228.945 und 273.256 erwachsenen COPD-Patienten im Alter <40 Jahre mit den GOLD-Schweregraden II bis III.

Es liegen keine aktuellen Schätzungen zur COPD-Prävalenz in Deutschland bei Erwachsenen im Alter unter 40 Jahren vor, so dass die Zunahme der Erkrankungshäufigkeit der COPD seit Durchführung des Reviews mit Artikeln aus den Jahren 1990 bis 2004 und Durchführung der Studie im Zeitraum 1991-1993 nicht genau angegeben werden kann.

Es wird hier von einer Hochrechnung auf das Jahr 2016 abgesehen, da die Schätzung der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels der unter 40-Jährigen mit Hilfe einer groben Schätzung hergeleitet werden musste und deshalb mit großer Unsicherheit verbunden ist. Es ist jedoch hervorzuheben, dass sich die COPD-Prävalenz aus Halbert et al. 2006 (⁴³Halbert et al. 2006) und Marco et al. 2004 (²²De Marco et al. 2004) mit 3,1% und 3,7% trotz unterschiedlicher Datenerhebungszeiträume nur unwesentlich unterscheiden. Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Zunahme der COPD-Prävalenz zwischen den Datenerfassungszeiträumen und dem Jahr 2016 bei unter 40-jährigen Erwachsenen gering ist.

Anzahl der COPD-Patienten in der Zielpopulation

In Tabelle 3-11 werden die Ergebnisse der einzelnen Kalkulationsschritte, die für die Schätzung der Anzahl der COPD-Patienten durchgeführt wurden, zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 3-9: Zusammenfassende Darstellung zur Anzahl der COPD-Patienten in Deutschland

	Anzahl der COPD-Patienten in Deutschland
Anzahl der COPD-Patienten in Deutschland 2005 (Altersgruppe ≥ 40 Jahre) – GOLD-Schweregrad II bis IV	2.708.850
Zunahme der Anzahl an COPD-Patienten von 2005 bis 2016 (Altersgruppe ≥ 40 Jahre) - GOLD-Schweregrad II bis IV (Annahme: 37.383 pro Jahr)	411.204
Anzahl der COPD-Patienten in Deutschland (Altersgruppe < 40 Jahre) – GOLD-Schweregrad II bis III	
Untere Grenze	228.945
Obere Grenze	273.256

Die Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels nach Fachinformation (⁴⁰GlaxoSmithKline (GSK) 2015) unter zusätzlicher Berücksichtigung der Behandlungsempfehlungen der NVL COPD (¹Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2012) liegt im Mittel bei 3.051.080 (vgl. Tabelle 3-10).

Tabelle 3-10: Geschätzte Anzahl der COPD-Patienten in der Zielpopulation

	Anzahl der COPD-Patienten in der Zielpopulation¹ (GOLD-Schweregrad II bis IV)¹
Untere Grenze	2.708.850
Mittelwert (zwischen oberer und unterer Grenze)	3.051.080
Obere Grenze	3.393.309
¹ Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels nach Fachinformation (⁴⁰ GlaxoSmithKline (GSK) 2015) sowie unter zusätzlicher Berücksichtigung der Behandlungsempfehlungen der NVL COPD (¹ Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2012)	

Anzahl der COPD-Patienten in der Zielpopulation (Altersgruppe ≥ 40 Jahre) getrennt nach GOLD-Schweregradeinteilung III und IV

Die zugrunde gelegte Prävalenz beruht auf der deutschen Stichprobe der BOLD-Studie (²¹Geldmacher et al. 2008). Dort werden die GOLD-Schweregrade III und IV zusammenfassend dargestellt. Jedoch wird eine getrennte Darstellung der Anteil der GOLD-Schweregrade III und IV einzeln benötigt.

Deshalb wird für die getrennte Schätzung der Anzahl der Zielpopulation für GOLD-Schweregrad III und IV in Ermangelung von Daten aus einer in Deutschland durchgeführten Studie hilfsweise eine Prävalenzschätzung für die Niederlande herangezogen. Der Anteil der Patienten mit COPD Stufe III an der Gruppe der Patienten mit COPD Stufe III und IV beträgt 89% (⁴⁴Hoogendoorn et al. 2006). Daraus folgt ein Anteil der Patienten mit COPD Stufe IV von 11%. Des Weiteren wird in dieser Schätzung von 373.635 COPD-Patienten mit GOLD-Schweregrad III und IV in Deutschland im Alter ≥ 40 Jahren (vgl. Tabelle 3-13) ausgegangen. Die Ergebnisse der Schätzung werden in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 3-11: Geschätzte Anzahl der COPD-Patienten in Deutschland im Alter ≥ 40 Jahren getrennt nach GOLD-Schweregradeinteilung III und IV

COPD-Schweregradeinteilung nach GOLD	Geschätzte Anzahl an COPD-Patienten in der Zielpopulation (Altersgruppe ≥ 40 Jahre)^{1,2}	
	Geschätzte Anzahl im Jahr 2005	Geschätzte Zunahme ³
III (schwer)	332.535	50.479
IV (sehr schwer)	41.100	6.239
¹ Hochrechnung basierend auf Geldmacher et al 2008 (²¹ Geldmacher et al. 2008) und Hoogendoorn et al 2006 (⁴⁴ Hoogendoorn et al. 2006)		
² Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels nach Fachinformation (⁴⁰ GlaxoSmithKline		

(GSK) 2015) sowie unter zusätzlicher Berücksichtigung der Behandlungsempfehlungen der NVL COPD (¹Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2012)

³Geschätzte Zunahme an COPD-Patienten in Deutschland seit 2005 bis 2016

Anzahl der erwachsenen COPD-Patienten in der Zielpopulation (Altersgruppe <40 Jahre) getrennt nach GOLD-Schweregradeinteilung II und III

Eine ähnliche Problematik ergibt sich bei Marco et al. 2004 (²²De Marco et al. 2004). In dieser Studie wurden die Stufen II und III zusammengefasst. Jedoch wird auch hier der Anteil der GOLD-Schweregrade II und III einzeln benötigt. Basierend auf Hoogendoorn et al. 2006 (⁴⁴Hoogendoorn et al. 2006) und Geldmacher et al. 2008 (²¹Geldmacher et al. 2008) ergibt sich eine Prävalenz von 0,7% für COPD Stufe III. Für die Prävalenz von 5,0% für COPD Stufe II wird auf die BOLD-Studie zurückgegriffen (²¹Geldmacher et al. 2008).

Des Weiteren wird in dieser Schätzung von 273.256^a COPD-Patienten mit GOLD-Schweregrad II und III in Deutschland im Alter <40 Jahren (vgl. Tabelle 3-14) ausgegangen. Die Ergebnisse der Schätzung werden in folgender Tabelle dargestellt.

Tabelle 3-12: Geschätzte Anzahl der COPD-Patienten in Deutschland getrennt nach GOLD-Schweregradeinteilung II und III im Alter <40 Jahren

COPD-Schweregradeinteilung nach GOLD	Geschätzte Anzahl an COPD-Patienten in der Zielpopulation im Alter <40 Jahren ^{1,2}
II (mittel)	239.699 ^a
III (schwer)	34.133 ^a

¹Hochrechnung basierend auf Marco et al. 2004 (²²De Marco et al. 2004), Hoogendoorn et al. 2006 (⁴⁴Hoogendoorn et al. 2006) und Geldmacher et al. 2008 (²¹Geldmacher et al. 2008)
²Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels nach Fachinformation (⁴⁰GlaxoSmithKline (GSK) 2015) sowie unter zusätzlicher Berücksichtigung der Behandlungsempfehlungen der NVL COPD (¹Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2012)
^a Abweichungen in der Summe sind rundungsbedingt

Zusammenfassung: Anzahl der COPD-Patienten in Deutschland nach COPD-Schweregradeinteilung II, III und IV

Unter Verwendung der genannten Verteilungen zwischen GOLD-Schweregrade III und IV, und II und III unterteilt sich die Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels nach Fachinformation (⁴⁰GlaxoSmithKline (GSK) 2015) unter zusätzlicher Berücksichtigung der Behandlungsempfehlungen der NVL COPD (¹Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2012) (GOLD-Schweregrade II bis IV) wie in folgender Tabelle dargestellt.

Tabelle 3-13: Zusammenfassende Darstellung zur geschätzten Anzahl der COPD-Patienten in Deutschland nach COPD-Schweregradeinteilung

COPD-Schweregradeinteilung nach GOLD	Anzahl an COPD-Patienten in Deutschland
II (leicht)	
Untere Grenze	2.335.216
Mittelwert (zwischen oberer und unterer Grenze)	2.632.303
Obere Grenze	2.929.400
III (mittel)	
Untere Grenze	332.535
Mittelwert (zwischen oberer und unterer Grenze)	374.841
Obere Grenze	417.147
IV (schwer)	
Untere Grenze	41.100
Mittelwert (zwischen oberer und unterer Grenze)	44.220
Obere Grenze	47.339
II-IV	
Untere Grenze	2.708.850
Mittelwert (zwischen oberer und unterer Grenze)	3.051.080
Obere Grenze	3.393.309

Inzidenz der COPD in Deutschland

Neben den Studien zur Prävalenz wurde von Aumann et al. (³⁶Gillissen et al. 2014) eine Inzidenzstudie identifiziert (²²De Marco et al. 2004). Die kumulative Inzidenz beträgt 2.8% über alle Studienorte (Deutschland, USA, Kanada und fünf weitere europäische Länder) hinweg. Schätzungen für die Inzidenz der COPD in Deutschland konnten nicht identifiziert werden.

Kritische Würdigung des Vorgehens zur Ermittlung der Anzahl der COPD-Patienten in Deutschland

Die Ergebnisse der deutschen Stichprobe der BOLD-Studie (²¹Geldmacher et al. 2008) sind aufgrund der kleinen und regional begrenzten Stichprobe (683 Probanden, Raum Hannover) mit Unsicherheit verbunden. Daher sollten diese Studienergebnisse, wenn sie als Grundlage einer Schätzung zur COPD-Prävalenz in Deutschland herangezogen werden, mit Vorsicht interpretiert werden. Jedoch wird bei COPD von einer geographisch relativ homogen verteilten Prävalenz ausgegangen (¹Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2012). Daher ist die Verwendung der Ergebnisse der BOLD-Studie (²¹Geldmacher et al. 2008) als Basis für die durchgeführte Schätzung gerechtfertigt. Da zu der Fragestellung „COPD-Prävalenz bei unter 40-Jährigen Erwachsenen“ keine aktuellen Publikationen mit deutschen Daten identifiziert

werden konnte, wurde auf etwas ältere Ergebnisse der Publikationen Halbert et al. 2006 (⁴³Halbert et al. 2006) und Marco et al 2004 (²²De Marco et al. 2004) zurückgegriffen. Des Weiteren stimmen die Studienpopulation hinsichtlich des Alters nicht exakt über ein und es kommt zu einer geringen Überlappung der Altersgruppen der Publikation Marco et al 2004 (²²De Marco et al. 2004) und der BOLD-Studie (²¹Geldmacher et al. 2008).

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Entwicklung der Prävalenz

Es wird von einem weltweiten Anstieg von Prävalenz, Morbidität und Mortalität der COPD in den nächsten Jahren ausgegangen. Durch die weltweite Zunahme der Erkrankungshäufigkeit wird erwartet, dass die COPD bis 2020 zur dritthäufigsten Todesursache wird (⁴⁵Murray, Lopez 1997). Die Autoren Geldmacher et al. (²¹Geldmacher et al. 2008) folgern aus den Ergebnissen der deutschen Stichprobe der BOLD-Studie unter Berücksichtigung der steigenden Lebenserwartung sowie der Änderung des Zigarettenkonsums eine Zunahme der COPD-Prävalenz in den kommenden Jahren insbesondere bei Frauen.

In der Publikation von Pritzkeleit et al. (⁴²Pritzkeleit et al. 2010) wird die prozentuale Veränderung der rohen Rate von COPD im Jahr 2020 gegenüber 2010 mit 13,8 berichtet. Um die Veränderung pro Jahr zu erhalten, wird die prozentuale Veränderung von 13,4 durch 10 geteilt. Dementsprechend wäre im Mittel mit ca. 42.105 zusätzlichen Patienten pro Jahr zu rechnen. Diese Annahme ist jedoch mit hoher Unsicherheit behaftet.

Für die geschätzte Anzahl an COPD-Patienten innerhalb der nächsten 5 Jahre werden pro Jahr 42.105 zusätzliche Patienten zu der bestehenden Anzahl an COPD-Patienten addiert. Die Anzahl der COPD-Patienten in Deutschland (GOLD-Schweregrade II bis IV) könnte somit im Mittel auf 3.261.604 COPD-Patienten im Jahr 2021 anwachsen.

Tabelle 3-14: Geschätzte Änderung der Anzahl der COPD-Patienten in Deutschland in den Jahren 2016 bis 2021

Zunahme der COPD-Prävalenz	Anzahl der COPD-Patienten mit GOLD Schweregrad II bis IV					
	2016	2017	2018	2019	2020	2021
1,35% pro Jahr						
Untere Grenze	2.708.850	2.746.232	2.783.615	2.820.997	2.858.379	2.895.761
Mittelwert	3.051.080	3.093.185	3.135.290	3.177.395	3.219.499	3.261.604
Obere Grenze	3.393.309	3.440.137	3.486.965	3.533.792	3.580.620	3.627.448

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-15: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Incruse®	Untere Grenze: 2.708.850 Mittelwert: 3.051.080 Obere Grenze: 3.393.309	Untere Grenze: 2.348.573 Mittelwert: 2.645.286 Obere Grenze: 2.941.999

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Nach Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit waren im Jahresdurchschnitt 2012 insgesamt 69.704.000 Personen GKV-versichert (⁴⁶Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2014). Laut Statistischem Bundesamt lag der Bevölkerungsstand zum 30.06.2012 bei rund 80.399.300 Personen (⁴⁷Statistisches Bundesamt (DESTATIS) 2014). Daraus ergibt sich ein Anteil der GKV-Versicherten in der deutschen Gesamtbevölkerung von rund 86,7%.

Für die Herleitung der unteren Grenze der Anzahl der GKV-versicherten COPD-Patienten in der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels wurden die Ergebnisse der deutschen Stichprobe der BOLD-Studie verwendet (²¹Geldmacher et al. 2008). Da in der deutschen Stichprobe der BOLD-Studie keine expliziten Angaben zum Versichertenstatus gemacht

werden, wird davon ausgegangen, dass diese Schätzung gesetzlich- und privatversicherte Personen enthält

Für die Herleitung der oberen Grenze der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation wurden Schätzungen zur Zunahme der COPD-Prävalenz seit 2005 bei Personen im Alter ≥ 40 Jahren und zur COPD-Prävalenz der unter 40-Jährigen durchgeführt.

Durch die Angabe der unteren und oberen Grenze wurde versucht, die Unsicherheit in Bezug auf die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation zu quantifizieren. Die Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels ergibt sich als Mittelwert aus der unteren und oberen Grenze.

Weitere Details zu verwendeten Quellen, Annahmen und Kalkulationsschritte sind in Abschnitt 3.2.3 dargestellt und begründet.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Incruse®	Erwachsene Patienten ab COPD Stufe II und <2 Exazerbationen im Vorjahr	gering	Untere Grenze: 2.166.117 Mittelwert: 2.440.544 Obere Grenze: 2.714.971
	<ul style="list-style-type: none"> Davon erwachsene Patienten mit COPD Stufe II 		Untere Grenze: 2.024.632 Mittelwert: 2.282.211 Obere Grenze: 2.539.789
	<ul style="list-style-type: none"> Davon erwachsene Patienten mit COPD Stufe III und <2 Exazerbationen im Vorjahr 		Untere Grenze: 128.586 Mittelwert: 144.945 Obere Grenze: 161.304
	<ul style="list-style-type: none"> Davon erwachsene Patienten mit COPD Stufe IV und <2 Exazerbationen im Vorjahr 		Untere Grenze: 12.900 Mittelwert: 13.389 Obere Grenze: 13.879

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Wie in Tabelle 3-16 dargestellt, besteht für folgende Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen:

- Erwachsene Patienten mit COPD Stufe II
- Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III und <2 Exazerbationen im Vorjahr
- Erwachsene Patienten mit COPD Stufe IV und <2 Exazerbationen im Vorjahr

Da keine Angaben zur Anzahl der Patienten mit mindestens 2 Exazerbationen pro Jahr identifiziert werden konnte, wurde die Anzahl der Patienten mit mindestens 2 Exazerbationen pro Jahr mit dem Anteil der Patienten mit ICS-Behandlung für die GOLD Stufen III und IV gleichgesetzt. Hierfür werden Ergebnisse aus dem Disease-Management-Programm COPD in der Region Nordrhein verwendet (⁴⁸Kretschmann et al. 2011). Der Anteil der Patienten, die eine ICS-Behandlung erhalten, beträgt in COPD-Stufe III 55,4% und in COPD-Stufe IV 63,8%.

Somit liegt die Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen und COPD Stufe II im Mittel bei 2.282.211.

Von den COPD-Patienten mit weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr sind im Mittel 144.945 der Stufe III und im Mittel 13.389 der Stufe IV zuzuordnen.

Insgesamt besteht im Mittel für 2.440.544 COPD-Patienten ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen.

Auf Grund der Unterschiede zwischen dem Einsatz von ICS bei Patienten mit COPD im Versorgungsalltag und der leitliniengerechten ICS-Gabe, ist diese Schätzung mit Unsicherheit verbunden.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Für epidemiologische Daten zu COPD wurde u.a. auf eine aktuelle Literaturrecherche zur Prävalenz von COPD zurückgegriffen (³⁶Gillissen et al. 2014).

Darüber hinaus wurden Literaturrecherchen zur Epidemiologie von COPD in Pubmed durchgeführt.

Zusätzlich wurde im Internet nach Beschlüssen des Gemeinsamen Bundesausschusses zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V gesucht.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen

allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

Referenzliste

1. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), and Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften 2012, "Nationale VersorgungsLeitlinie (NVL) COPD Langfassung"
<http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/copd/copd-vers1.9-lang.pdf> (eingesehen am 24-2-2012)
2. Barnes, P. J., Celli, B. R. 2009, "Systemic manifestations and comorbidities of COPD", *European Respiratory Journal*, vol. 33, no. 5, pp. 1165-1185.
3. Barr, R. G., Bluemke, D. A., Ahmed, F. S., Carr, J. J., Enright, P. L., Hoffman, E. A., Jiang, R., Kawut, S. M., Kronmal, R. A., Lima, J. A. 2010, "Percent emphysema, airflow obstruction, and impaired left ventricular filling", *New England Journal of Medicine*, vol. 362, no. 3, pp. 217-227.
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2015, "Global strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease"
<http://www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html>
(eingesehen am 27-1-2014)
5. Vogelmeier, C., Buhl, R., Criege, C. P., Gillissen, A., Kardos, P., Köhler, D., Magnussen, H., Morr, H., Nowak, D., Pfeiffer-Kascha, D. 2007, "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)", *Pneumologie*, vol. 61, no. 5, p. e1-e40.
6. Barker, D. J., Godfrey, K. M., Fall, C., Osmond, C., Winter, P. D., Shaheen, S. O. 1991, "Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease", *Bmj*, vol. 303, no. 6804, pp. 671-675.
7. Lawlor, D. A., Ebrahim, S., Smith, G. D. 2005, "Association of birth weight with adult lung function: findings from the British Womens Heart and Health Study and a meta-analysis", *Thorax*, vol. 60, no. 10, pp. 851-858.
8. Balmes, J., Becklake, M., Blanc, P., Henneberger, P. 2003, "American Thoracic Society Statement: Occupational contribution to the burden of airway disease", *American journal of respiratory and critical care medicine*, vol. 167, no. 5, p. 787.

9. Orozco-Levi, M., Garcia-Aymerich, J., Villar, J., Ramirez-Sarmiento, A., Anto, J. M., Gea, J. 2006, "Wood smoke exposure and risk of chronic obstructive pulmonary disease", *European Respiratory Journal*, vol. 27, no. 3, pp. 542-546.
10. Stoller, J. K., Aboussouan, L. S. 2005, "alpha1-antitrypsin deficiency", *The Lancet*, vol. 365, no. 9478, pp. 2225-2236.
11. Hunninghake, G. M., Cho, M. H., Tesfaigzi, Y., Soto-Quiros, M. E., Avila, L., Lasky-Su, J., Stidley, C., Melen, E., Söderhäll, C., Hallberg, J. 2009, "MMP12, lung function, and COPD in high-risk populations", *New England Journal of Medicine*, vol. 361, no. 27, pp. 2599-2608.
12. European Respiratory Society (ERS) 2013, "ERS White Book: The burden of lung disease"
http://www.erswhitebook.org/files/public/Chapters/01_burden.pdf (eingesehen am 27-1-2014)
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 21-3-2013, "Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Acclidiniumbromid "
https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1674/2013-03-21_AM-RL-XII_Aclidiniumbromid_BAnz.pdf (eingesehen am 15-5-2014)
14. Hurst, J. R., Vestbo, J., Anzueto, A., Locantore, N., Müllerova, H., Tal-Singer, R., Miller, B., Lomas, D. A., Agusti, A., MacNee, W. 2010, "Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease", *New England Journal of Medicine*, vol. 363, no. 12, pp. 1128-1138.
15. Lee, S. D., Huang, M. S., Kang, J., Lin, C. H., Park, M. J., Oh, Y. M., Kwon, N., Jones, P. W., Sajkov, D. 2014, "The COPD Assessment Test (CAT) assists prediction of COPD exacerbations in high-risk patients", *Respiratory medicine*, vol. 108, no. 4, pp. 600-608.
16. Lange, P., Marott, J. L., Vestbo, J., Olsen, K. R., Ingebrigtsen, T. S., Dahl, M., Nordestgaard, B. G. 2012, "Prediction of the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease, using the new GOLD classification: a study of the general population", *American journal of respiratory and critical care medicine*, vol. 186, no. 10, pp. 975-981.
17. Agusti, A., Corradi, M., Cohuet, G., Vezzoli, S., Singh, D., Vestbo, J., Paggiaro, P., Jones, P., Petruzzelli, S., Wedzicha, J. 2013, "FORWARD: A study of extrafine beclomethasone/formoterol compared with formoterol alone in patients with severe COPD and a history of exacerbations", *European Respiratory Journal*, vol. 42, no. Suppl 57, p. 762.
18. Westwood, M., Bourbeau, J., Jones, P. W., Cerulli, A., Capkun-Niggli, G., Worthy, G. 2011, "Relationship between FEV1 change and patient-reported outcomes in randomised trials of inhaled bronchodilators for stable COPD: a systematic review", *Respir Res*, vol. 12, no. 40, pp. 10-1186.

19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 26-6-2012, "IQWiG-Berichte - Nr. 137 Tiotropiumbromid bei COPD (Auftrag A05-18, Version 1.0)"
https://www.iqwig.de/download/A05-18_Abschlussbericht_Tiotropiumbromid-bei-COPD.pdf
(eingesehen am 19-12-2013)
20. Gtinger, C., Wilm, S., Abholz, H. H. 2009, "Is COPD a rare disease? Prevalence and identification rates in smokers aged 40 years and over within general practice in Germany", *Family practice*, vol. 26, no. 1, pp. 3-9.
21. Geldmacher, H., Biller, H., Herbst, A., Urbanski, K., Allison, M., Buist, A. S., Hohlfeld, J. M., Welte, T. 2008, "Die Prävalenz der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) in Deutschland", *Dtsch Med Wochenschr*, vol. 133, pp. 2609-2614.
22. De Marco, R., Accordini, S., Cerveri, I., Corsico, A., Sunyer, J., Neukirch, F., Künzli, N., Leynaert, B., Janson, C., Gislason, T. 2004, "An international survey of chronic obstructive pulmonary disease in young adults according to GOLD stages", *Thorax*, vol. 59, no. 2, pp. 120-125.
23. Rennard, S., Decramer, M., Calverley, P. M. A., Pride, N. B., Soriano, J. B., Vermeire, P. A., Vestbo, J. 2002, "Impact of COPD in North America and Europe in 2000: subjects' perspective of Confronting COPD International Survey", *European Respiratory Journal*, vol. 20, no. 4, pp. 799-805.
24. Gläser, S., Schäper, C., Obst, A., Ittermann, T., Völzke, H., Felix, S. B., Vogelmeier, C., Dörr, M., Ewert, R., Koch, B. 2010, "Impact of different definitions of airflow limitation on the prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in the general population", *Respiration*, vol. 80, no. 4, pp. 292-300.
25. Buist, A. S., McBurnie, M. A., Vollmer, W. M., Gillespie, S., Burney, P., Mannino, D. M., Menezes, A. M., Sullivan, S. D., Lee, T. A., Weiss, K. B. 2007, "International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study", *The Lancet*, vol. 370, no. 9589, pp. 741-750.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014, *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2014-B-028 - Umeclidiniumbromid zur Behandlung der COPD*. (eingesehen am 5-6-2014)
27. Vestbo, J., Hurd, S. S., Alvar, G., Jones, P. W., Vogelmeier, C., Anzueto, A., Barnes, P. J., Fabbri, L. M., Martinez, F. J., Nishimura, M. 2013, "Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary", *American journal of respiratory and critical care medicine*, vol. 187, no. 4, pp. 347-365.
28. Chong, J., Karner, C., Poole, P. 2012, "Tiotropium versus long-acting beta-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease", *The Cochrane Library*.

29. Salpeter, S. R., Buckley, N. S., Salpeter, E. E. 2006, "Meta-analysis: Anticholinergics, but not β -agonists, Reduce Severe Exacerbations and Respiratory Mortality in COPD", *Journal of general internal medicine*, vol. 21, no. 10, pp. 1011-1019.
30. Vogelmeier, C., Hederer, B., Glaab, T., Schmidt, H., Rutten-van Mülken, M. P., Beeh, K. M., Rabe, K. F., Fabbri, L. M. 2011, "Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD", *New England Journal of Medicine*, vol. 364, no. 12, pp. 1093-1103.
31. Gershon, A., Croxford, R., To, T., Stanbrook, M. B., Upshur, R., Sanchez-Romeu, P., Stukel, T. 2011, "Comparison of inhaled long-acting alpha-agonist and anticholinergic effectiveness in older patients with chronic obstructive pulmonary disease: a cohort study", *Annals of internal medicine*, vol. 154, no. 9, pp. 583-592.
32. Crompton, G. K., Barnes, P. J., Broeders, M. E. A. C., Corrigan, C., Corbetta, L., Dekhuijzen, R., Dubus, J. C., Magnan, A., Massone, F., Sanchis, J. 2006, "The need to improve inhalation technique in Europe: a report from the Aerosol Drug Management Improvement Team", *Respiratory medicine*, vol. 100, no. 9, pp. 1479-1494.
33. Lavorini, F., Magnan, A., Dubus, J. C., Voshaar, T., Corbetta, L., Broeders, M., Dekhuijzen, R., Sanchis, J., Viejo, J. L., Barnes, P. 2008, "Effect of incorrect use of dry powder inhalers on management of patients with asthma and COPD", *Respiratory medicine*, vol. 102, no. 4, pp. 593-604.
34. Schulte, M., Osseiran, K., Betz, R., Wencker, M., Brand, P., Meyer, T., Haidl, P. 2008, "Handling of and preferences for available dry powder inhaler systems by patients with asthma and COPD", *Journal of aerosol medicine and pulmonary drug delivery*, vol. 21, no. 4, pp. 321-328.
35. Robert Koch Institut (RKI) 2015, "Chronische Lungenerkrankung"
http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Themen/Chronische_Erkrankungen/lungenerkrankungen/lungenerkrankungen_node.html (eingesehen am 28-10-2015)
36. Gillissen, A., Lommatzsch, M., Aumann, I., Prenzler, A., & Graf v.d.Schulenburg, J.-M. 2014, "Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)," in *Weißbuch Lunge 2014*, 4 edn, A. Gillissen & T. Welte, eds., Frischtexte Verlag, pp. 47-55.
37. Atsou, K., Chouaid, C., Hejblum, G. 2011, "Variability of the chronic obstructive pulmonary disease key epidemiological data in Europe: systematic review", *BMC medicine*, vol. 9, no. 1, p. 7.
38. Mertens, S. 1997, "Lungenkrebsrisiko höher als bisher angenommen", *Dt Ärztebl*, vol. 42.
39. Statistisches Bundesamt (DESTATIS) 2015, "Bevölkerung, Familien, Lebensformen"
<https://www.destatis.de/DE/Publikationen/StatistischesJahrbuch/Bevoelkerung.pdf?blob=publicationFile> (eingesehen am 28-10-2015)
40. GlaxoSmithKline (GSK) 2015, *Fachinformation Incruse*, GlaxoSmithKline. (eingesehen am 30-11-2015)

41. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012, *Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V - Vorgang: 2012-10-01-D-038 Acridiniumbromid.* (eingesehen am 21-2-2014)
42. Pritzkeleit, R., Beske, F., Katalinic, A. 2010, "Erkrankungszahlen in der Pneumologie – eine Projektion bis 2060", *Pneumologie*, vol. 64, no. 09, pp. 535-540.
43. Halbert, R. J., Natoli, J. L., Gano, A., Badamgarav, E., Buist, A. S., Mannino, D. M. 2006, "Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis", *European Respiratory Journal*, vol. 28, no. 3, pp. 523-532.
44. Hoogendoorn, M., Feenstra, T. L., Schermer, T. R., Hesselink, A. E., Rutten-van Mölken, M. P. 2006, "Severity distribution of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Dutch general practice", *Respiratory medicine*, vol. 100, no. 1, pp. 83-86.
45. Murray, C. J., Lopez, A. D. 1997, "Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study", *The Lancet*, vol. 349, no. 9064, pp. 1498-1504.
46. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2014, "Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln"
http://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2014Bund_Januar_2014.pdf (eingesehen am 6-5-2014)
47. Statistisches Bundesamt (DESTATIS) 2014, "Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 - Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit"
https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html (eingesehen am 23-2-2014)
48. Kretschmann, J., Hagen, B., Altenhofen, L., Weber, A., and Groos, S. 20-10-2011, "Werden bei COPD-Patienten Stufenpläne der Medikationen in Abhängigkeit vom Grad der Obstruktion umgesetzt? Ergebnisse aus dem Disease Management Programm (DMP) COPD in der Region Nordrhein (Meeting Abstract 10. Deutscher Kongress für Versorgungsforschung, 18. GAA- Jahrestagung)"
<http://www.egms.de/static/en/meetings/dkvvf2011/11dkvvf245.shtml> (eingesehen am 9-5-2014)

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-24 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-15 bis 3-24 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-17: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Incruse®	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II – IV)	Kontinuierlich 1x täglich	365	365 Tage bei täglicher Behandlung
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
SPIRIVA® 18 mcg (Tiotropium) HandiHaler®	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II – IV)	Kontinuierlich 1x täglich	365	365 Tage bei täglicher Behandlung
Formoterol (Oxis®) 12 mcg	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II – IV)	Kontinuierlich 2x täglich	365	365 Tage bei täglicher Behandlung
Salmeterol (Serevent®) 25 mcg (Dosieraerosol) oder 50 mcg (Pulverinhalator) (Salmeterol)	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II – IV)	Kontinuierlich 2x täglich (Dosieraerosol) Kontinuierlich 1x täglich (Pulverinhalator)	365	365 Tage bei täglicher Behandlung

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels Incruse® und der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehend aus Tiotropium, Formoterol (hier Oxis®) (¹Astra Zeneca 2015) und Salmeterol (hier Serevent®) (²GlaxoSmithKline (GSK) 2015) wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen. Oxis® und Serevent® wurden ausgewählt, weil die Fachinformationen des Originalherstellers maßgeblich sind für die Generikahersteller.

Für Tiotropium wurde der Spiriva® HandiHaler® ausgewählt. Zum einen ist der HandiHaler® das günstigere Device im Vergleich zum Respimat®. Zum anderen wurde bei den Incruse® Studien der HandiHaler® als Komparator verwendet. Die Auswahl von Wirkstärke und

Dosieraerosol bei Formoterol, Salmeterol und Tiotropium erfolgt wie im G-BA Beschluss für Eklira® Genuair® dargelegt (³Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013). Ergänzend dazu wird bei Salmeterol noch der Pulverinhalator mit einbezogen, weil dieser einen niedrigeren Preis aufweist.

Eine zusätzliche Therapie mit ICS wird bei Incruse® und der ZVT für die Berechnung der jeweiligen Kosten nicht berücksichtigt, weil sowohl bei Incruse® als auch bei der ZVT der Einsatz von ICS als Zusatztherapie in vergleichbarem Umfang durchgeführt wird (⁴Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2012).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-17). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel		
Incruse®	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II – IV)	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
SPIRIVA® 18 mcg (Tiotropium) HandiHaler®	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II – IV)	365
Oxis® 12 mcg (Formoterol)	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II – IV)	365
Serevent® 25 mcg (Dosieraerosol) oder 50 mcg (Pulverinhalator) (Salmeterol)	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II – IV)	365

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d.h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrundeliegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel	
Incruse®	365 DDD 365 Tage/Jahr x 55 mcg/Tag
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
SPIRIVA® 18 mcg (Tiotropium) HandiHaler®	365 DDD 365 Tage/Jahr x 18 mcg/Tag
Oxis® 12 mcg (Formoterol)	365 DDD 365 Tage/Jahr 2 x 12 mcg/Tag
Serevent® 25 mcg (Dosieraerosol) oder 50 mcg (Pulverinhalator)	365 DDD 365 Tage/Jahr x 100 mcg/Tag [2 x 2 x 25 mcg (Dosieraerosol) oder 2 x 1 x 50 mcg (Pulverinhalator)]

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehend aus Tiotropium, Formoterol (hier Oxis®) (¹Astra Zeneca 2015) und Salmeterol (hier Serevent®) (²GlaxoSmithKline (GSK) 2015) wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-20 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Incruse® 30 Dosen	57,76	53,40 [1,77 ^a ; 2,59 ^b]
Incruse® 90 Dosen	151,30	141,76 [1,77 ^a ; 7,77 ^b]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
SPIRIVA® 18 mcg Inhalationspulver Nachfüllpack 90 Kapseln	176,30	160,37 [1,77 ^a ; 14,16 ^b]
SPIRIVA® 18 mcg Inhalationspulver mit HandiHaler® 30 Kapseln	69,15	62,39 [1,77 ^a ; 4,99 ^b]
Oxis® 12 mcg (Formoterol) 3 Stück à 60 Einzeldosen	86,18	78,46 [1,77 ^a ; 5,95 ^b]
Serevent® (Salmeterol) 25 mcg (Dosieraerosol) 2 Stück à 120 Hübe oder 50 mcg (Pulverinhalator) 2 Stück à 60 Einzeldosen	79,22 76,36	72,05 [1,77 ^a ; 5,40 ^b] 69,42 [1,77 ^a ; 5,17 ^b]
^a Pflichtrabatt der Apotheke		
^b Rabatte für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel nach §§ 130a SGB V Abs. 1 und Abs. 3a, Abs. 3b		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zu den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Packungsgröße geben den Stand zum 01.11.2015 wieder und wurden der großen deutschen Spezialitätentaxe (Lauer-Taxe) entnommen (⁵Lauer Fischer GmbH 2015; ⁶Lauer Fischer GmbH 2015; ⁷Lauer Fischer GmbH 2015). Für Incruse® wurden die Preise mit Veröffentlichung zum 01.02.2016 in der Lauer-Taxe an die IFA gemeldet.

Die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ergeben sich durch Abzug des Pflichtrabatts der Apotheke nach § 130 Absatz 1 Satz 1 SGB V in Höhe von 1,77 EUR pro

Packung sowie des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Unternehmers nach § 130a Absatz 1 Satz 1 SGB V in Höhe von 7% (6% bei generischen Substanzen) auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Umsatzsteuer und ggf. den Rabatt durch das Preismoratorium nach § 130a Absatz 3a SGB V und ggf. den Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel nach § 130a Absatz 3b SGB V. Bei festbetragsgeregelten Produkten wurde der Festbetrag herangezogen.

Incruse®

Für die Packung mit 30 Dosen ergeben sich die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte durch Abzug des Pflichtrabatts der Apotheke in Höhe von 1,77 EUR pro Packung sowie des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Herstellers in Höhe von 2,59 EUR pro Packung.

Für die Packung mit 90 Dosen ergeben sich die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte analog durch Abzug des Pflichtrabatts der Apotheke in Höhe von 1,77 EUR pro Packung sowie des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Herstellers in Höhe von 7,77 EUR pro Packung.

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten in der chronischen Dauertherapie der COPD wurde die Packung mit 90 Dosen herangezogen, da diese zu geringeren Jahrestherapiekosten führt und wirtschaftlicher ist.

SPIRIVA® 18 mcg

Für SPIRIVA® Handihaler® wurden nur die Packungen berücksichtigt, die die wirtschaftlichste Therapie im Rahmen der Dauermedikation bei COPD ermöglichen. Dies ist die größte Packung mit 90 Kapseln im Nachfüllpack. Einmal jährlich muss der HandiHaler® laut Fachinformation getauscht werden (⁸Boehringer Ingelheim 2014), daher muss einmal pro Jahr die Packung inklusive des HandiHalers® und 30 Kapseln verschrieben werden. Die Kosten dieser Packung fallen für 30 Tage im Jahr an, die Kosten der Packung mit 90 Kapseln werden für die Therapie für die restlichen 335 Tage des Jahres unterstellt.

Für die SPIRIVA® Nachfüll-Packung mit 90 Kapseln ergeben sich die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte durch Abzug des Pflichtrabatts der Apotheke in Höhe von 1,77 EUR pro Packung sowie des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Herstellers in Höhe von 14,16 EUR pro Packung (9,15 EUR Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel nach § 130a Absatz 1a SGB V sowie 5,01 EUR Rabatt durch Preismoratorium nach § 130a Absatz 3a SGB V).

Für die SPIRIVA® Packung mit 30 Kapseln inkl. HandiHaler® ergeben sich die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte durch Abzug des Pflichtrabatts der Apotheke in Höhe von 1,77 EUR pro Packung sowie des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Herstellers in Höhe von 4,99 EUR pro Packung (3,22 EUR Rabatt für nicht festbetragsgebundene

Arzneimittel nach § 130a Absatz 1a SGB V sowie 1,77 EUR Rabatt durch Preismoratorium nach § 130a Absatz 3a SGB V).

Oxis[®] 12 mcg

Für den Oxis[®] Turbohaler mit 60 Einzeldosen ergeben sich in der Packungsgröße N3 die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte durch Abzug des Pflichtrabatts der Apotheke in Höhe von 1,77 EUR pro Packung. Für die festbetragsgeregelten Produkte wurden gemäß § 130a Abs. 3b SGB V in Höhe von 10% Herstellerrabatt unterstellt. Dies stellt eine Unterschätzung der Kosten dar, da Preissenkungen mit dem Generikarabatt verrechnet werden können.

Serevent[®] 25 mcg

Für das Serevent[®] Dosieraerosol mit 120 Einzeldosen ergeben sich in der Packungsgröße N3 die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte durch Abzug des Pflichtrabatts der Apotheke in Höhe von 1,77 EUR pro Packung. Für den Serevent[®] Pulverinhalator mit 60 Einzeldosen ergeben sich die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte durch Abzug des Pflichtrabatts der Apotheke in Höhe von 1,77 EUR pro Packung. Für die festbetragsgeregelten Produkte wurden gemäß § 130a Abs. 3b SGB V in Höhe von 10% Herstellerrabatt unterstellt.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen

Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Incruse®	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II – IV)	Keine	0	0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
SPIRIVA® 18 mcg (Tiotropium)	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II – IV)	Keine	0	0
Formoterol (2x täglich)	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II – IV)	Keine ^a	0	0
Salmeterol (2x täglich)	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II – IV)	Keine ^a	0	0
<p>^aLt. G-BA-Beschluss zu Eklira® Genuair® (³Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013), dem G-BA Beschluss zu Ultibro® vom 08.05.2014 (⁹Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014), sowie dem G-BA Beschluss zu Duaklir® vom 16.07.2015 (¹⁰Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015) ergeben sich hier keine notwendigen GKV-Leistungen.</p> <p>Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen: Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, für die Applikation des Arzneimittels (z.B. Infusionsbehältnisse, Infusionsbestecke), für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie z.B. Blutbildbestimmungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf einer ärztlichen Behandlung hinausgehen) anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht berücksichtigt.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Aus der Fachinformation von Incruse® ergeben sich keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (Fachinformation Incruse 2015).

Aus der Fachinformation von SPIRIVA® 18 mcg (Tiotropium) (⁸Boehringer Ingelheim 2014) sowie für Formoterol und Salmeterol (¹Astra Zeneca 2015; ²GlaxoSmithKline (GSK) 2015) und unter Berücksichtigung der G-BA Beschlüsse für Eklira® Genuair®, Duaklir® Genuair®, und Anoro®, ergeben sich keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (³Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013; ¹¹Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015; ¹⁰Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-21 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Keine	0

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Es fallen keine zusätzlichen Leistungen an.

Geben Sie in Tabelle 3-23 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-21 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-22 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-15 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-16 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel				
Incruse®	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II – IV)	keine	0	0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
SPIRIVA® 18 mcg (Tiotropium)	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II – IV)	keine	0	0
Formoterol	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II – IV)	keine	0	0
Salmeterol	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II – IV)	keine	0	0

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-24 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-15, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-16) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern soll in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^{a,b}
Zu bewertendes Arzneimittel			
Incruse [®]	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II – IV)	574,92	Untergrenze 1.350.241.589 Obergrenze 1.691.414.065
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
SPIRIVA [®] 18 mcg (Tiotropium)	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II – IV)	659,32	Untergrenze 1.548.461.150 ^c Obergrenze 1.939.718.781 ^c
Formoterol	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II – IV)	318,20	Untergrenze 747.315.929 Obergrenze 936.144.082
Salmeterol	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II – IV)	422,31	Untergrenze 991.825.864 Obergrenze 1.242.435.598
SPIRIVA [®] + Formoterol (freie Kombination)	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II – IV)	977,52	Untergrenze 2.295.777.079 ^c Obergrenze 2.875.862.862 ^c
SPIRIVA [®] + Salmeterol (freie Kombination)	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II – IV)	1081,63	Untergrenze 2.540.287.014 ^c Obergrenze 3.182.154.378 ^c
Gewichteter Mittelwert nach	Erwachsene Patienten mit	979,08	Untergrenze

Marktanteilen für die freie Kombination	chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II – IV)		2.299.440.853 Obergrenze 2.880.452.381
<p>^a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-15 , sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-16 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p>			
<p>^b: Bei der Ermittlung der Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro wird die in Abschnitt 3.2 hergeleitete oberen und unteren Schätzung zur Anzahl der GKV-versicherten COPD-Patienten in den GOLD-Schweregrad II bis IV als Grundlage herangezogen. Die Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels nach Fachinformation unter zusätzlicher Berücksichtigung der Behandlungsempfehlungen der Nationalen Versorgungsleitlinie COPD (GOLD-Schweregrad II bis IV) wurde zwischen 2.348.573 und 2.941.999 GKV-versicherten COPD-Patienten angegeben.</p>			
<p>^c: Entsprechend der Angaben in Anlage XII zur Nutzenbewertung des Wirkstoffs Acclidinium und der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Umeclidinium/Vilanterol unter dem Abschnitt Therapiekosten wird die einmal jährliche Verordnung einer Kombinationspackung mit 30 Einzeldosen und einem Inhalator bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie SPIRIVA[®] berücksichtigt (³Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013; ¹²Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015).</p>			

In der Tabelle 3-24 werden die Jahrestherapiekosten von Incruse[®] und der zweckmäßigen Vergleichstherapie dargestellt. Zusätzlich wurden gewichtete Werte nach Marktanteilen für die freie Kombination LAMA/LABA aufgenommen. Dieser beinhaltet die Marktanteile für die freien Kombinationen von Tiotropium plus Formoterol (98,5%) sowie Tiotropium plus Salmeterol (1,5%) (¹³ims Health 2015). Ein gewichteter Mittelwert für den Gesamtmarkt wurde hier daher nicht aufgenommen, da dies dem Ergänzungsverhältnis der Wirkstoffe zuwiderläuft, welches in der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA beschrieben wird. Die Substanzen innerhalb der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nicht immer austauschbar. Insbesondere schreibt der G-BA „Vom vorliegenden Anwendungsgebiet sind sowohl Patienten umfasst, bei denen langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol) und langwirksame Anticholinergika (Tiotropiumbromid) in einem Alternativverhältnis stehen, also beide Wirkstoffgruppen gleichermaßen zweckmäßig und geeignet sind, als auch Patienten, bei denen die Therapieoptionen der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie in einem Ergänzungsverhältnis stehen (als Einzel- oder Kombinationstherapie).“ (¹⁴Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014).

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten

an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Grundsätzlich kommen laut Fachinformation und mit der Berücksichtigung der NVL für eine Therapie unter Incruse[®] alle COPD-Patienten der Stufen II-IV in Frage. Insgesamt werden derzeit LAMA als Monotherapie bei ca. 14 % der deutschen COPD Patienten eingesetzt (IMS Daten). Entsprechend der NVL erfolgt die Behandlung der COPD in einem Stufenschema. Aufgrund der sich daraus ergebenden Therapiealternativen – insbesondere auch der in vielen Fällen induzierten Kombinationstherapien - und eines kompetitiven Marktumfelds ist eine realistische Schätzung der erwarteten Versorgungsanteile und deren Veränderung daher nicht möglich.

Das maximale Potential von Incruse[®] kann durch mögliche Kontraindikationen reduziert werden: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (Laktose als Monohydrat und Magnesiumstearat). Es wird jedoch davon ausgegangen, dass Fälle von Kontraindikationen nur selten auftreten, so dass die Auswirkungen auf die Patientenzahlen gering ausfallen und nicht weiter betrachtet werden.

Die hergeleitete maximale Patientenzahl gemäß Zulassung wird des Weiteren durch Therapieabbrüche eingeschränkt. Da keine Daten aus dem Versorgungsalltag zur Verfügung stehen, wird auf Abbruchraten aus der für diese Nutzenbewertung eingeschlossenen klinischen Studie zurückgegriffen. 2% der Incruse[®] Patienten in der Studie brachen die Therapie vorzeitig wegen UE ab (siehe Modul 4 4.3.1.3.1.7.3). Da sich diese Rate aber aus einer Studiensituation ableitet, ist die Verwendung dieses Wertes in der täglichen Praxis fraglich. In Ermangelung anderer Zahlen wird dennoch von diesen Werten ausgegangen.

In der Studie, auf deren Basis in Modul 4 der Zusatznutzen von Incruse[®] basiert, werden Patientenpräferenzen zwischen Ellipta[®] (Umeclidinium) und HandiHaler[®] (Tiotropium) erhoben. In 57% der Fälle präferieren Patienten den Ellipta[®]-Inhalator (Umeclidinium) gegenüber HandiHaler[®] (Tiotropium). Dagegen wird der HandiHaler[®] (Tiotropium) von 19% der Patienten bevorzugt. Auch hinsichtlich aller sieben erhobenen Attribute bevorzugen Patienten Ellipta[®] gegenüber HandiHaler[®] (siehe Modul 4 4.3.1.2.1).

Im Regelfall findet die Verordnung von Incruse[®] im vertragsärztlichen Bereich statt. Es wird davon ausgegangen, dass der Umsatzanteil im stationären Bereich gering bleibt. Dem System der GKV entstehen durch das zu bewertende Arzneimittel keine zusätzlichen Kosten, da es im Rahmen des German DRG-Systems (Diagnosis-Related Groups) keine Zusatzentgelte für das zu bewertende Arzneimittel gibt. Zudem besitzt das zu bewertende Arzneimittel weder einen NUB-Status 1 (NUB= Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode) noch einen NUB-Status 4, sodass die Kliniken keine zusätzlichen Entgelte für das zu bewertende Arzneimittel individuell mit den gesetzlichen Krankenkassen verhandeln können.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die in Abschnitt 3.2 hergeleitete Anzahl an GKV-versicherten Patienten in der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels nach Fachinformation, unter zusätzlicher Berücksichtigung der Behandlungsempfehlungen der NVL COPD, stellt das maximale Marktpotential im Rahmen der GKV dar. Aufgrund des Wettbewerbs wird voraussichtlich nur ein Teil der für die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Frage kommenden Patienten mit diesem behandelt werden.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Es wurden Informationen aus der großen deutschen Spezialitätentaxe (LauerTaxe[®]), den Fachinformationen, G-BA Beschlüssen zu Eklira[®] Genuair[®], Ultibro[®] und Duaklir[®], IMS Health-Daten und eigene Berechnungen herangezogen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

Referenzliste

1. Astra Zeneca 2015, *Fachinformation Oxis*. (eingesehen am 30-7-2015)
2. GlaxoSmithKline (GSK) 2015, *Fachinformation Serevent*. (eingesehen am 30-7-2015)
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 21-3-2013, "Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Aclidiniumbromid "
https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1674/2013-03-21_AM-RL-XII_Aclidiniumbromid_BAnz.pdf (eingesehen am 15-5-2014)
4. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), and Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften 2012, "Nationale VersorgungsLeitlinie (NVL) COPD Langfassung"
<http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/copd/copd-vers1.9-lang.pdf> (eingesehen am 24-2-2012)
5. Lauer Fischer GmbH 6-11-2015, "LauerTaxe Auszug Formoterol"
<https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx> (eingesehen am 6-11-2015)
6. Lauer Fischer GmbH 6-11-2015, "LauerTaxe Auszug Salmeterol"
<https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx> (eingesehen am 6-11-2015)
7. Lauer Fischer GmbH 6-11-2015, "LauerTaxe Auszug Tiotropium"
<https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx> (eingesehen am 6-11-2015)
8. Boehringer Ingelheim 2014, *Fachinformation Spiriva (18 Mikrogramm)*, Boehringer Ingelheim. (eingesehen am 20-5-2015)
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 8-5-2014, "Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung nach Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Indacaterol/Glycopyrronium"
https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2791/2014-05-08_AM-RL-XII_Indacaterol-Glycopyrronium_2013-11-15-D-081_TrG.pdf (eingesehen am 9-5-2014)
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 16-7-2015, "Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Aclidiniumbromid/Formoterol "
https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2293/2015-07-16_AM-RL-XII_Aclidiniumbromid-Formoterol_2015-02-01-D-155_BAnz.pdf (eingesehen am 10-12-2015)
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 8-1-2015, "Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage

XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Umeclidinium/Vilanterol"

https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2144/2015-01-08_AM-RL-XII_Umeclidinium-Vilanterol_2014-07-15-D-117_BAnz.pdf (eingesehen am 10-12-2015)

12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 8-1-2015, "Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Umeclidinium/Vilanterol"

https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3075/2015-01-08_AM-RL-XII_Umeclidinium-Vilanterol_2014-07-15-D-117_TrG.pdf (eingesehen am 8-1-2015)

13. ims Health 2015, *IMS® Disease Analyzer Verteilung Therapieregime COPD*, ims health. (eingesehen am 10-12-2015)

14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014, *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2014-B-028 - Umeclidiniumbromid zur Behandlung der COPD*. (eingesehen am 5-6-2014)

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung sind der Fachinformation von Incruse[®] (Umeclidinium) entnommen (Verweise auf bestimmte Abschnitte beziehen sich jeweils auf Abschnitte der Fachinformation, aus der Gebrauchsinformation ergeben sich, sofern nicht explizit aufgeführt, keine weiteren Angaben) (¹GlaxoSmithKline (GSK) 2015; ²GlaxoSmithKline (GSK) 2015).

Voraussetzung für eine fachgerechte Anwendung des Arzneimittels ist die Beachtung der zugelassenen Indikation, Gegenanzeigen, Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen, Informationen zu Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen, Informationen zur Überdosierung sowie die besonderen Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung, Beseitigung und sonstigen Hinweise zur Handhabung (¹GlaxoSmithKline (GSK) 2015).

Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals und die Infrastruktur.

Aus der Fach- und Gebrauchsinformation ergeben sich hierzu keine besonderen Anforderungen für die qualitätsgesicherte Anwendung von Umeclidinium.

Anforderungen in Bezug auf Überwachungsmaßnahmen

Aus der Fachinformation ergeben sich keine besonderen Anforderungen für die qualitätsgesicherte Anwendung in Bezug auf kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen. Außerdem ergeben sich keine besonderen Anforderungen bezüglich der behandelnden Personen oder Einrichtungen hinsichtlich der Ausrüstung für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen.

Anforderungen in Bezug auf die Behandlungsdauer

Das Anwendungsgebiet von Incruse[®] lautet gemäß der Fachinformation Abschnitt 4.1: „*Incruse ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt*“. Damit wird deutlich, dass Incruse[®] eine Dauertherapie darstellt.

Dosierung und Art der Anwendung (Abschnitt 4.2 der Fachinformation)Dosierung*Erwachsene*

Die empfohlene Dosis ist eine Inhalation mit Umeclidiniumbromid einmal täglich.

Incruse soll einmal täglich jeden Tag zur gleichen Tageszeit angewendet werden, um die Bronchodilatation aufrechtzuerhalten. Die Höchstdosis beträgt eine Inhalation mit Umeclidiniumbromid einmal täglich.

*Besondere Patientengruppen**Ältere Patienten*

Bei Patienten über 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Einschränkung der Nierenfunktion

Bei Patienten mit Einschränkung der Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Einschränkung der Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Incruse wurde bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion nicht untersucht und ist hier daher mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Es gibt im Anwendungsgebiet COPD keinen relevanten Nutzen von Incruse bei Kindern und Jugendlichen (im Alter von unter 18 Jahren).

Art der Anwendung

Incruse ist ausschließlich zur Inhalation bestimmt.

In diesem Abschnitt der Fachinformation ist zusätzlich die korrekte Anwendung des Incruse[®] Ellipta[®]-Inhalators beschrieben. In der Gebrauchsinformation erhält der Patient eine *Schritt-für-Schritt-Anleitung zur Anwendung*, die die Anwendung zusätzlich mit Bildern veranschaulicht.

Gegenanzeigen (Abschnitt 4.3 der Fachinformation)

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (Abschnitt 4.4 der Fachinformation)

Asthma

Umeclidiniumbromid sollte bei Patienten mit Asthma nicht angewendet werden, da es bei dieser Patientenpopulation nicht untersucht wurde.

Paradoxe Bronchospasmus

Die Anwendung von Umeclidiniumbromid kann einen unter Umständen lebensbedrohlichen paradoxen Bronchospasmus hervorrufen. Wenn ein paradoxer Bronchospasmus auftritt, soll die Behandlung sofort abgesetzt werden und, falls erforderlich, eine alternative Therapie eingeleitet werden.

Verschlechterung der Erkrankung

Umeclidiniumbromid ist zur Erhaltungstherapie bei COPD bestimmt. Es soll nicht zur Linderung akuter Symptome angewendet werden, d. h. als Notfallmedikation zur Behandlung von akuten Episoden eines Bronchospasmus. Akute Symptome sollten mit einem kurzwirksamen inhalativen Bronchodilatator behandelt werden. Ein erhöhter Gebrauch von kurzwirksamen Bronchodilatoren zur Symptomlinderung ist ein Anzeichen für eine Verschlechterung der Krankheitskontrolle. Bei einer Verschlechterung der COPD während der Behandlung mit Umeclidiniumbromid sollte der Patient erneut untersucht und die COPD-Behandlung überdacht werden.

Kardiovaskuläre Wirkungen

Kardiovaskuläre Wirkungen wie Herzrhythmusstörungen (z. B. Vorhofflimmern und Tachykardie) können bei Anwendung von Muscarinrezeptor-Antagonisten, einschließlich Umeclidiniumbromid, auftreten. Außerdem wurden Patienten mit klinisch bedeutsamer unkontrollierter kardiovaskulärer Erkrankung von den klinischen Studien ausgeschlossen. Deshalb sollte Umeclidiniumbromid bei Patienten mit schweren kardiovaskulären Erkrankungen, insbesondere Herzrhythmusstörungen, mit Vorsicht angewendet werden.

Antimuscarinerge Aktivität

Aufgrund seiner antimuscarinergen Aktivität sollte Umeclidiniumbromid bei Patienten mit Harnverhalt oder Engwinkelglaukom mit Vorsicht angewendet werden.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen (Abschnitt 4.5 der Fachinformation)

Wegen der niedrigen Plasmakonzentrationen nach inhalativer Anwendung werden durch Umeclidiniumbromid in klinischen Dosierungen hervorgerufene klinisch bedeutsame Wechselwirkungen als unwahrscheinlich angesehen.

Andere Antimuscarinergika

Die gleichzeitige Anwendung von Umeclidiniumbromid mit anderen langwirksamen muscarinergen Antagonisten oder Arzneimitteln, die diesen Wirkstoff enthalten, ist nicht untersucht worden und wird nicht empfohlen, da dies die bekannten Nebenwirkungen inhalativer muscarinergischer Antagonisten verstärken könnte.

Metabolische und Transporter-vermittelte Wechselwirkungen

Umeclidiniumbromid ist ein Substrat des Cytochrom-P450-Isoenzym 2D6 (CYP2D6). Die Steady-State-Pharmakokinetik von Umeclidiniumbromid wurde bei gesunden Probanden untersucht, denen CYP2D6 fehlt (schlechte Metabolisierer). Bei einer im Vergleich zur therapeutischen Dosis um das 4-fache höheren Dosis wurde keine Auswirkung auf die AUC oder C_{max} von Umeclidinium beobachtet. Bei einer um das 8-fache höheren Dosis wurde eine Zunahme der AUC von Umeclidiniumbromid auf das ca. 1,3-fache festgestellt, während keine Auswirkung auf die C_{max} von Umeclidiniumbromid erkennbar war. Aufgrund der Größenordnung dieser Veränderungen ist keine klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkung zu erwarten, wenn Umeclidinium gleichzeitig mit CYP2D6-Inhibitoren oder bei Patienten mit genetischem Defekt der CYP2D6-Aktivität (schlechte Metabolisierer) angewendet wird.

Umeclidiniumbromid ist ein Substrat des P-Glykoprotein-Transporters (P-gp). Der Effekt des moderaten P-gp-Inhibitors Verapamil (240 mg einmal täglich) auf die Steady-State-Pharmakokinetik von Umeclidiniumbromid wurde bei gesunden Probanden untersucht. Es wurde keine Auswirkung von Verapamil auf die C_{max} von Umeclidiniumbromid festgestellt. Es wurde ein Anstieg der AUC von Umeclidiniumbromid auf das ca. 1,4-fache beobachtet. Aufgrund der Größenordnung dieser Veränderungen ist keine klinisch relevante Wechselwirkung zu erwarten, wenn Umeclidiniumbromid gleichzeitig mit P-gp-Inhibitoren angewendet wird.

Andere Arzneimittel zur Behandlung von COPD

Auch wenn keine formalen Studien zu Wechselwirkungen in vivo durchgeführt wurden, wurde inhalatives Umeclidiniumbromid gleichzeitig mit anderen COPD-Arzneimitteln angewendet, darunter kurz- und langwirksame sympathomimetische Bronchodilatoren und inhalative Kortikosteroide, ohne dass klinisch relevante Wechselwirkungen erkennbar waren.

Es finden sich in der Fach- und Gebrauchsinformation von Umeclidinium keine Angaben zu Interaktionen mit Lebensmitteln.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (Abschnitt 4.6 der Fachinformation)

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Umeclidiniumbromid bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Umeclidiniumbromid darf während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen für die Mutter das potentielle Risiko für das ungeborene Kind rechtfertigt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Umeclidiniumbromid in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das gestillte Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Incruse zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Umeclidiniumbromid auf die Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien zeigen keine Auswirkungen von Umeclidiniumbromid auf die Fertilität.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (Abschnitt 4.7 der Fachinformation)

Umeclidiniumbromid hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Nebenwirkungen (Abschnitt 4.8 der Fachinformation)

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen von Incruse waren Nasopharyngitis und Infektion der oberen Atemwege.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Das Sicherheitsprofil von Umeclidiniumbromid wurde anhand von 1.663 COPD-Patienten bestimmt, die bis zu einem Jahr mit Dosen von 55 Mikrogramm oder höher behandelt wurden. Dies schließt 576 Patienten ein, die die empfohlene Dosis von einmal täglich 55 Mikrogramm erhielten.

Die Häufigkeitsangaben, die den in der Tabelle unten aufgeführten Nebenwirkungen zugeordnet wurden, ergeben sich aus den Rohinzidenzraten, die in vier Wirksamkeitsstudien und der Langzeitsicherheitsstudie beobachtet wurden (dies bezieht 1.412 Patienten ein, die Umeclidiniumbromid erhielten).

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: 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 ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>	<i>Nasopharyngitis</i>	<i>Häufig</i>
	<i>Infektion der oberen Atemwege</i>	<i>Häufig</i>
	<i>Infektion der Harnwege</i>	<i>Häufig</i>
	<i>Sinusitis</i>	<i>Häufig</i>
	<i>Pharyngitis</i>	<i>Gelegentlich</i>
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	<i>Kopfschmerzen</i>	<i>Häufig</i>
	<i>Geschmacksstörung</i>	<i>Gelegentlich</i>
<i>Herzerkrankungen</i>	<i>Vorhofflimmern</i>	<i>Gelegentlich</i>
	<i>Idioventrikulärer Rhythmus</i>	<i>Gelegentlich</i>
	<i>Supraventrikuläre Tachykardie</i>	<i>Gelegentlich</i>
	<i>Supraventrikuläre Extrasystolen</i>	<i>Gelegentlich</i>

<i>Systemorganklasse</i>	<i>Nebenwirkungen</i>	<i>Häufigkeit</i>
	<i>Tachykardie</i>	<i>Häufig</i>
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	<i>Husten</i>	<i>Häufig</i>
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	<i>Obstipation</i> <i>Trockener Mund</i>	<i>Gelegentlich</i> <i>Gelegentlich</i>
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	<i>Hautausschlag</i>	<i>Gelegentlich</i>

Überdosierung (Abschnitt 4.9 der Fachinformation)

Eine Überdosierung von Umeclidiniumbromid wird voraussichtlich Anzeichen und Symptome hervorrufen, die den bekannten Nebenwirkungen inhalativer muscarinerg Antagonisten entsprechen (z. B. trockener Mund, visuelle Akkommodationsstörungen und Tachykardie).

Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient supportiv behandelt und geeignet überwacht werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung (Abschnitt 6.4 der Fachinformation)

Nicht über 30°C lagern. Bei Aufbewahrung im Kühlschrank soll der Inhalator vor der Anwendung über mindestens eine Stunde wieder auf Raumtemperatur gebracht werden.

Den Inhalator in der versiegelten Schale aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Er ist erst unmittelbar vor der ersten Anwendung zu entnehmen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung (Abschnitt 6.6 der Fachinformation)

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Im Anhang II B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH der Produktinformation des zu bewertenden Arzneimittels ist beschrieben, dass Incruse[®] der Verschreibungspflicht unterliegt (³European Medicines Agency (EMA) 2015).

Im Anhang II C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN der Produktinformation des zu bewertenden Arzneimittels ist der Rhythmus zur Vorlage der regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichte für Incruse[®] beschrieben (³European Medicines Agency (EMA) 2015).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren ein für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Für Incruse[®] existiert kein Anhang IV des EPAR.

Im Anhang II D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS der Produktinformation des zu bewertenden Arzneimittels werden Standard-Angaben zur Einreichung des Risikomanagement-Plans (RMP) und PSURs gemacht. Darüber hinaus findet sich lediglich

die Verpflichtung zur Durchführung einer Post-Authorisation Safety Study (PASS) im Anhang II D:

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahme ab:

<i>Beschreibung</i>	<i>Fällig am</i>
<i>Einreichung des finalen Studienberichts über eine Beobachtungsstudie (Kohorte) zur Untersuchung der Unbedenklichkeit nach der Genehmigung (PAS), um die Inzidenz und Sicherheit in Bezug auf ausgewählte kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse unter der Anwendung von Incruse im Vergleich zu Tiotropium bei COPD-Patienten gemäß eines mit dem PRAC abgestimmten Protokolls zu quantifizieren (Studie 201038).</i>	<i>Bis zum 3. Quartal 2024</i>

Es sind keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung im Anhang II D. vorgesehen (³European Medicines Agency (EMA) 2015).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung (siehe Abschnitt V.3 Summary Table of risk minimisation measures des EU-Risk-Management-Plans) umfassen die Aufnahme von Informationen in verschiedene Abschnitte in den Produktinformationstexten, um Ärzte, medizinisches Fachpersonal und Patienten adäquat zu informieren (⁴GlaxoSmithKline (GSK) 2015).

In der folgenden Tabelle werden die einzelnen Sicherheitsbedenken aufgeführt und angegeben, wie sie in der Fachinformation (bzw. der EU SmPC) für Incruse[®] umgesetzt sind (¹GlaxoSmithKline (GSK) 2015).

Tabelle 3-25: Zusammenfassung - Maßnahmen zur Risikominimierung

(Bei der Tabelle handelt es sich um die deutsche Übersetzung der Tabelle „V.3 Summary table of risk minimisation measures“ des Module 1.8.2 European Union Risk Management Plan; in kursiver Schrift sind zusätzlich die entsprechenden Passagen aus der Fachinformation zu Incruse® eingefügt.)

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Erkrankungen	<p>Arzneimittel unterliegt der ärztlichen Verschreibung.</p> <p>EU SmPC:</p> <p><u><i>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</i></u></p> <p><i>Kardiovaskuläre Wirkungen wie Herzrhythmusstörungen (z. B. Vorhofflimmern und Tachykardie) können bei Anwendung von Muscarinrezeptor-Antagonisten, einschließlich Umeclidiniumbromid, auftreten. Außerdem wurden Patienten mit klinisch bedeutsamer unkontrollierter kardiovaskulärer Erkrankung von den klinischen Studien ausgeschlossen. Deshalb sollte Umeclidiniumbromid bei Patienten mit schweren kardiovaskulären Erkrankungen, insbesondere Herzrhythmusstörungen, mit Vorsicht angewendet werden.</i></p> <p><u><i>Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</i></u></p> <p>Vorhofflimmern, supraventrikuläre Tachykardie, supraventrikuläre Extrasystolen, idioventrikulärer Rhythmus, und Tachykardie werden in der Tabelle der Nebenwirkungen aufgeführt.</p> <p>Entsprechende laienverständliche Aussagen sind ebenso in der Anwendergetesteten Gebrauchsinformation zu finden.</p>	Nicht zutreffend.
Paradoxe Bronchospasmus	Arzneimittel unterliegt der ärztlichen	Nicht zutreffend.

(welcher potentiell lebensbedrohlich sein könnte)	<p>Verschreibung.</p> <p>EU SmPC:</p> <p><u>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</u></p> <p><u>Paradoxe Bronchospasmus</u></p> <p>Die Anwendung von Umeclidiniumbromid kann einen unter Umständen lebensbedrohlichen paradoxen Bronchospasmus hervorrufen. Wenn ein paradoxer Bronchospasmus auftritt, soll die Behandlung sofort abgesetzt werden und, falls erforderlich, eine alternative Therapie eingeleitet werden.</p>	
Engwinkelglaukom	<p>Arzneimittel unterliegt der ärztlichen Verschreibung.</p> <p>EU SmPC:</p> <p><u>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</u></p> <p><u>Antimuscarinerge Aktivität</u></p> <p>Aufgrund seiner antimuscarinergen Aktivität sollte Umeclidiniumbromid bei Patienten mit Harnverhalt oder Engwinkelglaukom mit Vorsicht angewendet werden.</p>	Nicht zutreffend.
Blasenauslassobstruktion und Harnverhalt	<p>Arzneimittel unterliegt der ärztlichen Verschreibung.</p> <p>EU SmPC:</p> <p><u>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</u></p> <p><u>Antimuscarinerge Aktivität</u></p> <p>Aufgrund seiner antimuscarinergen Aktivität sollte Umeclidiniumbromid bei Patienten mit Harnverhalt oder</p>	Nicht zutreffend.

	<i>Engwinkelglaukom mit Vorsicht angewendet werden.</i>	
Infektion der unteren Atemwege (inkl. Pneumonie)	Arzneimittel unterliegt der ärztlichen Verschreibung.	Nicht zutreffend.
Schwangerschaft und Stillzeit	<p>Arzneimittel unterliegt der ärztlichen Verschreibung.</p> <p>EU SmPC:</p> <p><u>Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit</u></p> <p><u>Schwangerschaft</u></p> <p><i>Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Umeclidiniumbromid bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität.</i></p> <p><i>Umeclidiniumbromid darf während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen für die Mutter das potentielle Risiko für das ungeborene Kind rechtfertigt.</i></p> <p><u>Stillzeit</u></p> <p><i>Es ist nicht bekannt, ob Umeclidiniumbromid in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das gestillte Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.</i></p> <p><i>Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Incruse zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.</i></p>	Nicht zutreffend.

Sicherheit bei der Langzeitanwendung	Arzneimittel unterliegt der ärztlichen Verschreibung.	Nicht zutreffend.
Sicherheit bei schwerer Einschränkung der Leberfunktion	<p>Arzneimittel unterliegt der ärztlichen Verschreibung.</p> <p>EU SmPC:</p> <p><u>Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung</u></p> <p><u>Einschränkung der Leberfunktion</u></p> <p><i>Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Incruse wurde bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion nicht untersucht und ist hier daher mit Vorsicht anzuwenden.</i></p> <p><u>Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften</u></p> <p><u>Einschränkung der Leberfunktion</u></p> <p><i>Bei Probanden mit mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B) fand sich kein Hinweis auf eine höhere systemische Exposition gegenüber Umeclidiniumbromid (C_{max} und AUC) und kein Hinweis auf eine unterschiedliche Proteinbindung zwischen Probanden mit mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion und gesunden Probanden. Umeclidiniumbromid wurde bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion nicht untersucht.</i></p>	Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Gegenwärtig sind keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die über die in der Fach- und Gebrauchsinformation von Incruse[®] benannten hinausgehen, bekannt (³European Medicines Agency (EMA) 2015).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Es wurden die Fach- und Gebrauchsinformation, sowie Anhang I, Anhang IIB-C und Anhang IIIB der Produktinformationstexte von Incruse[®] für die Informationsbeschaffung herangezogen (¹GlaxoSmithKline (GSK) 2015; ²GlaxoSmithKline (GSK) 2015; ³European Medicines Agency (EMA) 2015). Darüber hinaus wurde der finale EU-RMP (Versionsnummer: 6.0) bei der Informationsbeschaffung verwendet (⁴GlaxoSmithKline (GSK) 2015).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

Referenzliste

1. GlaxoSmithKline (GSK) 2015, *Fachinformation Incruse*, GlaxoSmithKline. (eingesehen am 30-11-2015)
2. GlaxoSmithKline (GSK) 2015, *Gebrauchsinformation Incruse®*, GlaxoSmithKline (GSK). (eingesehen am 2-12-2015)
3. European Medicines Agency (EMA) 23-11-2015, "Incruse: Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (EPAR Produktinformation)"
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002809/WC500167430.pdf (eingesehen am 23-11-2015)
4. GlaxoSmithKline (GSK) 2015, *Module 1.8.2_ European Union Risk Management Plan (EU-RMP)*, GlaxoSmithKline (GSK). (eingesehen am 15-7-2015)