

**Dossier zur Nutzenbewertung  
gemäß § 35a SGB V**

*Aclidiniumbromid (Eklira<sup>®</sup> Genuair<sup>®</sup> 322 Mikrogramm  
Pulver zur Inhalation /  
Bretaris<sup>®</sup> Genuair<sup>®</sup> 322 Mikrogramm Pulver zur  
Inhalation)*

Almirall Hermal GmbH

**Modul 3 A**

*Bronchodilatatorische  
Dauertherapie bei Erwachsenen mit COPD*

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

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	6
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	7
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	7
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	9
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	9
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	10
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	10
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	20
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	27
3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	31
3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	33
3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	34
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	38
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	38
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	40
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	41
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	44
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	47
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	50
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	58
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	59
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	61
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation .....	61
3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	62
3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	62
3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	68
3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	68
3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	69

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Schweregradeinteilung der stabilen COPD .....	11
Tabelle 3-2: Risikofaktoren für die Entwicklung einer COPD .....	12
Tabelle 3-3: Prognostizierten Ränge (1–5) der DALYs- und Todesursachenstatistik 2020....	17
Tabelle 3-4: Therapieziele der Behandlung der stabilen COPD .....	20
Tabelle 3-5: Therapieziele des DMP COPD .....	21
Tabelle 3-6: Beschreibung des Anwendungsgebietes der zur Dauertherapie der COPD zugelassenen Arzneimittel und des zu bewertenden Wirkstoffs Acclidiniumbromid .....	22
Tabelle 3-7: Bedarfsdeckung der Therapieziele bei der Behandlung der stabilen COPD mit Acclidiniumbromid.....	26
Tabelle 3-8: Berechnung der COPD-Patienten in der deutschen Bevölkerung über 40 Jahren anhand der in der BOLD-Studie ermittelten Prävalenz .....	27
Tabelle 3-9: Ermittlung der COPD-Patienten (Stufe II-IV) in der deutschen Gesamtbevölkerung anhand der Prävalenzspannweite der BVA-Stichprobe .....	28
Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten mit COPD (Zielpopulation).....	29
Tabelle 3-11: Kumulierte Inzidenz der COPD gemäß skandinavischen Kohortenstudien .....	29
Tabelle 3-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	31
Tabelle 3-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	31
Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	38
Tabelle 3-15: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	40
Tabelle 3-16: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	40
Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Stand 07/2012).....	42
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	44
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	46
Tabelle 3-20: 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).....	47
Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	48
Tabelle 3-22: Darstellung der einzelnen Schritte zur Berechnung der Jahrestherapiekosten ..	49

Tabelle 3-23: Verordnungen in der GKV nach Substanz bzw. Substanzgruppe für ICD J44 (COPD).....	51
Tabelle 3-24: Verordnete Packungen und Tagesdosen von Tiotropiumbromid in der GKV ..	52
Tabelle 3-25: Verordnungen von Tiotropium in der GKV in den Indikationen ICD J44 und übrigen ICDs .....	53
Tabelle 3-26: Berechnung der durchschnittlichen Behandlungstage konstanter und neuer Tiotropiumbromid-Patienten in der COPD .....	53
Tabelle 3-27: Prognose der Tiotropiumbromid-Patientenzahlen über die nächsten 5 Jahre....	54
Tabelle 3-28: Prognose der Anzahl der zukünftigen Aclidiniumbromid-Patienten.....	54
Tabelle 3-29: Therapieabbruchraten in den in Modul 4 zur Nutzenbewertung herangezogenen RCTs.....	56
Tabelle 3-30: Aktivitäten zur Risikominimierung und Umsetzung der Maßnahmen .....	63

### Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Tageszeiten mit besonders belastenden Symptomen (Anteil der Patienten in %) .....	14
Abbildung 3-2: Systematik der GOLD-Klassifikation A–D.....	15
Abbildung 3-3: Verordnungen in der Substanzgruppe der LAMAs für ICD J44 (COPD).....	19

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
ApU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
AVP	Apothekenverkaufspreis
BOLD	Burden of Obstructive Lung Disease
BPH	Benigne Prostatahyperplasie
BVA	Bundesversicherungsamt
CAT	COPD Assessment Test
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
DALYS	Disability-adjusted life years (unter Beeinträchtigung verbrachte Lebensjahre)
DDD	Defined Daily Dose (definierte Tagesdosen)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DMP	Disease Management Programm
DUS	Drug Utilisation Study
EPAR	European Public Assessment Report
ERS	European Respiratory Society
EU	Europäische Union
FDC	Fixed Dose Combination (Kombinationspräparat)
FEV <sub>1</sub>	forced expiratory volume (Forciertes expiratorisches Ein-Sekunden-Volumen)
FVC	forced vital capacity (Forcierte Vitalkapazität)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ICD	International Statistical Classification of Diseases and related health problems (Internationale Klassifikation der Krankheiten und Gesundheitsprobleme)
ICS	Inhalative Corticosteroide
IU	International Unit (Internationale Einheit)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

JTK	Jahrestherapiekosten
l/min	Liter pro Minute
LABA	Long-acting beta2 agonist (langwirksame Beta-2-Sympathomimetika)
LAMA	Long-acting muscarinic antagonists (langwirksame Anticholinergika)
MAT	Morning Annual Total
ml	Milliliter
MwSt.	Mehrwertsteuer
mMRC	modified British Medical Research Council
µg	Mikrogramm
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
PASS	Post Authorisation Safety Study
PDD	Prescribed Daily Dose
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studien)
RSA	Risikostrukturausgleich
SABA	Short-acting beta2 agonists (kurzwirksame Beta-2-Sympathomimetika)
SAMA	Short-acting muscarinic antagonists (kurzwirksame Anticholinergika)
SGB	Sozialgesetzbuch
TK	Techniker Krankenkasse
VK	Vitalkapazität
WiDO	Wissenschaftliches Institut der AOK

### 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. 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 im Anwendungsgebiet ist Tiotropiumbromid.

### **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).*

Das Gespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss hat am 24.05.2012 stattgefunden. Es wurde dafür die Vorgangsnummer 2012-B-015 vergeben [1].



Die gesprächsführende Referentin des G-BA zitierte das in der Beratungsanforderung angegebene Anwendungsgebiet: „Dauerhaft einzusetzender Bronchodilatator zur Befreiung von Symptomen bei erwachsenen Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD)“

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde daraufhin wie folgt bestimmt [1]:

„Das Stufenschema der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) COPD, Version 1.9, Januar 2012 ist zu berücksichtigen.

- Ab Stufe II langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol, Salmeterol) und/oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropiumbromid)
- Ab Stufe III/IV mit mehr als zwei Exacerbationen pro Jahr sollten zusätzlich inhalative Corticosteroide eingesetzt werden.“

Die drei zur Auswahl stehenden zweckmäßigen Vergleichstherapien (Formoterol, Salmeterol, Tiotropiumbromid) sind jeweils als „gleichwertig geeignete Vergleichstherapie im Sinne des Stufenschemas der NVL COPD ab Stufe II“ zu verstehen [1]. Es wurde in dem Gespräch weiterhin ausgeführt, dass Almirall Hermal als im Dossier zu thematisierende zweckmäßige Vergleichstherapie die „Wahlmöglichkeit zwischen den Vorgenannten hat“ [1].

Aufgrund der größten therapeutisch-pharmakologischen Vergleichbarkeit (vgl. Ausführungen in Modul 2) und der größeren Bedeutung im Versorgungsalltag<sup>1</sup> wird als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten der Stufe II und Stufe III/IV mit bis zu zwei Exazerbationen pro Jahr Tiotropiumbromid, für Patienten der Stufe III/IV mit mehr als zwei Exazerbationen pro Jahr Tiotropiumbromid und ICS festgelegt.

*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 der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen*

---

<sup>1</sup> Der VIP-Datensatz der IMS-Health über die Gesamtverordnungen im Anwendungsgebiet COPD (ICD J44; Stand 12/2011) zeigt, dass das Verhältnis von verordneten LABAs (langwirksame Beta-2-Sympathomimetika) zu verordneten LAMAs ca. 2 : 3 beträgt. Das heißt, dass das einzig verfügbare LAMA (langwirksame Anticholinergika) deutlich häufiger bei COPD verordnet wird als alle LABAs zusammen. Damit ist eindeutig belegt, dass Tiotropiumbromid die bewährte Therapie in der praktischen Anwendung ist, wohingegen die einzelnen LABAs nur untergeordnete Bedeutung haben. (Die Versorgungsanteile werden im Abschnitt 3.3.6 ausführlich dargestellt.)

*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.*

Das Beratungsgespräch mit dem G-BA hat stattgefunden und führte zur Festlegung einer Auswahl an zweckmäßigen Vergleichstherapien. Für die vorliegende Bewertung wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie konkretisiert.

### **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 wurde der Niederschrift zum Beratungsgespräch mit dem G-BA entnommen [1]. Die darin zitierte S3-Leitlinie „Nationale VersorgungsLeitlinie“ wurde ebenso berücksichtigt [2].

### **3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1**

*Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).*

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (2012): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2012-B-015 - Acclidiniumbromid zur Behandlung der COPD. Berlin: 21.06.2012.
2. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (2012): Nationale VersorgungsLeitlinie COPD. Stand: 01/2012 [Zugriff: 23.03.2012]. URL: [http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/copd/pdf/nvl\\_copd\\_lang.pdf](http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/copd/pdf/nvl_copd_lang.pdf).

## **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, zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. 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). Beschreiben Sie auch Ursachen und den natürlichen Verlauf der Erkrankung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

#### **Erkrankungsbild**

Bei der COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease; chronisch obstruktive Lungenerkrankung) handelt es sich um eine chronische Lungenkrankheit mit progredienter, auch nach Gabe von Bronchodilatoren und/oder Corticosteroiden nicht vollständig reversible Atemwegsobstruktion. In der Regel manifestiert sich die Erkrankung auf dem Boden einer chronischen Bronchitis und/oder eines Lungenemphysems. Die Hauptsymptome der COPD sind chronischer Husten, Auswurf und Atemnot, anfangs nur unter Belastung [1].

Die chronische Bronchitis ist laut WHO-Definition durch Husten und Auswurf über wenigstens drei Monate in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Jahren gekennzeichnet. Erst beim Auftreten einer nicht vollständig reversiblen Atemwegsobstruktion spricht man von einer COPD. Das Lungenemphysem ist als irreversible Erweiterung und Destruktion der Alveolarstrukturen definiert, die eine verminderte Elastizität der Lunge bedingen [2] (S. 306).

#### **Abgrenzung zu anderen Atemwegserkrankungen**

Von den beschriebenen Ursachen der chronischen Atemwegsobstruktion abzugrenzen sind Asthma, Mukoviszidose, Bronchiektasie und Bronchiolitis obliterans. Die klinisch bedeutsamste Abgrenzung stellt die Differenzialdiagnose zwischen Asthma und COPD dar, da sich Ursachen, Behandlung und Prognose voneinander unterscheiden.

Zur Abgrenzung der COPD von den anderen Atemwegserkrankungen spielt die Anamnese eine wichtige Rolle. Zu den Untersuchungen, die ein niedergelassener Allgemeinarzt oder ein Internist durchführt, gehören die körperliche Untersuchung, die Röntgenaufnahme der Thoraxorgane und die Spirometrie. Weiterhin werden in der Anamnese Expositionen gegenüber Risikofaktoren, familiäre Dispositionen und der bisherige Verlauf der Beschwerden ermittelt. Mit der körperlichen Untersuchung und der Röntgen-Thoraxaufnahme wird die Erkrankung weiter verifiziert. Zur Differenzialdiagnostik und der Abschätzung des Schweregrades der COPD wird die Lungenfunktionsanalyse durchgeführt [1].

### Diagnose und Schweregradeinteilung

Von den verfügbaren Kenngrößen der Atemwegsobstruktion besitzt die Messung der forcierten Einsekundenkapazität ( $FEV_1$ ), der inspiratorischen Vitalkapazität (VK) und deren Verhältnis zueinander ( $FEV_1/VK^2$ ) die größte Evidenz. Neben der Charakterisierung der COPD dienen sie der Abgrenzung zu anderen Atemwegserkrankungen, der Beurteilung des natürlichen Verlaufs der Erkrankung und des Therapieansprechens auf die einzelnen Bronchodilatoren [1, 3]. Zur Beurteilung des Therapieansprechens ist vor allen Dingen der  $FEV_1$ -Wert von besonderer Bedeutung. Eine klinisch relevante Veränderung ist bei 100 ml definiert [4]. Der  $FEV_1$ -Wert stellt außerdem den Lungenfunktionsparameter mit der höchsten Reliabilität dar [5]. Der direkte Zusammenhang mit anderen patientenrelevanten Endpunkten wie Lebensqualität, Exazerbationsfrequenz und COPD-Symptomen wird in Modul 4, Abschnitt 4.5.4 erläutert.

Bei gesunden Personen liegt der  $FEV_1/VK$  -Wert über 75 % [2] (S. 283). Bei Asthmatikern liegt der Wert nach der Gabe von Bronchodilatoren über 70 % [1]. Erst bei einem post-bronchodilatatorischen Wert, der geringer ist als 70 %, spricht man von einer COPD. Zur Einschätzung des Krankheitsstadiums wird anhand des Anteils des  $FEV_1$ -Wertes am Sollwert die Schweregradeinteilung der stabilen COPD vorgenommen (vgl. Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1: Schweregradeinteilung der stabilen COPD

Schweregrad	Charakteristik
0 (Risikogruppe)	<ul style="list-style-type: none"> <li>normale Spirometrie</li> <li>chronische Symptome (Husten und/oder Auswurf)</li> </ul>
I (leichtgradig)	<ul style="list-style-type: none"> <li><math>FEV_1/VK &lt; 70 \%</math></li> <li><math>FEV_1 \geq 80 \%</math> Soll</li> <li>in der Regel Husten und/oder Auswurf, Dyspnoe eher selten</li> </ul>
II (mittelgradig)	<ul style="list-style-type: none"> <li><math>FEV_1/VK &lt; 70 \%</math></li> <li><math>50 \% \leq FEV_1 &lt; 80 \%</math> Soll</li> <li>mögl. Progression der Symptomatik (Husten, Auswurf, Belastungsdyspnoe)</li> </ul>
III (schwer)	<ul style="list-style-type: none"> <li><math>FEV_1/VK &lt; 70 \%</math></li> <li><math>30 \% \leq FEV_1 &lt; 50 \%</math> Soll</li> <li>mögl. weitere Zunahme der Symptomatik (Husten, Auswurf, Dyspnoe)</li> </ul>

<sup>2</sup> In der internationalen GOLD-Leitlinie wird statt der inspiratorischen Vitalkapazität (VK) die forcierte inspiratorische Vitalkapazität (FVC) verwendet. Die Schweregradeinteilung ist abgesehen davon identisch.

IV (sehr schwer)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>FEV_1/VK &lt; 70 \%</math></li> <li>• <math>FEV_1 &lt; 30 \%</math> Soll oder <math>FEV_1 &lt; 50 \%</math> Soll mit respiratorischer Insuffizienz oder klinischen Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz</li> </ul>
------------------	---

Quelle: Nationale VersorgungsLeitlinie [1]

Patienten mit chronischen Symptomen, jedoch ohne Dyspnoe und eingeschränkter Lungenfunktion, bezeichnet man als Risikogruppe (Schweregrad 0).

Patienten mit leichtgradiger COPD besitzen bereits eine eingeschränkte Lungenfunktion, sind aber ansonsten häufig asymptomatisch und somit oft nicht als COPD-Patienten diagnostiziert [1, 6]. Epidemiologische Daten [7] zeigen, dass diese Patienten mit einer Häufigkeit von 50 % die größte Gruppe der COPD-Patientenpopulation darstellen.

Mit zunehmender Atemwegsobstruktion und höherem Schweregrad gelten die Patienten als symptomatisch [1, 6]. 40 % der Patienten werden dabei in die Gruppe der mittelgradigen COPD eingeordnet [7]. Eine schwere und sehr schwere COPD weisen mit zusammen 10 % die wenigsten Patienten auf [7].

### Ursachen der Erkrankung

Die Ursachen der COPD werden von den nationalen Leitlinien [1, 6] in erworbene und genuine Faktoren eingeteilt (vgl. Tabelle 3-2). Unter Verwendung weiterer Quellen werden diese Faktoren im Folgenden näher erläutert.

Tabelle 3-2: Risikofaktoren für die Entwicklung einer COPD

Erworbene Faktoren	<ul style="list-style-type: none"> <li>• inhalativer Tabakkonsum</li> <li>• berufsbedingte Stäube</li> <li>• allgemeine Luftverschmutzung</li> <li>• häufige Atemwegsinfektionen in der Kindheit</li> </ul>
Genuine Faktoren	<ul style="list-style-type: none"> <li>• genetische Prädisposition (z. B. <math>\alpha 1</math>-Antitrypsin-Mangel)</li> <li>• bronchiale Überempfindlichkeit</li> <li>• Störungen des Lungenwachstums</li> </ul>

Quelle: Nationale COPD-Leitlinien [1, 6]

Das Zigarettenrauchen stellt den größten Risikofaktor für die Entwicklung einer COPD dar. Eine Raucherhistorie wird in den Industrieländern mit einem hohen Prokopfeinkommen für bis zu 80–90% der Fälle als primäre Ursache der COPD eingestuft [8-10]. In Ländern mit mittlerem und niedrigem Prokopfeinkommen sind es zwischen 40 und 70 % – hier spielen

andere exogene Noxen (siehe unten) eine größere Rolle [8, 11]. Durch das Rauchen und andere Noxen hervorgerufene Schleimhautirritation und Lähmungen des Zilienschlages begünstigen dabei Atemwegsinfektionen und chronische Entzündungen [2] (S. 303).

Länger andauernde exogene Reizungen der Lunge durch die Exposition gegenüber Inhalationsnoxen am Arbeitsplatz (z. B. chemische Dämpfe, Gase, Industriestäube, Lösungsmitteldämpfe, Kohle- und Metallstäube) tragen besonders in Ländern mit wenig strengen Arbeitsschutzbestimmungen zur COPD-Entwicklung bei [11]. In Ländern mit mittlerem und niedrigem Prokopfeinkommen kommt die durch die Verbrennung von Biomasse verschmutzte Innenraumlufte als Noxe hinzu [11]. In Ländern mit hohem Prokopfeinkommen trägt die Luftverschmutzung (Nitrose Gase, Schwefeloxide, Ozon) nur mit einem Prozent zur COPD-Entwicklung bei [11]. Vorbelastungen der Atemwege durch die Häufung von viralen und bakteriellen Atemwegsinfektionen in der Kindheit zählen ebenso zu den erworbenen Risikofaktoren der COPD [2] (S. 302).

Zu den genuinen, d. h. angeborenen Faktoren zählen genetisch verankerte Prädispositionen, wie z. B. der  $\alpha$ 1-Antitrypsin-Mangel. Dieser verursacht den Verlust von Binde- und Funktionsgewebe in der Lunge und erhöht in Verbindung mit exogenen Noxen das Risiko der Entstehung eines Lungenemphysems [10]. Es wird davon ausgegangen, dass 1–3 % aller COPD-Patienten diesem genetisch determinierten Einfluss unterliegen [8, 11]. Des Weiteren können bronchiale Überempfindlichkeiten, Defekte der bronchopulmonalen Abwehr und die Störung der fetalen Lungenentwicklung (z. B. durch Zigarettenkonsum der Mutter) zur Manifestation des Krankheitsbildes führen [10], [2] (S. 302).

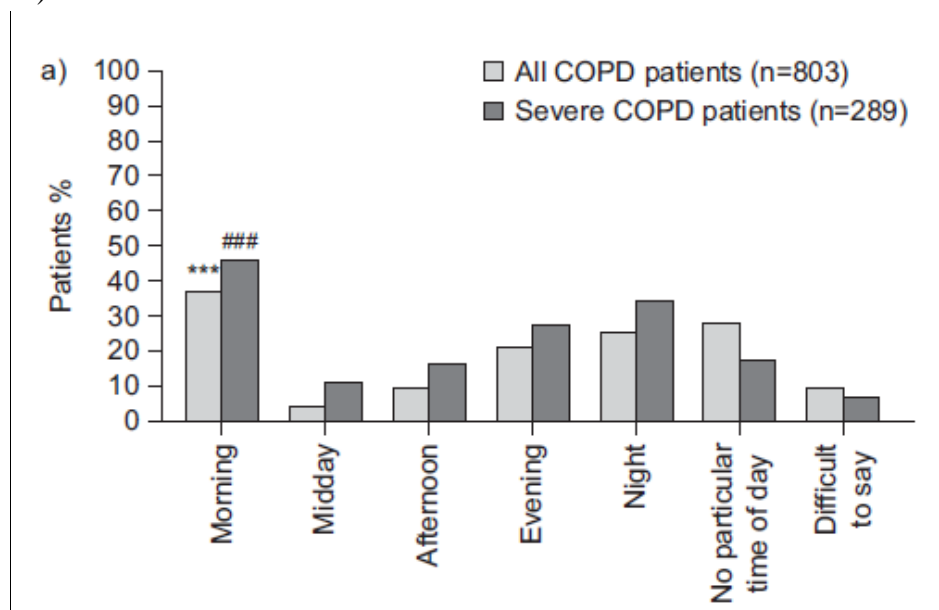
### **Pathophysiologie und klinische Manifestation**

Wie beschrieben liegt der COPD eine multifaktorielle Ätiologie zugrunde. Unabhängig von den einzelnen Faktoren kommt es zu einer „chronischen Irritation“ der Bronchialschleimhaut, die eine Hypertrophie (Vergrößerung) und Hyperplasie (Erhöhung der Anzahl) der schleimproduzierenden Zellen nach sich zieht. Als Folge sind Bronchialwandödeme und das Eindringen von inflammatorischen (entzündungsfördernden) Zellen in die Bronchialwand zu beobachten. Der dadurch ausgelöste Entzündungsprozess führt zu einer Erhöhung des Atemwiderstandes und zur schlechten Belüftung der Lunge. Durch Hyperplasie und Metaplasie (Umwandlung) von Zellen im Bronchialepithel kommt es darüber hinaus zu einem weitgehenden Verlust des Zilienbesatzes. Das koordinierte, ruderartige Schlagen der Zilien (Flimmerhärchen) zum Abtransport von Schleim und Schmutzstoffen aus der Lunge ist verlangsamt. Die dadurch beeinträchtigte mukoziliäre Clearance verursacht die pathologischen Schleimmengen mit Obstruktion der Bronchien. Es kommt zur symptomatischen Atemnot und durch die Irritation der Bronchialmuskeln zum Hustenreiz mit Auswurf [2] (S. 302). Die Kurzatmigkeit – anfangs nur bei körperlicher Belastung, später bereits in Ruhe – prägt den Alltag der Patienten. Diese Einschränkung der Lungenfunktion wird mit Hilfe des patientenrelevanten Endpunktes FEV<sub>1</sub> quantifiziert. Die Auswirkungen dieser Einschränkung auf weitere patientenrelevante Endpunkte der Morbidität und Lebensqualität (vgl. Modul 4, Abschnitt 4.5.4) können mit dem FEV<sub>1</sub>-Wert ebenso beschrieben werden.

Die klinische Manifestation der COPD unterliegt lang- und kurzfristigen Schwankungen. Langfristige Schwankungen äußern sich vor allem als Exazerbationen, die mehrere Male pro Jahr auftreten können. Sie werden im nächsten Abschnitt „Natürlicher Verlauf der Erkrankung“ erläutert. Kurzfristige Schwankungen sind die tageszeitlichen Veränderungen der COPD-Symptome. So empfinden die Patienten die Symptome am Morgen und in der Nacht als besonders belastend [12].

In einer Patientenbefragung in Europa und den USA wurden 803 COPD-Patienten (289 davon mit schwerer Ausprägung der Krankheit) zur Tageszeit ihrer belastendsten COPD-Symptome befragt [13]. Dabei gaben 37 % (bzw. 46 % der Patienten mit schwerer COPD) den frühen Morgen und 25 % (34 %) die Nacht an. Der Unterschied zu anderen Tageszeiten (alle COPD-Patienten) bzw. im Vergleich zur Mittagszeit war statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ) (vgl. Abbildung 3-1) [13].

Abbildung 3-1: Tageszeiten mit besonders belastenden Symptomen (Anteil der Patienten in %)



\*\*\* =  $p < 0,001$  vs. aller anderen Tageszeiten, ### =  $p < 0,001$  vs. der Mittagszeit

Quelle: Abbildung aus [12] mit Daten von [13]

Eine weitere Untersuchung mit über 2.400 Patienten mit schwerer COPD zeigt, welche morgendlichen und nächtlichen Symptome die Patienten am meisten belasten. In den Morgenstunden werden Husten und Auswurf, in der Nacht Husten und Atemnot am häufigsten genannt [14].

### Natürlicher Verlauf und Krankheitslast

Die COPD ist eine chronisch-progrediente Erkrankung, die mit langsamer Verschlechterung der Lungenfunktion einhergeht. Daneben kommt es je nach Schweregrad in unterschiedlichen Abständen zu Phasen rascher Verschlechterungen, den sogenannten Exazerbationen. Diese werden häufig durch Infekte ausgelöst und treten so meist in den Herbst- und Wintermonaten auf. Zur Verfolgung der Stabilität oder Instabilität der Erkrankung werden Patienten angehalten, sechs Warnsymptome zu dokumentieren. Dabei handelt es sich um: verstärkte Atemnot, vermehrter Husten, mehr oder andersartiger Auswurf, verringerte körperliche Belastbarkeit, höherer Verbrauch von Notfallsprays sowie Infektzeichen [15].

Die Relevanz der Exazerbationen in der Verlaufskontrolle der COPD, sowie deren Einfluss auf die Lebensqualität wird in den Stufen A–D der internationalen GOLD-Leitlinie [3] sichtbar (vgl. Abbildung 3-2). Die Empfehlungen zur Behandlung der stabilen COPD richten sich neben dem jeweiligen Ergebnis der Lungenfunktionsdiagnostik (GOLD-Klassifikation 1–4) zusätzlich nach der Exazerbationsrate, der Schwere der COPD-Symptomatik und der Lebensqualität. Dazu wird das Exazerbationsrisiko anhand der vergangenen Exazerbationen/Jahr ermittelt, die Symptome mit Hilfe der modifizierten Dyspnoeskala des British Medical Research Council (mMRC) und die Lebensqualität über einen validierten Kurzfragebogen (COPD Assessment Test = CAT) erhoben [3].

Abbildung 3-2: Systematik der GOLD-Klassifikation A–D

GOLD-Klassifikation entsprechend Lungenfunktion	4	(C) hohes Risiko, wenig Symptome	(D) hohes Risiko, vermehrte Symptome	Exazerbationsrisiko entsprechend vergangenen Exazerbationen/Jahr	
	3				$\geq 2$
	2	(A) niedriges Risiko, wenig Symptome	(B) niedriges Risiko, vermehrte Symptome		1
	1				0
		mMRC 0-1 CAT < 10	mMRC $\geq 2$ CAT $\geq 10$		

Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an GOLD-Leitlinie [3]

Das vordergründige Symptom der Atemnot begleitet die Patienten ständig. Sie tritt anfänglich nur bei körperlicher Anstrengung, später auch bei einfachen Alltagstätigkeiten auf. So wird



ein Fortschreiten der Erkrankung von den Patienten in erster Linie dadurch wahrgenommen, dass sie ihren Alltag immer weniger selbstständig bewältigen können. Dazu zählen beispielsweise das Einkaufen, das Treppensteigen, später auch die Körperpflege und das selbstständige Anziehen. Durch die Kurzatmigkeit kann auch das Essen schwerfallen, wodurch es zu einem starken Gewichtsverlust kommen kann. Der Konzentrationsverlust oder zunehmende Vergesslichkeit werden mit die COPD begleitenden Erkrankungen der Blutgefäße in Verbindung gebracht. Dies kann auch zu Schlafstörungen, Müdigkeit und Niedergeschlagenheit beitragen. Sozialen Kontakten und einem Beruf nachzugehen ist für viele COPD-Patienten nur eingeschränkt möglich. Dies wird als frustrierend oder belastend für einen selbst und andere empfunden. Der soziale Rückzug ist häufig die Folge. Die verringerte körperliche Belastbarkeit führt bei vielen COPD-Patienten zu reduzierter körperlicher Aktivität, was wiederum zum Abbau von Muskelmasse und der weiteren Verschlechterung der körperlichen Leistungsfähigkeit führt [16]. So stellt sich die COPD-Erkrankung als ein Teufelskreis aus Atemnot, körperlicher Inaktivität, fehlender Belastbarkeit und Unzufriedenheit dar, der die Lebensqualität der Patienten stark beeinträchtigt.

Die progrediente Verschlechterung der Lungenfunktion kann durch medikamentöse Therapien lediglich verzögert, jedoch nicht aufgehalten werden. Lediglich die Symptomatik (Atemnot, Husten, Auswurf) kann zeitweise abgeschwächt werden [1].

Wiederholte Exazerbationen und die zunehmende Beeinträchtigung des Befindens bedingen eine um zehn Jahre vorgezogene Invalidität [1, 2]. Im Weißbuch der European Respiratory Society (ERS) wird davon ausgegangen, dass drei Viertel der COPD-Kosten in Europa im Zusammenhang mit der Arbeitsunfähigkeit stehen [17].

GKV-Daten bestätigen diese Annahme für Deutschland: Krankheiten des Atmungssystems bilden mit Abstand die häufigste Ursache von Krankschreibungen [18, 19]. Bezogen auf 100 Versicherungsjahre wurden unter den Versicherten der Techniker Krankenkasse (TK) im Jahr 2011 bei Frauen 37 und bei Männern 28 entsprechende Krankheitsfälle registriert [18]. Bei den zweithäufigsten Erkrankungen des Muskel- und Skelettsystems waren es 13 bzw. 14 Fälle [18]. Der hohe Anteil an Atemwegserkrankungen als Ursache von Arbeitsunfähigkeitsfällen ist auch in AOK-Versichertendaten aus dem Jahr 2010 deutlich zu erkennen: 22 % stehen hier 17 % aufgrund von Muskel- und Skelettsystemerkrankungen verursachten Arbeitsunfähigkeitsfällen gegenüber [19]. Bei den TK-Versicherten ist im Vergleich zum Jahr 2010 bei den Krankschreibungen aufgrund von Atemwegserkrankungen außerdem ein Anstieg von 7,7 % zu verzeichnen [18].

Anteile an der erheblichen Beeinträchtigung der Berufs- und Erwerbsfähigkeit haben auch Komorbiditäten der COPD (z. B. Bluthochdruck, kardiovaskuläre Erkrankungen, Bronchialkrebs, Lungeninfektion), von denen nach Schätzungen zwei Drittel der COPD-Patienten betroffen sind [8].

Das zuvor beschriebene Ausmaß der durch die COPD verursachten Beeinträchtigung der Berufsfähigkeit trifft nur auf einen Teil der Zielpopulation - nämlich die Erwerbstätigen - zu. Dies könnte zu einer Unterschätzung der Krankheitslast in der Gesamtpopulation führen. Zur

Skizzierung der Krankheitslast der Gesamtpopulation können die aufgrund von COPD unter Beeinträchtigung verbrachten Lebensjahre (DALYS; disability-adjusted life years) herangezogen werden. Diese werden zunehmend in der weltweiten DALYS-Ursachenstatistik sichtbar. Belegte die COPD 1990 noch den zwölften Rang unter den Ursachen für die Beeinträchtigung von Lebenszeit, wird für das Jahr 2020 der fünfte Rang prognostiziert [20]. Die durch die COPD entstehende Beeinträchtigung ist somit mit der von Herz-Kreislauf-erkrankungen vergleichbar (vgl. Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Prognostizierten Ränge (1–5) der DALYs- und Todesursachenstatistik 2020

Rang	DALYs Ursachen	Todesursachen
1	Ischämische Herzkrankheiten	Ischämische Herzkrankheiten
2	Unipolare schwere Depression	Zerebrovaskuläre Erkrankungen
3	Verkehrsunfälle	<b>COPD</b>
4	Zerebrovaskuläre Erkrankungen	Infektionen der unteren Atemwege
5	<b>COPD</b>	Luftröhren-, Bronchial- und Lungenkrebs
6	Infektionen der unteren Atemwege	Verkehrsunfälle
7	Tuberkulose	Tuberkulose

Quelle: Eigene Darstellung nach [20]

Die COPD assoziierte Mortalität wird 2020 sogar auf Rang 3 (vormals Rang 6) innerhalb der weltweiten Todesursachenstatistik stehen [20] und ist auch hier fast so bedeutend wie Herz-Kreislauf-erkrankungen (vgl. Tabelle 3-3).

COPD-bedingte Mortalitätsraten wurden 2006 von der WHO in 25 Ländern ermittelt. Aufgrund der entsprechenden Statistiken für einige europäische Länder (Frankreich, Italien und Deutschland) wird für Deutschland eine Rate von COPD-bedingten Todesfällen von 12,5/100.000 Personen pro Jahr geschätzt [11]. Die vom Statistischen Amt der Europäischen Union (EuroStat) 2007 erhobenen Daten gehen in Deutschland von 16,3 durch COPD verursachten Todesfällen je 100.000 Personen pro Jahr aus [21].

### Zielpopulation

Gemäß der Fachinformation des langwirksamen Bronchodilatators Aclidiniumbromid<sup>3</sup> [22, 23] umfasst das Anwendungsgebiet ohne Einschränkung alle Stufen der COPD (I–IV): „[...] bronchodilatatorische Dauertherapie bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) [...].“

Der G-BA erachtete im Beratungsgespräch am 24.05.2012 [24] aufgrund der Therapieempfehlung der NVL nur die COPD-Stufen II-IV als versorgungsrelevantes Anwendungsgebiet für Aclidiniumbromid. Laut den Therapieempfehlung der NVL sollten langwirksame Bronchodilatoren nur bei COPD-Stufe II-IV dauerhaft eingesetzt werden [1]. In der Stufe I sollen bei Bedarf lediglich kurzwirksame Bronchodilatoren eingesetzt werden. Da es sich bei Behandlung mit Aclidiniumbromid um eine Dauertherapie mit einem langwirksamen Bronchodilatator handelt, lautet die Zielpopulation wie folgt: Erwachsene mit COPD der Stufe II-IV.

Aufgrund des alterungsbedingten Leistungsabfalls der Lunge im dritten oder vierten Lebensjahrzehnt wird die COPD in den meisten Fällen bei über 40-Jährigen diagnostiziert [8, 11]. Durch die weitere natürliche Degeneration der Lunge und die Zunahme des COPD-Schweregrades im Alter ist ein Großteil der Patienten über 60 Jahre alt. Versorgungsdaten von IMS-Health [25] zeigen, dass drei Viertel der LAMA-Verordnungen COPD-Patienten über 60 Jahren zuzuordnen sind (vgl. Tabelle 3-3).

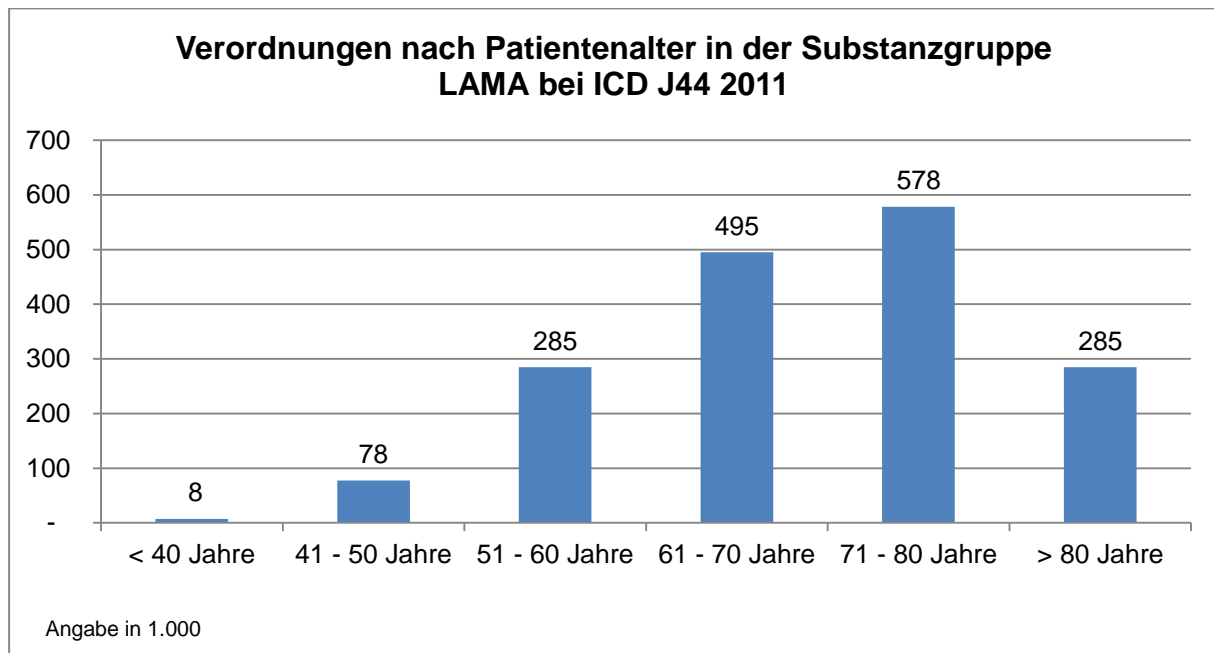
---

<sup>3</sup> Aclidiniumbromid wird in Deutschland unter dem Markennamen „Eklira® Genuair® 322 µg Pulver zur Inhalation“ durch den pharmazeutischen Hersteller Almirall Hermal GmbH vertrieben.

Zusätzlich wird Aclidiniumbromid unter dem Markennamen „Bretaris® Genuair® 322 µg Pulver zur Inhalation“ vom Mitvertreiber Berlin-Chemie AG erhältlich sein.

Die Fachinformationen von „Eklira® Genuair® 322 µg Pulver zur Inhalation“ und „Bretaris® Genuair® 322 µg Pulver zur Inhalation“ enthalten bis auf den Produktnamen identische Informationen zum Arzneimittel. Deswegen wird aus Gründen der Übersichtlichkeit im Folgenden nur die Fachinformation von „Eklira® Genuair® 322 µg Pulver zur Inhalation“ zitiert.

Abbildung 3-3: Verordnungen in der Substanzgruppe der LAMAs für ICD J44 (COPD)



Quelle: IMS-Health [25]

Quartalsweise erhobene und auf das Jahr hochgerechnete Verordnungsdaten (Stand: Mai 2012) für ICD (Internationale Klassifikation der Krankheiten und Gesundheitsprobleme) J44 (COPD)

Zur Beschreibung der Versorgungsanteile im COPD-Markt werden von IMS-Health Verordnungsdaten für die ICD J44 (COPD) herangezogen. Bei der Zielpopulation für das zu bewertende Arzneimittel der Substanzgruppe der LAMAs handelt es sich demnach vorrangig um Patienten über 60 Jahre.

Männer sind doppelt so häufig von COPD betroffen wie Frauen [7, 8]. Zukünftig werden aufgrund der höheren Lebenserwartung von Frauen und des stetig zunehmenden Anteils der Raucherinnen mehr Frauen an COPD erkranken und daran sterben [11, 26]. Dies ist für die Beschreibung der Zielpopulation jedoch nicht von Bedeutung, da die COPD bei Männern und Frauen einen vergleichbaren Verlauf zeigt.

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

#### Beschreibung des therapeutischen Bedarfs anhand von Therapiezielen

Die Therapieziele der COPD-Behandlung werden in den nationalen [1] und internationalen [3] Leitlinien in folgende drei Zielkategorien unterteilt:

- Linderung der Beschwerden
- Vermeidung zukünftiger Risiken
- Verminderung der Progression der Erkrankung

Das Erreichen der Therapieziele hängt maßgeblich von der Schwere der Erkrankung und von den vorhandenen Komorbiditäten ab [1]. Bei der medikamentösen Behandlung gilt der Grundsatz, dass die Therapieziele mit möglichst wenig Nebenwirkungen für den Patienten erreicht werden sollten [3]. Die einzelnen Therapieziele sind in der folgenden Tabelle 3-4 dargestellt.

Tabelle 3-4: Therapieziele der Behandlung der stabilen COPD

Therapieziele	Therapiezielkategorie
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Symptomlinderung</li> <li>• Steigerung der körperlichen Belastbarkeit</li> <li>• Verbesserung des Gesundheitsstatus und der Lebensqualität</li> </ul>	Linderung der Beschwerden
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorbeugung und Behandlung von Exazerbationen</li> <li>• Vorbeugung und Behandlung von Komplikationen</li> <li>• Reduktion der Mortalität</li> </ul>	Vermeidung zukünftiger Risiken
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verzögerung des Verlaufs der COPD</li> </ul>	Verminderung der Progression der Erkrankung

Quelle: In Anlehnung an nationale [1] und internationale [3] Leitlinien

Da es sich bei der COPD um eine irreversible Schädigung der Lunge handelt, können die Beschwerden lediglich gelindert, die Patienten jedoch nicht geheilt werden. Die Symptomlinderung stellt somit das übergeordnete Therapieziel der COPD-Behandlung dar.

Mit der Linderung der vordergründigen Symptome (Atemnot, Hustenreiz, Auswurf) können eine Erhöhung bzw. Erhaltung der Lebensqualität und der körperlichen Belastbarkeit sowie eine Verbesserung des Gesundheitsstatus erreicht werden [1, 3, 6].

Dies wird auch in den Therapiezielen [27] und Evaluationskriterien [28] des Disease-Management-Programms (DMP) für COPD deutlich. In Tabelle 3-5 sind die DMP-Therapieziele den Therapiezielkategorien der Leitlinien zugeordnet. Die Symptomlinderung lässt sich aus der Therapiezielkategorie „Linderung der Beschwerden“ ableiten und findet sich auch in der Kategorie der Verminderung der Erkrankungsprogression wieder. Die Optimierung der Lungenfunktion (unter Minimierung der Nebenwirkungen) wird im Krankheitsverlauf nach der Einschreibung in das DMP mit dem FEV<sub>1</sub>-Wert ermittelt. Die Therapiezielkategorie „Vermeidung zukünftiger Risiken“ wird mit der Erfassung der Häufigkeit von Exazerbationen und notfallmäßigen Behandlungen evaluiert.

Tabelle 3-5: Therapieziele des DMP COPD

<b>Therapieziele des DMP</b>	<b>Therapiezielkategorie</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vermeidung bzw. Reduktion krankheitsbedingter Beeinträchtigung der körperlichen und sozialen Aktivitäten</li> </ul>	Linderung der Beschwerden
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vermeidung bzw. Reduktion akuter und chronischer Krankheitsbeeinträchtigungen wie z.B. Exazerbationen, Begleit- und Folgeerkrankungen</li> </ul>	Vermeidung zukünftiger Risiken
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vermeidung bzw. Reduktion einer Erkrankungsprogredienz bei Anstreben der bestmöglichen Lungenfunktion unter Minimierung der unerwünschten Wirkung der Therapie</li> <li>• Reduktion der COPD-bedingten Letalität</li> </ul>	Verminderung der Progression der Erkrankung

Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an [1, 27]

Der therapeutische Bedarf der Symptomlinderung wird auch in den Beschreibungen der Anwendungsgebiete der für die Behandlung der COPD zugelassenen LABAs und LAMAs deutlich. Bei diesen und bei dem zu bewertenden Wirkstoff Acridiniumbromid wird die Symptomlinderung direkt oder implizit als Therapieziel beschrieben (vgl. Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Beschreibung des Anwendungsgebietes der zur Dauertherapie der COPD zugelassenen Arzneimittel und des zu bewertenden Wirkstoffs Acclidiniumbromid

<b>Wirkstoff (Arzneimittel)</b>	<b>Anwendungsgebiet* laut Fachinformation</b>
Salmeterol (Serevent <sup>®</sup> Dosier- Aerosol/ Serevent <sup>®</sup> Diskus <sup>®</sup> )	„Zur Langzeitbehandlung von Atemwegserkrankungen mit Verengung der Atemwege durch Krämpfe der Bronchialmuskulatur (obstruktive Atemwegserkrankungen) [...]“ [29]
Formoterol (Foradil <sup>®</sup> P, Foradil <sup>®</sup> Spray FCKW-frei, Oxis <sup>®</sup> Turbohaler <sup>®</sup> )	„Prophylaxe und Behandlung der Bronchokonstriktion bei Patienten mit reversibler oder irreversibler chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) einschließlich chronischer Bronchitis und Emphysem“ [30] „Foradil Spray FCKW-frei ist indiziert zur Erleichterung von bronchialobstruktiven Symptomen bei Patienten mit chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung (COPD).“ [31] „Oxis Turbohaler 6 Mikrogramm ist ebenfalls angezeigt zur Erleichterung von bronchialobstruktiven Symptomen bei Patienten mit chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung (COPD).“ [32, 33]
Indacaterol (Onbrez <sup>®</sup> Breezhaler <sup>®</sup> )	„Onbrez Breezhaler ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie der Atemwegsobstruktion bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt.“ [34]
Tiotropiumbromid (Spiriva <sup>®</sup> Respimat <sup>®</sup> oder Spiriva <sup>®</sup> 18 Mikrogramm)	„Tiotropium ist indiziert als dauerhaft einzusetzender Bronchodilatator zur Befreiung von Symptomen bei chronischer obstruktiver Lungenerkrankung (COPD).“ [35, 36]
Acclidiniumbromid (Eklira <sup>®</sup> Genuair <sup>®</sup> / Bretaris <sup>®</sup> Genuair <sup>®</sup> )	„Eklira Genuair wird als bronchodilatatorische Dauertherapie bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angewendet, um deren Symptome zu lindern.“ [22] „Bretaris Genuair wird als bronchodilatatorische Dauertherapie bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angewendet, um deren Symptome zu lindern.“ [23]
*An dieser Stelle wird lediglich das Anwendungsgebiet im Zusammenhang mit COPD zitiert. Einige Arzneimittel sind ebenfalls für die Therapie weiterer Atemwegserkrankungen zugelassen.	

Quelle: Eigene Darstellung, Zitate aus den entsprechenden Fachinformationen

Die Symptomlinderung wird mit Hilfe unterschiedlicher Wirkmechanismen erreicht, welche in Modul 2, Abschnitt 2.1.2 beschrieben sind. Wie der entstehende therapeutische Bedarf durch Acclidiniumbromid gedeckt wird, wird im Folgenden beschrieben.

### **Bedarfsdeckung durch Aclidiniumbromid aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften**

Für die Therapiezielerreichung der Symptomlinderung, der Vermeidung zukünftiger Risiken und der Verminderung der Progression der Erkrankung spielen Wirkeintritt, die konstante Wirkung über einen Zeitverlauf und die Vermeidung von Nebenwirkungen eine bedeutende Rolle.

Trotz der pharmakologisch-therapeutischen Vergleichbarkeit zu Tiotropiumbromid besitzt Aclidiniumbromid spezielle pharmakologische Eigenschaften, die Unterschiede in der Wirkungsweise bedingen (vgl. auch Modul 2).

Im Vergleich zum ähnlich wirkenden Tiotropiumbromid erzielt Aclidiniumbromid einen schnelleren Wirkeintritt [37], wodurch eine schnellere Symptomlinderung ermöglicht wird. So kann eine für den Patienten vom ersten Behandlungstag an spürbar bessere Bronchodilatation erzielt werden. Dem Grundsatz der weitestgehenden Vermeidung von Nebenwirkungen wird Aclidiniumbromid durch den schnellen Abbau des Wirkstoffs im Blutplasma gerecht [37]. Der Patient nimmt weniger Nebenwirkungen [22, 35, 36] – wie z. B. die Mundtrockenheit – wahr.

Ein weiterer Vorteil bezüglich der Therapieb Breite birgt die nicht erforderlichen Dosisanpassungen oder das Ergreifen von Vorsichtsmaßnahmen bei Patienten mit mittlerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung (vgl. Modul 2).

Die durch Aclidiniumbromid erreichte Bronchodilatation ist durch die zweimalige Gabe pro Tag über 24 Stunden konstant, sodass die Symptomatik tagsüber, nachts und morgens verbessert wird [22]. In der zweiten Tageshälfte ist die Bronchodilatation gegenüber Tiotropiumbromid überlegen (vgl. Studie M/34273/23 in Modul 4). Die Linderung der für die Patienten besonders belastenden starken COPD-Symptome in der Nacht und am frühen Morgen wurde ebenfalls nachgewiesen (vgl. Studie M/34273/39 in Modul 4). Daraus können folgende mögliche Vorteile für die Patienten abgeleitet werden: Das durch Hustenreiz ausgelöste nächtliche Aufwachen [38] kann vermindert oder vermieden werden. Die Verringerung des morgendlichen Auswurfs kann dem Patienten außerdem den Start in den Tag erleichtern. Das erholsame Durchschlafen kann sich positiv auf die sonst durch auftretende Müdigkeit, Niedergeschlagenheit und Lustlosigkeit geprägte Gesamtstimmung und somit auf die Lebensqualität des Patienten auswirken.



### **Bedarfsdeckung durch den Genuair<sup>®</sup>-Inhalator**

Bei der Linderung der mit der COPD verbundenen Beschwerden ist das korrekt verwendete Inhalationssystem direkt am Therapieerfolg beteiligt [39, 40]. Es stellt sicher, dass der Wirkstoff in ausreichendem Umfang in die Bronchien gelangt. Anwendungsfehler können zu einer inadäquaten Wirkstoffabgabe führen. Sie treten bei den derzeit zugelassenen Produkten in 28–68 % der Fälle auf [39]. Zur Reduktion von Anwendungsfehlern sollte die Inhalationstechnik eingeübt und regelmäßig überprüft werden. Im DMP COPD wird die „Erhöhung des Anteils der Patienten, bei denen die Inhalationstechnik überprüft wird“, als eines von vier Qualitätszielen benannt und in Evaluationen erhoben. Durch Anstreben des Sollwerts von  $\geq 90$  % des genannten Anteils der Patienten soll sichergestellt werden, dass der Therapieerfolg nicht durch eine fehlerhafte Inhalation gefährdet wird. Laut den DMP-Auswertungen der Kassenärztlichen Vereinigung Nordrhein – hier beispielhaft genannt - wird jedoch nur bei 68,5 % der Patienten die Inhalationstechnik überprüft [27]. Die Unterschreitung des Sollwertes unterstreicht den ungedeckten therapeutischen Bedarf bei der Inhalationstechnik.

Mit dem technisch neuentwickelten Genuair<sup>®</sup>-Inhalator steht erstmals ein sehr zuverlässiges und anwenderfreundliches Inhalationssystem zur Verfügung (siehe auch Modul 2). 69 % der in einer Studie beobachteten COPD-Patienten (n = 48, Durchschnittsalter von 65 Jahren) konnten den Genuair<sup>®</sup>-Inhalator nach einmaliger Anleitung korrekt anwenden [41]. Wesentlich weniger Patienten kamen mit der Handhabung der Tiotropiumbromidinhalatoren HandiHaler<sup>®</sup> (35 %) und Respimat<sup>®</sup> (23 %) zurecht [41]. Dies lässt sich mit der einfachen Handhabung des gebrauchsfertigen Inhalators [22] und der geringeren Zahl von dabei möglichen kritischen Anwendungsfehlern erklären [41, 42]. Ein akustisches und ein visuelles Signal an dem Gerät versichert dem Patienten eine erfolgreiche Inhalation. Zusätzliche Sicherheit wird durch Mechanismen zur Verhinderung einer Überdosierung (Doppeldosis Sperre) und einer Leerdosierung (Endblockade) gewährt. Außerdem ist der Genuair<sup>®</sup>-Inhalator durch die bereits eingesetzte Patrone anwendungsbereit und manipulationssicher [22].

Die einfache Handhabung ist besonders für ältere Patienten mit geringeren feinmotorischen Fähigkeiten und verminderter Sehfähigkeit relevant [43]. Wie unter Abschnitt 3.2.1 beschrieben, sind drei Viertel der mit LAMAs therapierten COPD-Patienten über 60 Jahre alt. Die Anwendung des Genuair<sup>®</sup>-Inhalators hat auch eine psychologische Dimension. Die Patienten erleben sich aufgrund ihrer Atemnot in vielen Alltagssituationen - z.B. bei der Verwendung schwieriger Geräte - als scheiternd. Mit der sicheren und zuverlässigen Anwendung des Genuair<sup>®</sup>-Inhalators erlangen sie neben der guten Wirksamkeit auch ein Stück Selbstvertrauen zurück. Die für den Therapieerfolg relevante Compliance wird erhöht und so eine langfristige und erfolgreiche Therapie ermöglicht, die zu einer Vermeidung zukünftiger Risiken beitragen kann.

Die zuverlässige Wirkstoffabgabe des Genuair<sup>®</sup>-Inhalators wird neben der einfachen Handhabung und Inhalation auch durch die hohe (und auch bei variierendem inspiratorischem Fluss konstante) Depositionsrate von 30 % gewährleistet [44]. Daraus resultiert, dass die zu

inhalierende Wirkstoffmenge entsprechend gering gehalten werden kann.

Die Patientenfreundlichkeit wird neben dem bereits erläuterten Feedbacksystem durch die handliche und robuste Gestaltung des Inhalators gewährleistet. Dieser ist – anders als andere Inhalatoren – ergonomisch so konzipiert, dass das Gerät zur korrekten Inhalation nicht zwingend waagrecht gehalten werden muss, sondern die Position bis zu einer Neigung von 45 Grad nach oben oder unten abweichen kann [45]. Dies ist z. B. für Ältere oder für Patienten mit schwerer COPD von großer Bedeutung, die die Inhalation auch im halbaufrechten Sitz im Bett vornehmen können.

Zusammenfassend wird durch die Verwendung des Genuair<sup>®</sup>-Inhalators eine sichere Anwendung mit konstanter Wirkstoffabgabe und einer hohen Therapietreue des Patienten gewährleistet. In Hinblick auf die für den Therapieerfolg einflussreichen Faktoren Handhabung, korrekte Inhalation und Depositionsrates ist der Genuair<sup>®</sup>-Inhalator den anderen Systemen gemäß den oben dargestellten Studienergebnissen deutlich überlegen.

### Zusammenfassung der Bedarfsdeckung durch Acridiniumbromid

Nach der Vorstellung der therapeutischen Ziele und deren Erreichung durch die pharmakologischen Eigenschaften von Acridiniumbromid selbst sowie durch dessen Applikation mit dem Genuair<sup>®</sup>-Inhalator werden die Ergebnisse im Folgenden kurz zusammengefasst.

Tabelle 3-7: Bedarfsdeckung der Therapieziele bei der Behandlung der stabilen COPD mit Acridiniumbromid

Bedarfsdeckung	Therapiezielkategorie
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schneller Wirkeintritt und schnelle Symptomlinderung</li> <li>• Konstante Bronchodilatation über 24 Stunden durch die zweimalige tägliche Gabe</li> <li>• Überlegene Bronchodilatation in der zweiten Tageshälfte</li> <li>• Verbesserung der COPD-Symptome in der Nacht und am frühen Morgen</li> <li>• Sichere und anwenderfreundliche Handhabung und hohe Depositionsrates des Genuair<sup>®</sup>-Inhalators</li> <li>• Gute Verträglichkeit durch schnellen Abbau im Körper</li> </ul>	Linderung der Beschwerden
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Compliance und einfache Handhabung des Genuair<sup>®</sup>-Inhalators ermöglicht langfristige Therapie und kann so Komplikationen und Exazerbationen vermeiden</li> </ul>	Vermeidung zukünftiger Risiken
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verzögerung der Krankheitsprogression durch Linderung der Beschwerden und Vermeidung von Risiken</li> </ul>	Verminderung der Progression der Erkrankung

Quelle: Eigene Darstellung

Durch die vorangehend beschriebene und in der Tabelle 3-7 zusammenfassend dargestellte Bedarfsdeckung bezüglich der Symptomlinderung und die dadurch hervorgerufenen positiven Auswirkungen auf die Belastbarkeit, Lebensqualität und den gesamten Gesundheitsstatus bedient Acridiniumbromid die erste Therapiezielkategorie. Die Linderung der Beschwerden wirkt sich indirekt auch als eine Verminderung zukünftiger Risiken aus. Zudem kann mit der durch die einfache Handhabung des Inhalators gegebene Therapietreue Komplikationen und Exazerbationen vorgebeugt werden.

Die Erfüllung der beiden genannten Therapieziele wird in Modul 4 anhand der Auswertung patientenrelevanter Endpunkte deutlicher ausgeführt und begründet.

Das Therapieziel der Verminderung der Progression der Erkrankung kann aufgrund der irreversiblen Schädigung der Lunge nur bedingt erreicht werden. Der Verlauf der COPD kann durch die Linderung der Beschwerden und Vermeidung von Risiken – wie bei anderen COPD-Arzneimitteln auch – lediglich verzögert werden.

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland an. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt erfolgen. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gibt in seiner Nutzenbewertung von Tiotropiumbromid [46] an, dass die Prävalenz der COPD „nicht genau bekannt“ sei. Zur Quantifizierung der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels wird im vorliegenden Dossier immerhin eine begründete Annäherung an die Patientenzahl vorgenommen. Dazu werden internationale und nationale Prävalenzdaten aus der Literatur sowie Versorgungsdaten des Bundesversicherungsamts (BVA) zum Risikostrukturausgleich (RSA) herangezogen.

Die Prävalenz der COPD ist eine in der wissenschaftlichen Literatur sehr häufig untersuchte Fragestellung. Dass die dabei jeweils errechneten Daten stark variieren, wird auf regionale und populationsbezogene Unterschiede sowie auf die verwendete Erhebungsmethodik und auch die jeweils zugrunde gelegte COPD-Definition zurückgeführt [21]. Die meisten Studien verwenden zur Prävalenzabschätzung nicht die ärztliche Diagnose, sondern den unter 3.2.1 beschriebenen Spirometriegrenzwert von  $FEV_1/VK < 70 \%$ . Dieser umfasst die Patienten der COPD-Stufe I-IV.

Aus den hier herangezogenen Reviews [5–7, 25, 26] und einer Metaanalyse [47] kann eine globale Prävalenz der über 40-Jährigen von 9–10 % abgeleitet werden. Europäische Daten [7] der BOLD-Studie (Burden of Obstructive Lung Disease) mit 10.000 Teilnehmern aus zwölf Ländern lassen auf eine Prävalenz von 10 % der über 40-Jährigen schließen. Im deutschen Teil der BOLD-Studie [48] wird eine Prävalenz von 13,2 % der über 40-Jährigen angegeben. Auf die deutsche Bevölkerung über 40 Jahren hochgerechnet, sind 6 Mio. Menschen von der COPD Stufe I-IV betroffen (vgl. Tabelle 3-8).

Tabelle 3-8: Berechnung der COPD-Patienten in der deutschen Bevölkerung über 40 Jahren anhand der in der BOLD-Studie ermittelten Prävalenz

Population		Anteil	Anzahl
	Bevölkerung > 40 Jahre [49]		46.618.000
	COPD-Patienten (Stufe I-IV) > 40 Jahre [48]	13,2 %	6.153.576
(1)	COPD-Patienten (Stufe II-IV) > 40 Jahre [48]	5,8%	2.703.844
(2)	50% der aller COPD-Patienten > 40 Jahre [7, 48]	6,6%	3.076.788

Quelle: Eigene Berechnung aus den genannten Quellen

5,8% der Patienten werden der Stufe II-IV zugeordnet. Dieser Wert harmoniert mit der bekannten Verteilung der Patienten auf die einzelnen COPD-Stufen [7]: 50% der COPD-

Patienten (hier 6,6 von 13,2%) werden der Stufe I zugeordnet. Damit wird für das vorliegende Dossier eine Spannweite von 2,7 bis 3 Mio. COPD-Patienten (Stufe II-IV) zur Quantifizierung der Zielpopulation festgehalten.

Die in der Literatur genannten Daten über die Prävalenz von COPD werden im Folgenden mit Hilfe von Versorgungsdaten verifiziert. Dabei handelt es sich um Daten des BVA zu 4,9 Mio. gesetzlich Versicherten aus dem Jahr 2010 [28]. Aus den Unterlagen zur Auswahl der im RSA zu berücksichtigenden Krankheiten für das Ausgleichsjahr 2013 wird mit Hilfe von Diagnosedaten der Anteil von COPD-Patienten an der Stichprobe ermittelt. In den Unterlagen werden zwei Patientenpopulationen angegeben:

- (1) Als ambulant behandelte COPD-Patienten gelten Versicherte, die die Erkrankung in mindestens zwei Quartalen eines Kalenderjahres aufweisen.
- (2) In der Population „COPD gesamt“ kommen zur ersten Gruppe stationär behandelte Patienten hinzu.

Der Anteil der beiden Populationen an der BVA-Stichprobe beträgt 3,6 bzw. 3,9 %. Aufgrund der Einschlusskriterien in das DMP (Erkrankung in mindestens zwei Quartalen eines Kalenderjahres) wird davon ausgegangen, dass es sich dabei um Patienten der symptomatischen COPD-Stufe II-IV handelt. Aus dieser Spannweite wird die Prävalenz in der Gesamtbevölkerung berechnet (vgl. Tabelle 3-9). Dabei wird eine Gleichverteilung der Prävalenz in der GKV und PKV angenommen (die BVA-Daten beziehen sich auf GKV-Patienten).

Tabelle 3-9: Ermittlung der COPD-Patienten (Stufe II-IV) in der deutschen Gesamtbevölkerung anhand der Prävalenzspannweite der BVA-Stichprobe

	Population		COPD ambulant		COPD gesamt	
	n		n	%	n	%
BVA-Stichprobe [28]	4.590.000		166.436	3,6	179.374	3,9
Gesamtbevölkerung [49]	81.802.300		2.944.883		3.190.290	

Quelle: Eigene Berechnung aus den genannten Quellen

Zur Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation wird die in Tabelle 3-8 und Tabelle 3-9 ermittelte Patientenzahl um den Anteil der PKV-Versicherten verringert (vgl. Tabelle 3-10). Der Anteil der PKV-Versicherten an der Gesamtbevölkerung wurde dabei wie folgt berechnet: 2010 waren 8,95 Mio. Menschen in der PKV [50] versichert. Bei einer Gesamtbevölkerung von 81.802.300 Mio. Menschen [49] entspricht das einem Anteil von 10,9 %. Danach sind 89,1 % (72.852.300 Mio.) der Bevölkerung gesetzlich versichert.

Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten mit COPD (Zielpopulation)

Datengrundlage	Patienten mit COPD	GKV-Patienten mit COPD
BOLD (1) [48]	2.703.844	2.409.125
BOLD (2) [48]	3.076.788	2.741.418
BVA(1) [28]	2.944.883	2.623.891
BVA(2) [28]	3.190.290	2.842.548

Quelle: Eigene Berechnung aus den genannten Quellen

Aus der Tabelle 3-10 ergibt sich eine Spannweite der GKV-Patienten mit COPD Stufe II-IV (Zielpopulation) von rund 2,4 bis 2,8 Mio. Patienten.

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede der Prävalenz der COPD werden im deutschen Teil der BOLD-Studie [7] wie berichtet. Männer sind je nach Altersklasse zwei- bis dreimal so häufig wie Frauen von COPD betroffen. Während die Prävalenz der 50-59 Jährigen bei Männern 10,7 % beträgt, sind nur 2,9 % der Frauen betroffen. Bei den 60-69 Jährigen sind mit 8,9% doppelt so viele Männer wie Frauen (4,4%) betroffen. Bei den über 70-Jährigen steht die Prävalenz der Männer 19 % der der Frauen mit 6,9 % gegenüber.

Diese alters- und geschlechtsspezifischen Unterschiede haben keinen Einfluss auf die Bestimmung der Zielpopulation, da keine alters- oder geschlechtsspezifischen Therapieempfehlungen existieren.

Die Inzidenz der COPD wurde in skandinavischen Kohortenstudien untersucht [51-53]. Die Ergebnisse werden aufgrund der vergleichbaren sozioökonomischen Merkmale der Länder als Referenzwerte angesehen [26]. Die kumulative Inzidenz beträgt je nach Zeitbezug von sieben bis zehn Jahren durchschnittlich 10 % (vgl. Tabelle 3-11). Basis der kumulierten Inzidenz sind Personen, die zu Beginn des Untersuchungszeitraumes krankheitsfrei waren.

Tabelle 3-11: Kumulierte Inzidenz der COPD gemäß skandinavischen Kohortenstudien

Land	Zeitraum	Population	Kumulierte Inzidenz (in %)			Zeitbezug
			gesamt	weiblich	männlich	
Nord Schweden [53]	1985/86 – 1996	GOLD I-IV	13,5	11,8	15,3	10 Jahre
Norwegen [51]	1987/88 – 1996/97	GOLD I-IV	6,1	3,6	8,60	9 Jahre
Nord Schweden [52]	1996-2003	GOLD I-IV	11	12,2	9,7	7 Jahre
		GOLD II-IV	4,9	5,4	4,40	

Quelle: Eigene Darstellung

Rechnet man die Daten aus den skandinavischen Studien auf die deutsche Bevölkerung über 40 Jahren ( $42.620.900^4$  [54]) hoch, erkrankten seit 2002

- bis 2012 5.753.822 Personen (13,5 % [53] von 42.620.900 [54]) bzw.
- bis 2011 2.599.875 Personen (6,1 % [51] von 42.620.900 [54])

an COPD.

*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. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Bei der Prognose der Prävalenz und Inzidenz der COPD sind langfristige, mittelfristige und kurzfristige Entwicklungen zu unterscheiden:

Langfristig werden mehr Frauen an COPD erkranken und versterben, da sie ein höheres Lebensalter erreichen und der Anteil der Raucherinnen stetig zunimmt [11, 26]. Diese Entwicklung ist aufgrund ihrer Langfristigkeit und des vergleichbaren Verlaufs der COPD bei Männern und Frauen für die Prognose der Prävalenz und Inzidenz nicht entscheidend.

Wie in Abschnitt 3.2.1 beschrieben, wird die Krankheitslast mittelfristig weltweit zunehmen [20]. Die beschriebene Entwicklung ist nicht zwangsläufig mit einer erhöhten Inzidenz zu erklären. Vielmehr wird die Erkrankung durch verbesserte diagnostische Standards häufiger als solche erkannt. Ähnlich verhält es sich mit den Mortalitätsstatistiken. Anstatt der eigentlichen Erkrankung COPD wurden in der Vergangenheit häufig nur die COPD assoziierten Komorbiditäten (z. B. kardiovaskuläre Erkrankungen, Bronchialkrebs, Lungeninfektion) als Todesursache identifiziert [10].

Für die kurzfristige ( $\leq 5$  Jahre) Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz der COPD liegt keine Evidenz vor. In den in der durchgeführten systematischen Literaturrecherche gefundenen Reviews wird lediglich auf den Einfluss des demografischen Wandels hingewiesen, der jedoch nicht quantifiziert wird. Ein Review [11] hebt die Auswirkungen des Alterns der Gesellschaft auf die in enger Verbindung mit dem Alter stehende Erkrankung an COPD hervor: Selbst bei Wegfall des größten Risikofaktors – des Zigarettenkonsums – würden die Erkrankungsraten der COPD in den nächsten 20 Jahren steigen.

Auch die übrigen Reviews liefern zu den von ihnen beschriebenen Zukunftstrends [9, 10, 21] keine datengestützten Prognosen. Da umgekehrt auch keine Faktoren benannt sind, die zu einer Minimierung der Zahl der COPD-Fälle beitragen könnten, wird im vorliegenden Dossier von einer gleichbleibenden Prävalenz und Inzidenz in den nächsten fünf Jahren ausgegangen.

---

<sup>4</sup> Wert zum 31.12.2002.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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).

Tabelle 3-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation <sup>a</sup>
Eklira <sup>®</sup> Genuair <sup>®</sup> / Bretaris <sup>®</sup> Genuair <sup>®</sup>	2.409.125 – 2.842.548
a: Zielpopulation nach NVL.	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran.

Die Angaben ergeben sich aus den Berechnungen in Tabelle 3-8 bis Tabelle 3-10, die auf Prävalenzdaten der BOLD-Studie [48] und des BVA [28] beruhen. Dabei handelt es sich um COPD-Patienten der Stufen II bis IV.

### 3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. 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 3-13: 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
Aclidiniumbromid (Eklira <sup>®</sup> Genuair <sup>®</sup> / Bretaris <sup>®</sup> Genuair <sup>®</sup> )	Erwachsene mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung Stufe II-IV	gering	2.409.125 – 2.842.548



*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.*

Bei den Patienten mit geringem Zusatznutzen (vgl. Modul 4) handelt es sich um Erwachsene mit einer diagnostizierten chronisch obstruktiven Lungenerkrankung der Stufen II bis IV). Die Anzahl der GKV-Patienten beruht auf den Angaben in Tabelle 3-12.

### 3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Beschreibung der Erkrankung erfolgt anhand nationaler [1, 6] und internationaler [3] Leitlinien, eines medizinischen Fachbuches [2] und der Gesundheitsinformation des IQWiG zur COPD [16]. Die Zielpopulation wurde mit Hilfe der Fachinformation charakterisiert [22].

Die Ursachen der Erkrankung wurden anhand der nationalen Leitlinien [1, 6] strukturiert und mit Informationen aus den im Kapitel 3.2.3 recherchierten Reviews zur Prävalenz und Inzidenz [8-11] untermauert.

Der therapeutische Bedarf wurde in Bezug auf die in den nationalen [1, 6] und internationalen [3] Leitlinien genannten Therapieziele bestimmt. Die Bedarfsdeckung durch Acridiniumbromid wurde anhand der Ergebnisse aus präklinischen [37, 55] und klinischen [44] Studien zur Deposition sowie klinischen Studien zur Anwendungssicherheit [41, 42, 45] beschrieben. Des Weiteren wurden die Fachinformationen von Acridiniumbromid und anderer zugelassener Wirkstoffe [29-31, 34-36] herangezogen.

Daten zur Prävalenz, Inzidenz, Mortalität und Krankheitslast (Burden of disease) wurden in zwei systematischen Literaturrecherchen in Pubmed<sup>5</sup> generiert.

Die Recherche nach nationalen epidemiologischen Daten<sup>6</sup> ergab elf Treffer, von denen zwei relevant waren und intensiv ausgewertet wurden. Diese zwei Publikationen [10, 48] berichten über die Ergebnisse der deutschen Erhebung zur BOLD-Studie.

Die Recherche nach Reviews zu internationalen epidemiologischen Daten<sup>7</sup> ergab 40 Treffer, von denen fünf [8, 9, 11, 26, 56] relevant waren. Die aus den Reviews extrahierten Daten wurden anschließend mit Angaben aus den zitierten Primärquellen [7, 20, 21, 47, 51-53] untermauert.

---

<sup>5</sup> URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>, Letzte Aktualisierung der Suche: 04.09.2012.

<sup>6</sup> Suchstring: (("pulmonary disease, chronic obstructive/epidemiology"[Mesh Terms]) AND (epidemiology[title] OR prevalence[title] OR incidence[title] OR mortality[title])) AND (("germany"[MeSH Terms] OR "germany"[All Fields])) OR german[All Fields] AND ("2007/09/07"[PDat] : "2012/09/04"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR German[lang]))

<sup>7</sup> Suchstring: : (("pulmonary disease, chronic obstructive/epidemiology"[Mesh Terms]) AND (epidemiology [title] OR prevalence [title] OR incidence [title] OR mortality[title] OR burden[title]) AND ("2007/09/07"[PDat] : "2012/09/04"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR German[lang]) AND Review[ptyp]).

### 3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (2012): Nationale VersorgungsLeitlinie COPD. Stand: 01/2012 [Zugriff: 23.03.2012]. URL: [http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/copd/pdf/nvl\\_copd\\_lang.pdf](http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/copd/pdf/nvl_copd_lang.pdf).
2. Classen M, Diehl V, Kochsiek K (2009): Innere Medizin. 6. Auflage. München: Urban & Fischer.
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) (2011): Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease - revised 2011. Stand: 12/2011 [Zugriff: 04.04.2012]. URL: [http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD\\_Report\\_2011\\_Feb21.pdf](http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2011_Feb21.pdf).
4. Donohue JF (2005): Minimal clinically important differences in COPD lung function. *Copd*; 2(1):111-24.
5. Cazzola M, MacNee W, Martinez FJ, Rabe KF, Franciosi LG, Barnes PJ, et al. (2008): Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*; 31(2):416-69.
6. Vogelmeier C, Buhl R, Criece CP, Gillissen A, Kardos P, Kohler D, et al. (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 (Stuttgart, Germany)*; 61(5):e1-40.
7. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM, et al. (2007): International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet*; 370(9589):741-50.
8. Raheison C, Girodet PO (2009): Epidemiology of COPD. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society*; 18(114):213-21.
9. Soriano JB, Rodriguez-Roisin R (2011): Chronic obstructive pulmonary disease overview: epidemiology, risk factors, and clinical presentation. *Proceedings of the American Thoracic Society*; 8(4):363-7.
10. Karpinski NA, Petermann F (2009): [COPD: Burden, risk factors and prevalence]. (COPD: Belastung, Risikofaktoren und Prävalenz.). *Gesundheitswesen (Bundesverband der Ärzte des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (Germany))*; 71(12):816-22.
11. Mannino DM, Buist AS (2007): Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet*; 370(9589):765-73.
12. Agusti A, Hedner J, Marin JM, Barbe F, Cazzola M, Rennard S (2011): Night-time symptoms: a forgotten dimension of COPD. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society*; 20(121):183-94.
13. Partridge MR, Karlsson N, Small IR (2009): Patient insight into the impact of chronic obstructive pulmonary disease in the morning: an internet survey. *Current medical research and opinion*; 25(8):2043-8.
14. Kessler R, Partridge MR, Miravittles M, Cazzola M, Vogelmeier C, Leynaud D, et al. (2011): Symptom variability in patients with severe COPD: a pan-European cross-

- sectional study. The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology; 37(2):264-72.
15. Schacher C, Worth H (2007): Meine COPD habe ich im Griff! Köln: Deutscher Ärzte Verlag.
  16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2007): Chronischer Husten und Atembeschwerden. Gesundheitsinformation.de. [Zugriff: 10.02.2012]. URL: <http://www.gesundheitsinformation.de/chronischer-husten-und-atembeschwerden.251.de.pdf>.
  17. Loddenkemper R, Gibson GJ, Sibille Y (2003): The burden of lung disease in Europe: why a European White Book on lung disease? The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology; 22(6):869.
  18. Techniker Krankenkasse (2012): Gesundheitsreport 2012 - Teil 1: Arbeitsunfähigkeiten. [Zugriff: 21.06.2012]. URL: <http://www.tk.de/centaurus/servlet/contentblob/449290/Datei/79699/Gesundheitsreport-2012.pdf>.
  19. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (2011): Arbeitsunfähigkeit bei erwerbstätigen AOK-Mitgliedern (Jeweilige Arbeitsunfähigkeitsfälle und Arbeitsunfähigkeitstage als Anteil aller Fälle bzw. Tage). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Geschlecht, Wirtschaftszweig - WZ 2008, ICD10. Stand: 23.08.2011 [Zugriff: 10.07.2012]. URL: [http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd\\_init?gbe.isgbetol/xs\\_start\\_neu/&p\\_aid=3&p\\_aid=88253065&nummer=709&p\\_sprache=D&p\\_indsp=-&p\\_aid=27703725](http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=3&p_aid=88253065&nummer=709&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=27703725).
  20. Murray CJ, Lopez AD (1997): Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. Lancet; 349(9064):1498-504.
  21. Atsou K, Chouaid C, Hejblum G (2011): Variability of the chronic obstructive pulmonary disease key epidemiological data in Europe: systematic review. BMC medicine; 9:7.
  22. Almirall Hermal (2012): Eklira® Genuair® 322 Mikrogramm Pulver zur Inhalation. Stand: 07/2012.
  23. Berlin-Chemie Menerani (2012): Bretaris® Genuair® 322 Mikrogramm Pulver zur Inhalation. Stand: 07/2012.
  24. Gemeinsamer Bundesausschuss (2012): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2012-B-015 - Aclidiniumbromid zur Behandlung der COPD. Berlin: 21.06.2012.
  25. IMS-Health (2011): IMS VIP® Verschreibungsindex.
  26. Viegi G, Pistelli F, Sherrill DL, Maio S, Baldacci S, Carrozzi L (2007): Definition, epidemiology and natural history of COPD. The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology; 30(5):993-1013.
  27. Nordrheinische Gemeinsame Einrichtung Disease-Management-Programme GbR (2011): Qualitätssicherungsbericht 2010 - Disease-Management-Programme in Nordrhein. Stand: 12/2011 [Zugriff: 27.04.2012]. URL: [http://www.vdek.com/LVen/NRW/Versicherte/Disease-Management-Programme\\_\(DMP\)/QS-Bericht\\_2010.pdf](http://www.vdek.com/LVen/NRW/Versicherte/Disease-Management-Programme_(DMP)/QS-Bericht_2010.pdf).
  28. Bundesversicherungsamt (2011): Unterlagen der Anhörung des GKV-Spitzenverbandes zur Auswahl der im Risikostrukturausgleich (RSA) zu

- berücksichtigenden Krankheiten für das Ausgleichsjahr 2013. Stand: 22.12.2011 [Zugriff: 27.02.2012]. URL: [http://www.bundesversicherungsamt.de/cln\\_115/nn\\_1440668/DE/Risikostrukturausgleich/Festlegungen/Anhoerungsschreiben\\_22122011.html](http://www.bundesversicherungsamt.de/cln_115/nn_1440668/DE/Risikostrukturausgleich/Festlegungen/Anhoerungsschreiben_22122011.html).
29. Glaxo-Smith-Kline (2010): Fachinformation Serevent Dosier-Aerosol/ Serevent Diskus; Fachinformation. Stand: 12/2010 [Zugriff: 17.02.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
  30. Novartis Pharma (2011): Fachinformation Foradil P; Fachinformation. Stand: 03/2011 [Zugriff: 17.02.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
  31. Novartis Pharma (2008): Fachinformation Foradil Spray FCKW-frei; Fachinformation. Stand: 05/2008 [Zugriff: 17.02.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
  32. AstraZeneca (2011): Oxis® Turbohaler® 12 Mikrogramm Pulver zur Inhalation; Fachinformation. Stand: 04/2011 [Zugriff: 09.05.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
  33. AstraZeneca (2011): Oxis® Turbohaler® 6 Mikrogramm Pulver zur Inhalation; Fachinformation. Stand: 04/2011 [Zugriff: 09.05.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
  34. Novartis Pharma (2010): Fachinformation Onbrez® Breezhaler® 150 Mikrogramm; Fachinformation. Stand: 12/2010 [Zugriff: 17.02.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
  35. Boehringer Ingelheim; Pfizer (2010): Fachinformation Spiriva Respimat; Fachinformation. Stand: 08/2010 [Zugriff: 17.02.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
  36. Boehringer Ingelheim; Pfizer (2010): Fachinformation Spiriva 18 Mikrogramm; Fachinformation. Stand: 04/2010 [Zugriff: 17.02.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
  37. Gavalda A, Miralpeix M, Ramos I, Otal R, Carreno C, Vinals M, et al. (2009): Characterization of aclidinium bromide, a novel inhaled muscarinic antagonist, with long duration of action and a favorable pharmacological profile. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*; 331(2):740-51.
  38. Cormick W, Olson LG, Hensley MJ, Saunders NA (1986): Nocturnal hypoxaemia and quality of sleep in patients with chronic obstructive lung disease. *Thorax*; 41(11):846-54.
  39. Fink JB, Rubin BK (2005): Problems with inhaler use: a call for improved clinician and patient education. *Respiratory care*; 50(10):1360-74; discussion 74-5.
  40. Broeders ME, Sanchis J, Levy ML, Crompton GK, Dekhuijzen PN, Group AW (2009): The ADMIT series-issues in inhalation therapy. 2. Improving technique and clinical effectiveness. *Primary care respiratory journal : journal of the General Practice Airways Group*; 18(2):76-82.
  41. Hass C, Engdahl K, Albert W, Setyawan J, Mateo N (2010): Patient Preferences and Perceived Ease of Use in Inhaler Features: Genuair® vs Other Inhalers [Poster]. Poster presented at the American College of Chest Physicians Annual Congress, Vancouver, BC, Canada; 30.Oktober - 04.November
  42. Almirall SA (2012): Clinical Trial M/34273/32 - Study evaluating preference, satisfaction and ease of use of inhalers in COPD diagnosed patients. Stand: 26/04/2012. Confidential.
  43. Vincken W, Dekhuijzen PR, Barnes P, Group A (2010): The ADMIT series - Issues in inhalation therapy. 4) How to choose inhaler devices for the treatment of COPD. *Primary care respiratory journal : journal of the General Practice Airways Group*; 19(1):10-20.
  44. Newman SP, Sutton DJ, Segarra R, Lamarca R, de Miquel G (2009): Lung deposition of aclidinium bromide from Genuair, a multidose dry powder inhaler. *Respiration; international review of thoracic diseases*; 78(3):322-8.

45. Almirall Sofotec (2010): UB-215-01 Investigation Report - Investigation on device performance at various orientations to the horizontal axis (Aclidinium bromide 400 mcg 60 dos inhalation powder, US requirements) Stand: 22.06.2010. Confidential.
46. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2012): Tiotropiumbromid bei COPD - Abschlussbericht. Stand: 26.06.2012 [Zugriff: 22.08.2012]. URL: [https://www.iqwig.de/download/A05-18\\_Abschlussbericht\\_Tiotropiumbromid-bei-COPD.pdf](https://www.iqwig.de/download/A05-18_Abschlussbericht_Tiotropiumbromid-bei-COPD.pdf).
47. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM (2006): Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology; 28(3):523-32.
48. Geldmacher H, Biller H, Herbst A, Urbanski K, Allison M, Buist AS, et al. (2008): [The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Germany. Results of the BOLD study]. (Die Prävalenz der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) in Deutschland. Ergebnisse der BOLD-Studie.). Deutsche medizinische Wochenschrift (1946); 133(50):2609-14.
49. Statistisches Bundesamt (2011): Statistisches Jahrbuch 2011. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt.
50. PKV - Verband der privaten Krankenversicherung e.V. (2012): Versicherte mit Krankenvollversicherung im Geschäftsjahr 2010. Stand: 30.06.2012 [Zugriff: 29.08.2012]. URL: <http://www.pkv.de/zahlen/>.
51. Johannessen A, Omenaas E, Bakke P, Gulsvik A (2005): Incidence of GOLD-defined chronic obstructive pulmonary disease in a general adult population. The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease; 9(8):926-32.
52. Lindberg A, Eriksson B, Larsson LG, Ronmark E, Sandstrom T, Lundback B (2006): Seven-year cumulative incidence of COPD in an age-stratified general population sample. Chest; 129(4):879-85.
53. Lindberg A, Jonsson AC, Ronmark E, Lundgren R, Larsson LG, Lundback B (2005): Ten-year cumulative incidence of COPD and risk factors for incident disease in a symptomatic cohort. Chest; 127(5):1544-52.
54. Statistisches Bundesamt (2004): Statistisches Jahrbuch 2004. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt.
55. Chrystyn H, Niederlaender C (2012): The Genuair® inhaler: a novel, multidose dry powder inhaler. International journal of clinical practice; 66(3):309-17.
56. Mannino DM, Braman S (2007): The epidemiology and economics of chronic obstructive pulmonary disease. Proceedings of the American Thoracic Society; 4(7):502-6.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 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 und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.1). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen (z. B. Zyklen, Episoden) pro Patient pro Jahr an (bei kontinuierlicher Behandlung ist in der Spalte „Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr“ „kontinuierlich“ anzugeben). Geben Sie jeweils auch die Behandlungsdauer in Tagen an (bei kontinuierlicher Behandlung: 365 Tage bei täglicher Behandlung, 182 bei zweitäglicher Behandlung etc.; sonst Angabe als Mittelwert und Spannweite) an. Fügen Sie für jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Als Ausgangsbasis für alle weiteren Berechnungsschritte wird im Folgenden zunächst die Herleitung der Behandlungsmodi für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie dargestellt. Für die zweckmäßige Vergleichstherapie befinden sich zwei Präparate im Markt: Spiriva® 18 Mikrogramm und Spiriva® Respimat®.

Tabelle 3-14: 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	Behandlungs- dauer je Behandlung (Tage)
Aclidiniumbromid (Eklira® Genuair®/ Bretaris® Genuair®)	Erwachsene mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung	kontinuierlich zweimal täglich	730	0,5 Tage
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Tiotropiumbromid (Spiriva® 18 Mikrogramm)	Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung	kontinuierlich einmal täglich	365	1 Tag
Tiotropiumbromid (Spiriva® Respimat®)	Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung	kontinuierlich zwei Hübe einmal täglich	365	1 Tag

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Da für die gesamte Zielpopulation ein geringer therapeutisch relevanter Zusatznutzen vorliegt, wird im Folgenden keine Unterscheidung zwischen der Zielpopulation und der

Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen vorgenommen.

Für die Bestimmung des Behandlungsmodus und der Anzahl der Behandlungen mit Acridiniumbromid pro Patient und Jahr wurden die Angaben der Fachinformation verwendet. Eklira<sup>®</sup> Genuair<sup>®</sup> / Bretaris<sup>®</sup> Genuair<sup>®</sup> wird demnach dauerhaft zweimal täglich als Inhalation von 400 Mikrogramm Acridiniumbromid (entspricht einer abgegebenen Dosis von 322 Mikrogramm Acridinium) eingenommen [1]. Rechnerisch ergeben sich hier 730 Behandlungen pro Patient pro Jahr bei einer jeweiligen Behandlungsdauer pro Behandlung von einem halben Tag.

Die empfohlene Dosis von Tiotropiumbromid (Spiriva<sup>®</sup> 18 Mikrogramm), des einen Präparates der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ist in der aktuell geltenden Fachinformation wie folgt beschrieben: Einmal täglich soll zur jeweils gleichen Tageszeit der Inhalt einer Kapsel Spiriva<sup>®</sup> 18 Mikrogramm mit dem dafür vorgesehenen HandiHaler<sup>®</sup> inhaliert werden. Die Inhalation von Spiriva<sup>®</sup> 18 Mikrogramm ist als Dauertherapie vorgesehen [2]. Daraus ergeben sich bei einer Behandlungsdauer von einem Tag 365 Behandlungen pro Patient pro Jahr.

Ebenfalls zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zählt Spiriva<sup>®</sup> Respimat<sup>®</sup>. Hier gibt die aktuelle Fachinformation eine Dosis von dauerhaft 5 Mikrogramm Tiotropiumbromid an. Dies entspricht der Inhalation von zwei Hüben aus dem Respimat<sup>®</sup>-Inhalator einmal täglich zur gleichen Tageszeit [3]. Die Behandlungsdauer ist damit als ein Tag bestimmbar, woraus sich 365 Behandlungen pro Patient und Jahr ergeben.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 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 3-14). Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Die Anzahl der Behandlungstage der zu vergleichenden Therapien werden in der folgenden Tabelle 3-15 genannt. Die Zahlen wurden wie gefordert als Multiplikation der Anzahl der Behandlungen pro Patient und Jahr mit der Behandlungsdauer je Behandlung ermittelt.



Tabelle 3-15: 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
Aclidiniumbromid (Eklira <sup>®</sup> Genuair <sup>®</sup> / Bretaris <sup>®</sup> Genuair <sup>®</sup> )	Erwachsene mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Tiotropiumbromid (Spiriva <sup>®</sup> 18 Mikrogramm)	Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung	365
Tiotropiumbromid (Spiriva <sup>®</sup> Respimat <sup>®</sup> )	Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung	365

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie als DDD (Defined Daily Dose) an. 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.

Der Jahresdurchschnittsverbrauch kann bei allen drei Präparaten mit 365 Tagesdosen (DDD) angegeben werden (Tabelle 3-16).

Tabelle 3-16: 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)
Aclidiniumbromid (Eklira <sup>®</sup> Genuair <sup>®</sup> / Bretaris <sup>®</sup> Genuair <sup>®</sup> )	365 DDD
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Tiotropiumbromid (Spiriva <sup>®</sup> 18 Mikrogramm)	365 DDD
Tiotropiumbromid (Spiriva <sup>®</sup> Respimat <sup>®</sup> )	365 DDD

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 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).*

Da für Eklira<sup>®</sup> Genuair<sup>®</sup>/ Bretaris<sup>®</sup> Genuair<sup>®</sup> noch keine amtliche DDD festgelegt ist, wurde die DDD anhand der Angaben aus der Fachinformation, also mit zweimal 322 Mikrogramm Aclidinium ermittelt [1, 4]. Die Berechnung wurde auf der Grundlage der Vorgaben zur DDD-Festlegung nach Fricke et al. vorgenommen [5]. Die DDD ist eine angenommene mittlere tägliche Erhaltungsdosis für die Hauptindikation eines Arzneimittels bei Erwachsenen. Dabei ist insbesondere zu beachten, dass die definierte Tagesdosis eine rechnerische Maßeinheit ist und nicht unbedingt mit der tatsächlich im Einzelfall verordneten Tagesdosis (Prescribed Daily Dose, PDD) eines Arzneimittels identisch ist [6]. Da die Behandlung mit Aclidiniumbromid als Dauertherapie vorgesehen ist, wird rechnerisch davon ausgegangen, dass jedem behandelten Patienten 365 DDD à 644 Mikrogramm (2 x 322 µg) verabreicht werden.

Für Spiriva<sup>®</sup> 18 Mikrogramm beträgt die amtlich festgelegte DDD 18 Mikrogramm Inhalationspulver [2]. In der aktuell geltenden Fachinformation wird der Behandlungsmodus wie folgt angegeben: einmal täglich den Inhalt einer Kapsel mittels des dafür vorgesehenen HandiHaler<sup>®</sup> inhalieren [2]. Daraus ergeben sich 365 DDD à 18 Mikrogramm pro Jahr [6].

Für Spiriva<sup>®</sup> Respimat<sup>®</sup> beträgt die amtlich festgelegte DDD 5 Mikrogramm Inhalationspulver [4]. Hier gibt die aktuell geltende Fachinformation als Dosis für die Dauertherapie mit zwei Hüben à 2,5 Mikrogramm Tiotropium-Ion (Tiotropium) an [3]. Daraus ergeben sich ebenfalls 365 DDD à 5 Mikrogramm jährlich [6].

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

*Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. 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.*

Der folgende Abschnitt 3.3.3 befasst sich mit der Herleitung der Therapiepreise, wie sie sich aus der GKV-Perspektive darstellen. Die Tabelle 3-17 fasst die Informationen zu den einzelnen an dieser Stelle relevanten Packungen pro Präparat auf einen Blick zusammen. Die ausführliche Erläuterung folgt danach.

Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Stand 07/2012)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Aclidiniumbromid (Eklira <sup>®</sup> Genuair <sup>®</sup> )	PZN: 2260389, Schachtel mit einem Inhalator mit 60 Einzeldosen   N1. 61,78 €	53,24 €
	PZN: 2290568, Schachtel mit 3 Inhalatoren mit jeweils 60 Einzeldosen   N3. 158,19 €	137,45 €
Aclidiniumbromid (Bretaris <sup>®</sup> Genuair <sup>®</sup> )	PZN: 9924102, Schachtel mit einem Inhalator mit 60 Einzeldosen   N1. 61,78 €	53,24 €
	PZN: 9924119, Schachtel mit 3 Inhalatoren mit jeweils 60 Einzeldosen   N3. 158,19 €	137,45 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
Tiotropiumbromid (Spiriva <sup>®</sup> 18 Mikrogramm)	PZN: 2286532, SPIRIVA 18 µg Kapseln + HandiHaler, 30 ST   N1. 68,66 €	57,65 €
	PZN: 1686873, SPIRIVA 18 µg Kapseln Nachfüllpack, 30 ST   N1. 67,18 €	56,41 €
	PZN: 2286549, SPIRIVA 18 µg Kapseln Nachfüllpack, 60 ST   N2. 124,37 €	102,96 €
	PZN: 3649221, SPIRIVA 18 µg Kapseln Nachfüllpack, 90 ST   N3. 175,81 €	148,31 €
Tiotropiumbromid (Spiriva <sup>®</sup> Respimat <sup>®</sup> )	PZN: 4913588, SPIRIVA Respimat 2,5 µg Lösung zur Inhalation, 4.0 ML   N1. 72,32 €	62,45 €
	PZN: 4913594, SPIRIVA Respimat 2,5 µg Lösung zur Inhalation, 2x4.0 ML   N2. 134,24 €	116,53 €
	PZN: 4913625, SPIRIVA Respimat 2,5 µg Lösung zur Inhalation, 3x4.0 ML   N3. 195,97 €	170,45 €

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

Der Herstellerabgabepreis für Eklira<sup>®</sup> Genuair<sup>®</sup>/ Bretaris<sup>®</sup> Genuair<sup>®</sup> wurde auf der Basis von Informationen von Almirall Hermal angegeben. Die resultierenden Apothekenverkaufspreise für die Einzelpackungen sind auf Basis der Arzneimittelpreisverordnung berechnet worden. Der Apothekenverkaufspreis (AVP) von Eklira<sup>®</sup> Genuair<sup>®</sup>/ Bretaris<sup>®</sup> Genuair<sup>®</sup> in der Packungsgröße 60 Einzeldosen beträgt 59,81 Euro (inkl. 19% MwSt.). Für die Packung mit drei Inhalatoren à 60 Einzeldosen wurde ein AVP in Höhe von 158,42 Euro (inkl. 19 %

MwSt.) ermittelt.<sup>8</sup> Bezogen auf die Kosten pro Einzeldosis zeigt sich die Packung mit den drei Inhalatoren als günstigste Packung und ist somit für die weitere Berechnung der Jahrestherapiekosten (JTK) relevant.

Der Apothekenabgabepreis für die N3-Packung (90 Kapseln) Spiriva<sup>®</sup> 18 Mikrogramm beruht auf der Wirkstärke von 18 Mikrogramm pro Kapsel und wird gemäß der Lauer-Taxe (Stand 01.07.2012) als preisgünstigste Packungsform des Präparats verwendet. Der AVP beträgt 175,81 Euro (inkl. 19 % MwSt.).

Der Apothekenabgabepreis für die N3-Packung (3x 4,0 ml) Spiriva<sup>®</sup> Respimat<sup>®</sup> beruht hingegen auf der Wirkstärke von 5 Mikrogramm (erreicht mit zwei Hüben aus dem Inhalator) und wird gemäß der Lauer-Taxe (Stand 01.07.2012) im Packungsvergleich für dieses Präparat als preisgünstigste Packung verwendet. Der AVP beträgt 195,97 Euro (inkl. 19 % MwSt.).

Folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte wurden zur Ermittlung der realen Kosten auf den AVP angerechnet:

- Herstellerrabatt nach § 130a, Abs. 1 und 1a SGB V (aktuell 16 % für patentgeschützte Produkte des pharmazeutischen Unternehmers)
- Preismoratorium nach § 130a, Abs. 3a SGB V (Preiserhöhung)
- Apothekenabschlag nach § 130, Abs. 1 SGB V (2,05 Euro für verschreibungspflichtige Präparate)

Für die in der Lauer-Taxe bereits gemeldeten Präparate wurden die jeweiligen Abschläge der Preisinformation der Lauer-Taxe (Stand 01.07.2012) entnommen. Dabei wurden auf den Apothekenverkaufspreis Rabatte gemäß § 130 und § 130a Abs. 1 und 3a SGB V angerechnet. Hierbei handelt es sich zum einen um den Rabatt für nicht festbetragsgeregelte Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 1a SGB V für patentgeschützte Präparate in Höhe von 16 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Mehrwertsteuer, zum anderen um den Rabatt für Preiserhöhungen (Preismoratorium). Dieser folgt der Maßgabe, dass der pharmazeutische Unternehmer, wenn er seinen Abgabepreis (vor MwSt.) gegenüber dem Preisstand am 1. August 2009 erhöht, den Krankenkassen für die zu ihren Lasten abgegebenen Arzneimittel bis Ende 2013 einen Abschlag in Höhe des Betrages der Preiserhöhung zu erlassen hat. Für Fertigarzneien wird zusätzlich ein Apothekenabschlag von 2,05 Euro pro Packung geltend gemacht.

Für die unterschiedlichen Packungsgrößen betragen die von Almirall Hermal gesetzten Listenpreise (Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers – ApU) für Eklira<sup>®</sup> Genuair<sup>®</sup>/ Bretaris<sup>®</sup> Genuair<sup>®</sup> 61,78 Euro bzw. 158,19 Euro. Nach Abzug aller gesetzlichen Rabatte ergeben sich tatsächliche Kosten für die GKV in Höhe von 53,24 Euro bzw. 137,45 Euro.

---

<sup>8</sup> Die Packungen mit 30 Einzeldosen sind nicht für den Vertrieb in Deutschland vorgesehen (vgl. Modul 2) und werden nicht dargestellt.

Dieser Rechenweg<sup>9</sup> wird auch bei den beiden Präparaten der zweckmäßigen Vergleichstherapie verwendet. Die Einzelpreise der Packungen können aus Tabelle 3-17 ersehen werden. Es wurden für diese Darstellung nur auf dem Markt befindliche Originalpackungen mit ihrer jeweiligen Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße herangezogen. Zur Kalkulation der Jahrestherapiekosten für diese Präparate werden entsprechend jeweils die N3-Packungen zugrunde gelegt. Im Fall von Spiriva<sup>®</sup> 18 Mikrogramm muss allerdings noch eine N1-Packung bei der Ermittlung der Jahrestherapiekosten berücksichtigt werden, da nur mit dieser der zur Applikation notwendige HandiHaler<sup>®</sup> abgegeben wird. Dieser muss laut aktuell geltender Fachinformation einmal jährlich ausgetauscht werden [2].

Die tatsächlich entstehenden Kosten für die GKV pro günstigste Packung für Spiriva<sup>®</sup> 18 Mikrogramm lassen sich mit 148,31 Euro und bei Spiriva<sup>®</sup> Respimat<sup>®</sup> mit 170,45 Euro beziffern. Für Eklira<sup>®</sup> Genuair<sup>®</sup>/ Bretaris<sup>®</sup> Genuair<sup>®</sup> werden die soeben ermittelten Kosten für die GKV von 137,65 Euro pro günstigste Packung zugrunde gelegt. Mit den angeführten Preisen wurden alle weiteren Berechnungen durchgeführt.

### 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 3-18 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung der Arzneimittel entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist, und zwar sowohl bezogen auf eine Episode, einen Zyklus etc. als auch bezogen auf ein Jahr. 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 3.1). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

<sup>9</sup> Berechnung der Werte mit mehr als zwei Nachkommastellen, Darstellung mit zwei Nachkommastellen.

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
Aclidiniumbromid (Eklira <sup>®</sup> Genuair <sup>®</sup> / Bretaris <sup>®</sup> Genuair <sup>®</sup> )	Erwachsene mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung	keine	0	0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Tiotropiumbromid (Spiriva <sup>®</sup> 18 Mikrogramm)	Erwachsene mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung	keine	0	0
Tiotropiumbromid (Spiriva <sup>®</sup> Respimat <sup>®</sup> )	Erwachsene mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung	keine	0	0

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Die Angaben zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei Anwendung des betrachteten Arzneimittels sowie der Präparate der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich aus den jeweiligen Fachinformationen (Eklira<sup>®</sup> Genuair<sup>®</sup>/ Bretaris<sup>®</sup> Genuair<sup>®</sup> [1, 7], Spiriva<sup>®</sup> 18 Mikrogramm [2], Spiriva<sup>®</sup> Respimat<sup>®</sup> [3]). Diese Quellen in Verbindung mit § 4 Abs. 8 Satz 4 AM-NutzenV<sup>10</sup> ergeben, dass für keines der drei Präparate zusätzliche Leistungen zu Lasten der GKV erbracht werden müssen. Die Maßgabe der NVL, bei Patienten der COPD-Stufe III und IV mit mehr als 2 Exazerbationen pro Jahr zusätzlich ICS zu verordnen, besteht sowohl bei dem zu bewertenden Arzneimittel als auch bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie [8]. Die dadurch entstehenden zusätzlichen GKV-Kosten fließen aufgrund der Vorgaben der AM-NutzenV nicht in die Berechnung der JTK ein.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-18 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

<sup>10</sup> „Bestehen bei Anwendung der Arzneimittel 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 die damit verbundenen Kostenunterschiede für die Feststellung der den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen.“

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Einheit in Euro</b>
keine	0

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Folglich der Ausführungen zur Tabelle 3-18 werden keine zusätzlichen GKV-Leistungen erbracht.

*Geben Sie in Tabelle 3-20 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 3-18 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen),*

Tabelle 3-19 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-12 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-13 (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 3-20: 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
Aclidiniumbromid (Eklira <sup>®</sup> Genuair <sup>®</sup> / Bretaris <sup>®</sup> Genuair <sup>®</sup> )	Erwachsene mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung	keine	0	0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Tiotropiumbromid (Spiriva <sup>®</sup> 18 Mikrogramm)	Erwachsene mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung	keine	0	0
Tiotropiumbromid (Spiriva <sup>®</sup> Respimat <sup>®</sup> )	Erwachsene mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung	keine	0	0

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-21 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 0, Tabelle 3-12, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-13) aus. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-21 zeigt nun zum Abschluss dieses Abschnittes die ermittelten Jahrestherapiekosten pro Patient sowie für die Zielpopulation. Diese wurde in Tabelle 3-12 mit 2.409.125 – 2.842.548 Patienten angegeben. Anhand dieser Patientenzahlspanne wurden die jeweiligen Kosten für die Therapie der Zielpopulation mit dem betrachteten Arzneimittel sowie mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt. Der detaillierte Rechenweg ist in Tabelle 3-22 dargestellt.



Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro</b>	<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro<sup>a</sup></b>
Aclidiniumbromid (Eklira <sup>®</sup> Genuair <sup>®</sup> / Bretaris <sup>®</sup> Genuair <sup>®</sup> )	Erwachsene mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung	557,44 €	1.342.942.640 €- 1.584.549.957 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Tiotropiumbromid (Spiriva <sup>®</sup> 18 Mikrogramm)	Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung	609,64 €	1.468.698.965 €- 1.732.930.963 €
Tiotropiumbromid (Spiriva <sup>®</sup> Respimat <sup>®</sup> )	Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung	691,26 €	1.665.355.839 €- 1.964.968.156 €
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 0, Tabelle 3-12, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-13 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			

Tabelle 3-22: Darstellung der einzelnen Schritte zur Berechnung der Jahrestherapiekosten

Präparat	Anzahl Behandlungen	Kosten/ Behandlung	JTK pro Patient	JTK für die Zielpopulation	
				Minimum	Maximum
Aclidiniumbromid (Eklira <sup>®</sup> Genuair <sup>®</sup> / Bretaris <sup>®</sup> Genuair <sup>®</sup> )	365	1,53 €	547,44 €	1.342.942.640 €	1.584.549.957 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Tiotropiumbromid* (Spiriva <sup>®</sup> 18 Mikrogramm)	30	1,92 €	57,60 €	138.765.600 €	163.730.765 €
	335	1,65 €	552,04 €	1.329.933.365 €	1.569.200.198 €
	365	1,67 €	609,64 €	1.468.698.965 €	1.732.930.963 €
Tiotropiumbromid (Spiriva <sup>®</sup> Respimat <sup>®</sup> )	365	1,89 €	691,27 €	1.665.355.839 €	1.964.968.156 €

\*Berücksichtigung des jährlichen Austausches des HandiHaler<sup>®</sup>

Die Verwendung von Aclidiniumbromid anstelle von Tiotropiumbromid würde eine Einsparung von rund 150 bis 380 Millionen € im Jahr für die GKV bedeuten. Für die prognostizierte Anzahl an Aclidiniumbromid-Patienten von rund 300.000 (vgl. 3.3.6) bedeutet das Einsparungen in Höhe von 18 bis 43 Millionen €.

### 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 sollten bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Zur Beschreibung der Versorgungsanteile im COPD-Markt werden Verordnungsdaten für die ICD J44 (COPD) von IMS-Health herangezogen. Dabei handelt es sich um Quartalsdaten, die auf das Jahr 2012 hochgerechnet werden. Diese lassen Schlüsse auf die Relation der verordneten Präparate zueinander zu.

Die aus den Versorgungsdaten abgeleitete Versorgungsrealität des COPD-Marktes (vgl. Tabelle 3-23) spiegelt die in Modul 2 beschriebenen Arzneimittelempfehlungen grundsätzlich wider. Die Tabelle unterscheidet zwischen der Verordnung von Bronchodilatoren und der Add-on-Therapie mit inhalativen Corticosteroiden (ICS). Dabei werden jeweils der Anteil der einzelnen an den insgesamt verordneten Bronchodilatoren und der Anteil von ICS an den Gesamtverordnungen dargestellt.

Bei den Monopräparaten dominiert das langwirksame Anticholinergikum Tiotropiumbromid (Handelsname Spiriva®) mit 32,6 % deutlich den Markt.<sup>11</sup> Als Therapie der ersten Wahl wird es 1,5-mal häufiger als LABAs verordnet. Das als dritte Wahl beschriebene Theophyllin wird in ca. 12 % der Fälle verordnet. Die Rolle von PDE-4 ist mit einem Anteil von ca. 1 % derzeit noch zu vernachlässigen.

Die fixen Kombinationspräparate aus langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika mit ICS sind trotz unbekanntem Stellenwert in der Langzeittherapie der COPD [8] mit 33 % im COPD-Markt vertreten.

Die vor allen Dingen bei Exazerbationen eingesetzte Add-on-Therapie mit ICS macht einen Anteil von 12 % aller Verordnungen aus.

Im Vergleich zu 2011 ist ein Anstieg der Verordnungen von Bronchodilatoren im COPD-Markt um 7 % zu verzeichnen. Diese Veränderung erfolgt jedoch ohne Anstieg der Prävalenz (vgl. Abschnitt 3.2.3), sondern ist auf die bisher nicht oder nur mit kurzwirksamen Medikamenten behandelten Patienten zurückzuführen. Bezogen auf die Substanz Tiotropiumbromid beträgt der Anstieg der Verordnungen 12 %.

---

<sup>11</sup> Hier definiert als Summe der verordneten Bronchodilatoren, d.h. ohne ICS.

Tabelle 3-23: Verordnungen in der GKV nach Substanz bzw. Substanzgruppe für ICD J44 (COPD)

Substanz/ Substanzgruppe	Verordnungen ICD J44 (COPD) MAT/06			Anteil an verordneten Bronchodilatoren	
	2011	2012	Δ	2011	2012
Tiotropiumbromid	1.540.661	1.718.226	+12 %	31,2 %	32,6 %
LABAs	1.077.334	1.099.875	+2 %	21,8 %	20,9 %
Theophyllin	686.979	613.388	-11 %	13,9 %	11,6 %
PDE 4	45.710	81.925	+79 %	0,9 %	1,6 %
Kombinationspräparate	1.587.200	1.759.787	+11 %	32,1 %	33,4 %
<b>Summe der Bronchodilatoren</b>	<b>4.652.615</b>	<b>4.976.656</b>	<b>+7 %</b>	<b>100,0 %</b>	<b>100 %</b>
ICS (Add-on)	608.865	615.894	+1 %	11,0 %*	10,5 %*
Summe aller Verordnungen	5.546.749	5.889.097	+6 %		

Δ = Differenz 2010/2012, LABA = langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol, Indacaterol, Salmeterol) PDE 4 = Phosphodiesterase-IV-Inhibitoren (Roflumilast), ICS = inhalative Corticosteroide, \*Anteil an der Summe aller Verordnungen in Prozent

Quelle: IMS-Health [9], MAT=moving annual total

Verordnungshäufigkeiten aus dem DMP der KV Nordrhein [10] bestätigen die Verordnungsdaten von IMS. In diesem werden zur Dauermedikation in 32 % der Fälle LAMAs verordnet. In 55 % der Fälle werden LABAs verordnet. Bei Summierung der Kombinationspräparat- und LABA-Verordnungen aus den IMS-Daten (vgl. Tabelle 3-23) erscheint auch dieser Anteil plausibel.

### Prognose der Versorgungsanteile

Die Prognose der Versorgungsanteile von Acclidiniumbromid erfolgt ausgehend von den zurzeit mit Tiotropiumbromid behandelten Patienten. Zur Ermittlung dieser Zahl werden Verordnungsdaten von IMS Health herangezogen.

Im ersten Schritt werden die verordneten Tagesdosen von Tiotropiumbromid im Jahr 2012 berechnet. Dazu wird die Anzahl der in der GKV verordneten Packungen hochgerechnet und mit den jeweils pro Packung enthaltenden Dosen multipliziert (vgl. Tabelle 3-24). Die Gesamtzahl der Tiotropiumbromid-Tagesdosen in der GKV beträgt 161.489.040. Diese Zahl liegt nahe bei der im Arzneimittelverordnungsreport 2011 [11] gelisteten Anzahl von 143.614.100 Tagesdosen.

Tabelle 3-24: Verordnete Packungen und Tagesdosen von Tiotropiumbromid in der GKV

	<b>Packungen MAT/06/2012</b>	<b>Anteil an allen Packungen</b>	<b>Tagesdosen pro Packung</b>	<b>Tagesdosen im Jahr</b>
<b>Spiriva® 18 Mikrogramm</b>	<b>1.919.035</b>	<b>83 %</b>		
18 µg Kapseln Nachfüllpack, 90 ST   N3.	1.130.880	48,8 %	90	101.779.200
18 µg Kapseln Nachfüllpack, 60 ST   N2.	419.011	18,1 %	60	25.140.660
18 µg Kapseln + HandiHaler, 30 ST   N1.	249.025	10,7 %	30	7.470.750
18 µg Kapseln Nachfüllpack, 30 ST   N1.	120.119	5,2 %	30	3.603.570
<b>Spiriva® Respimat®</b>	<b>399.726</b>	<b>17 %</b>		
2,5 µg Lösung zur Inhalation, 4.0 ML   N1	150.824	6,5 %	30	4.524.720
2,5 µg Lösung zur Inhalation, 3x4.0 ML   N3.	134.534	5,8 %	90	12.108.060
2,5 µg Lösung zur Inhalation, 2x4.0 ML   N2	114.368	4,9 %	60	6.862.080
<b>Tiotropiumbromid Gesamt</b>	<b>2.318.761</b>	<b>100 %</b>		<b>161.489.040</b>

Quelle: IMS Health [12], MAT=moving annual total

Der Anteil dieser im Indikationsgebiet der COPD verordneten Tagesdosen kann mit Hilfe folgender Tabelle 3-25 verifiziert werden.

Tabelle 3-25: Verordnungen von Tiotropium in der GKV in den Indikationen ICD J44 und übrigen ICDs

Indikationen	Verordnungen von Tiotropiumbromid (MAT/06)			Anteil der Verordnungen in den Indikationen	
	2011	2012	Δ	2011	2012
ICD J44	1.540.661	1.718.226	+12 %	67,03 %	68,39 %
Übrige ICDs	757.945	794.040	+5 %	32,97 %	31,61 %
Gesamt	2.298.606	2.512.266	+9 %	100,0 %	100,0 %

Quelle: IMS-Health [9]

In Tabelle 3-25 sind die Verordnungshäufigkeiten von Tiotropiumbromid nach ICD Kategorien dargestellt. Danach werden 68 % der Verordnungen in der Indikation COPD verordnet. Der Vergleich der Gesamtverordnungen von 2,5 Mio. Packungen mit den im Arzneimittelverordnungsreport 2011 [11] gelisteten 2,1 Mio. Verordnungen bestätigt die Qualität der IMS-Daten.

Nach Verknüpfung des Anteils der Tiotropiumbromid-Verordnungen in der Indikation COPD an den Gesamtverordnungen (68 %) und den Tiotropiumbromid-Tagesdosen von 161.489.040 können 110.447.970 Tagesdosen dem Indikationsgebiet COPD zugeordnet werden.

Die Tiotropiumbromid-Patienten könnten mittels Division der Tagesdosen durch 365 Tage berechnet werden. Dies würde jedoch den stetigen Zuwachs an Tiotropiumbromid-Verordnungen von 12 % vernachlässigen. Ausgehend von diesem Wachstum wird davon ausgegangen, dass 88 % der Patienten konstant mit Tiotropiumbromid behandelt werden. 12 % der Patienten wechseln im Laufe eines Jahres zu der Therapie mit Tiotropiumbromid. Nach der in Tabelle 3-26 dargestellten Berechnung beträgt die durchschnittliche Behandlungszeit mit Tiotropiumbromid 344 Tage.

Tabelle 3-26: Berechnung der durchschnittlichen Behandlungstage konstanter und neuer Tiotropiumbromid-Patienten in der COPD

	Anteil der Patienten	Behandlungstage pro Jahr	Anteil der Patienten x Behandlungstage
Konstante Patienten	88 %	<b>365</b>	322,9
Neue Patienten	12 %	<b>183</b>	21,10
Behandlungstage konstante und neue Patienten im Mittel			<b>344,02</b>

Durch Division der zuvor berechneten Tiotropiumbromid-Tagesdosen im Indikationsgebiet COPD (110.447.970) durch die 344 Behandlungstage im Jahr, wird eine Tiotropiumbromid-

Patientenzahl von 321.055 ermittelt.

Anhand dieser Tiotropiumbromid-Patientenzahl und der Annahme des kontinuierlichen Wachstums um jährlich 12 % kann folgende Patientenentwicklung prognostiziert werden.

Tabelle 3-27: Prognose der Tiotropiumbromid-Patientenzahlen über die nächsten 5 Jahre

<b>Jahr</b>	<b>Patientenzahl am Anfang des Jahres</b>	<b>Anzahl konstanter Patienten (88 %)</b>	<b>Anzahl neuer Patienten (12 %)</b>	<b>Patientenzahl am Ende des Jahres</b>
2012	321.055	284.038	37.018	358.073
2013	358.073	316.787	41.286	399.359
2014	399.359	353.313	46.046	445.405
2015	445.405	394.050	51.355	496.760
2016	496.760	439.484	57.276	554.036

Es wird davon ausgegangen, dass Acclidiniumbromid nach seiner Markteinführung aufgrund der nachgewiesenen Wirksamkeit, des Zusatznutzens gegenüber Tiotropiumbromid, sowie wegen des niedrigeren Preises 80 % der bisherigen Marktanteile von Spiriva® (Tiotropiumbromid) erhalten wird<sup>12</sup>. Gestützt wird diese Annahme durch den in einer klinischen Studie ermittelten Anteil der Patienten, die den Genuair®- Inhalator aufgrund seiner sicheren und anwenderfreundlichen Handhabung bevorzugen [13]. Die Bevorzugung von Acclidiniumbromid gegenüber Tiotropiumbromid entspricht auch dem Wirtschaftlichkeitsgebot.

In Tabelle 3-28 sind die prognostizierten Acclidiniumbromid-Patienten in Abhängigkeit von der zuvor beschriebenen stetig wachsenden Zahl der Tiotropiumbromid-Patienten dargestellt. Die Tiotropiumbromid-Patienten werden aufgrund der Markteinführung von Acclidiniumbromid in der Tabelle 3-28 als LAMA-Patienten neu definiert.

Tabelle 3-28: Prognose der Anzahl der zukünftigen Acclidiniumbromid-Patienten

<b>Jahr</b>	<b>LAMA-Patienten</b>	<b>Acclidiniumbromid-Patienten (80 %)</b>
2012	321.055	256.844
2013	358.073	286.458
2014	399.359	319.487
2015	445.405	356.324
2016	496.760	397.408

<sup>12</sup> Die Marktdurchdringung von Acclidiniumbromid bezieht sich auf alle COPD-Patienten, die laut NVL mit Tiotropiumbromid behandelt werden können (COPD-Stufe II-IV).

Die Anzahl der für das Jahr 2012 dargestellten Acridiniumbromid-Patienten dürfte geringer sein, da in der Einführungsphase eine geringere Marktdurchdringung zu erwarten ist. Für die 5-Jahresprognose erscheint die Durchdringung von 80% plausibel. Danach werden zwischen 2013 und 2014 annähernd 300.000 und im Jahr 2016 rund 400.000 Acridiniumbromid-Patienten erwartet.



### **Einflussfaktoren auf die Versorgungsanteile**

In der Fachinformation von Acridiniumbromid [1] sind keine Kontraindikationen beschrieben, die eine Anwendung in der Zielpopulation ausschließen würden. Bei Verschlechterung der COPD, bestimmten kardiovaskulären Erkrankungen sowie bei Patienten mit symptomatischer Prostatahyperplasie, Blasenhalsostruktion oder einem Engwinkelglaukom sollte Acridiniumbromid (genauso wie Tiotropiumbromid) mit Vorsicht verwendet werden. Auswirkungen auf die Versorgungsanteile sind dadurch nicht zu erwarten.

Da die Versorgungsanteile, die durch die Verordnungsdaten ermittelt wurden, auch die derzeitigen Therapieabbruchraten von Tiotropiumbromid-Patienten beinhalten, ist eine gesonderte Betrachtung hier nicht notwendig. Die Abbruchrate von Tiotropiumbromid betrug in den RCTs mit direktem Vergleich durchschnittlich 5% und ist somit mit der von Acridiniumbromid (3%) vergleichbar (vgl. Tabelle 3-29).

Tabelle 3-29: Therapieabbruchraten in den in Modul 4 zur Nutzenbewertung herangezogenen RCTs

Studie	Studien-dauer	Therapiearme									Gesamt		
		T	N	%	T	N	%	T	N	%	T	N	%
<b>RCTs für den direkten Vergleich</b>		Placebo			TB 18 µg			AB 400 µg					
M/34273/23* [14]	15 d	3	30	10,0	2	30	6,7	1	30	<b>3,0</b>	5	30	16,7
M/34273/39 [13]	6 w	5	85	5,9	4	158	2,5	5	171	<b>2,9</b>	14	414	3,4

N = Sicherheitspopulation, T = Therapieabbrüche, AB = Acridiniumbromid, TB = Tiotropiumbromid, d = Tage, w = Wochen

\* Die drei Therapieabbrüche im Studienarm Placebo führen aufgrund des cross-over-Designs dazu, dass zwei der drei ausgeschiedenen Patienten die übrigen Behandlungsperioden (einmal Acridiniumbromid, zweimal Tiotropiumbromid) nicht durchlaufen können. Die Therapieabbruchrate der Gesamtpopulation ist dementsprechend überschätzt.

Quelle: Eigene Darstellung mit Angaben aus den entsprechenden Studienberichten

Bei der Wahl der geeigneten Langzeittherapie der COPD sollen laut Leitlinien individuelle Patientencharakteristika berücksichtigt werden [8]. Patientenpräferenzen hinsichtlich der Handhabung des jeweiligen Inhalators sind deshalb von großer Bedeutung (vgl. 3.2.2). Die Applikation von Acridiniumbromid mit dem Genuair<sup>®</sup>-Inhalator ist besonders sicher und patientenfreundlich und wird von den Patienten in den Studien als bevorzugtes Inhalationssystem bewertet (vgl. Modul 4). Die auch im Versorgungsalltag erwartete Akzeptanz und Präferenz bei Patienten und Ärzten wird einen wichtigen Faktor bei der Übernahme der Versorgungsanteile von Spiriva<sup>®</sup> darstellen.

Die Differenzierung zwischen dem ambulanten und dem stationären Versorgungsbereich ist

für die Bestimmung der Versorgungsanteile nicht relevant. Acridiniumbromid wird vorrangig im ambulanten Bereich eingesetzt. Im Falle der stationären Behandlung wird die Dauertherapie meist fortgesetzt. Somit gelten die ambulant behandelten Patienten nur temporär als stationäre Patienten - die Zielpopulation bleibt unverändert.

Die Zahl der GKV-Patienten unter Dauertherapie mit Acridiniumbromid ändert sich durch die Beachtung der Einflussfaktoren auf die Versorgungsanteile nicht. Dementsprechend werden für das Jahr 2016 400.000 Acridiniumbromid-Patienten prognostiziert.

*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.*

Nach Marktdurchdringung von Acridiniumbromid werden sich die JTK der GKV aufgrund des niedrigeren Preises von Eklira<sup>®</sup> Genuair<sup>®</sup>/ Bretaris<sup>®</sup> Genuair<sup>®</sup> im Vergleich zu Spiriva<sup>®</sup> 18 Mikrogramm und Spiriva<sup>®</sup> Respimat<sup>®</sup> reduzieren. Für die prognostizierte Anzahl von rund 300.000 Acridiniumbromid-Patienten bedeutet das Einsparungen in Höhe von 15 bis 40 Millionen €. Pro umgestellten Patienten entspricht dies um ca. 50 bis 130 € reduzierte JTK.

### 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Ziel der Informationsbeschaffung für diesen Abschnitt war, publizierte Angaben für die Einschätzung der Jahrestherapiekosten von Eklira<sup>®</sup> Genuair<sup>®</sup>/ Bretaris<sup>®</sup> Genuair<sup>®</sup> sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Spiriva<sup>®</sup> 18 Mikrogramm und Spiriva<sup>®</sup> Respimat<sup>®</sup>) aus Sicht der GKV zu identifizieren.

Klinische Daten zur Behandlungsdauer: Die Angaben zur Dauer der Behandlung mit Eklira<sup>®</sup> Genuair<sup>®</sup>/ Bretaris<sup>®</sup> Genuair<sup>®</sup>, Spiriva<sup>®</sup> 18 Mikrogramm und Spiriva<sup>®</sup> Respimat<sup>®</sup> wurden jeweils aus der aktuell geltenden Fachinformation entnommen [1-3, 7].

Durchschnittlicher Jahresverbrauch: Gesicherte Angaben zum Verbrauch finden sich in der jeweiligen Fachinformation [1-3]. Die Defined Daily Dose (DDD) als angenommene mittlere tägliche Erhaltungsdosis eines Medikaments wurden für Spiriva<sup>®</sup> 18 Mikrogramm und Spiriva<sup>®</sup> Respimat<sup>®</sup> aus der Liste des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) als amtliche deutsche ATC-Klassifikationen mit DDD entnommen [4, 5]. Da für Eklira<sup>®</sup> Genuair<sup>®</sup>/ Bretaris<sup>®</sup> Genuair<sup>®</sup> noch keine DDD festgelegt ist, wurde das für Deutschland gültige Berechnungsschema recherchiert und damit die DDD nach den WIdO-Vorgaben berechnet [1, 6].

Medikamentenpreise: Der Herstellerabgabepreis für Eklira<sup>®</sup> Genuair<sup>®</sup>/ Bretaris<sup>®</sup> Genuair<sup>®</sup> wurde auf der Basis von Informationen von Almirall Hermal angegeben. Der resultierende Apothekenverkaufspreis ist auf Basis der Arzneimittelpreisverordnung berechnet worden. Die Arzneimittelpreisverordnung wurde im Internet ([www.gesetze-im-internet.de](http://www.gesetze-im-internet.de)) recherchiert.

Die Apothekenverkaufspreise für Spiriva<sup>®</sup> 18 Mikrogramm und Spiriva<sup>®</sup> Respimat<sup>®</sup> wurden durch eine Online-Abfrage der Lauer-Taxe am 01.07.2012 festgestellt.

Zusätzliche GKV-Leistungen: Hier wurde als Informationsmedium auf die aktuell geltenden Fachinformationen der Präparate zurückgegriffen [1-3].

Jahrestherapiekosten: Die Angaben in diesem Abschnitt resultieren aus der Zusammenführung von Informationen aus den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4.

#### Versorgungsanteile:

Die Versorgungsanteile werden anhand der Verordnungsdaten des VIP<sup>®</sup>-Datensatzes [9] und des PharmaScope National<sup>®</sup> [12] von IMS-Health geschätzt und mit Hilfe des AVR [11] verifiziert.

Die Prognose der Versorgungsanteile wurde aufgrund der aus den Versorgungsanteilen abgeleiteten und vom Unternehmen getroffenen Annahmen berechnet.

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. Almirall Hermal (2012): Eklira® Genuair® 322 Mikrogramm Pulver zur Inhalation. Stand: 07/2012.
2. Boehringer Ingelheim, Pfizer (2010): Fachinformation Spiriva 18 Mikrogramm; Fachinformation. Stand: 04/2010 [Zugriff: 17.02.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Boehringer Ingelheim, Pfizer (2010): Fachinformation Spiriva Respimat; Fachinformation. Stand: 08/2010 [Zugriff: 02/2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. WIdO (2011): Anatomisch-therapeutisch-chemische-Klassifikation mit Tagesdosen - Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2011. DIMDI. [Zugriff: 19.04.2012]. URL: <http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/atcddd/vorgaenger/version2011/atc-ddd-amtlich-2011.pdf>.
5. Fricke U, Zawinell A, Zeidan Z (2011): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt gemäß § 73 Abs. 8 Satz 5 SGB V - Beschlussfassung der Arbeitsgruppe ATC/DDD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen. Berlin: Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO) im AOK-Bundesverband GbR. [Zugriff: 01.02.2012 ]. URL: [http://www.wido.de/fileadmin/wido/downloads/pdf\\_arzneimittel/atc/wido\\_arz\\_atc\\_beschluss\\_1111.pdf](http://www.wido.de/fileadmin/wido/downloads/pdf_arzneimittel/atc/wido_arz_atc_beschluss_1111.pdf).
6. Fricke U, Günther J, Zawinell A, Zeidan Z (2011): Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung für den deutschen Arzneimittelmarkt. Berlin: Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO) im AOK-Bundesverband GbR. [Zugriff: 01.02.2012]. URL: [http://www.wido.de/fileadmin/wido/downloads/pdf\\_arzneimittel/atc/wido\\_arz\\_cd-atcmethindex\\_0411.zip](http://www.wido.de/fileadmin/wido/downloads/pdf_arzneimittel/atc/wido_arz_cd-atcmethindex_0411.zip).
7. Berlin-Chemie Menerani (2012): Bretaris® Genuair® 322 Mikrogramm Pulver zur Inhalation. Stand: 07/2012.
8. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (2012): Nationale VersorgungsLeitlinie COPD. Stand: 01/2012 [Zugriff: 23.03.2012]. URL: [http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/copd/pdf/nvl\\_copd\\_lang.pdf](http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/copd/pdf/nvl_copd_lang.pdf).
9. IMS-Health (2012): IMS VIP® Verschreibungsindex. Stand 08/2011.
10. Nordrheinische Gemeinsame Einrichtung Disease-Management-Programme GbR (2011): Qualitätssicherungsbericht 2010 - Disease-Management-Programme in Nordrhein. Stand: 12/2011 [Zugriff: 27.04.2012]. URL: [http://www.vdek.com/LVen/NRW/Versicherte/Disease-Management-Programme\\_\(DMP\)/QS-Bericht\\_2010.pdf](http://www.vdek.com/LVen/NRW/Versicherte/Disease-Management-Programme_(DMP)/QS-Bericht_2010.pdf).
11. Schwabe U, Paffrath D (2011): Arzneimittelverordnungsreport 2011. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.
12. IMS-Health (2011): PharmaScope National®. Stand 08/2011.
13. Beier J (2012): Clinical Trial Protocol M/34273/39 - A multiple dose, double-blind, double-dummy, placebo controlled, parallel clinical trial to assess the efficacy and safety of twice daily inhaled aclidinium bromide 400 µg compared to placebo and to tiotropium bromide in patients with stable moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Stand: 31/08/2012. Confidential.

14. Fuhr R (2010): Clinical Trial M/34273/23 - A multiple dose, double blind, double-dummy, two-week 3 way cross-over, placebo controlled clinical trial to assess the efficacy and safety of twice daily inhaled aclidinium bromide 400 µg compared to placebo and to an active comparator in patients with stable moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Stand: 22/04/2010. Confidential.

### **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.*

Eklira<sup>®</sup> Genuair<sup>®</sup>/ Bretaris<sup>®</sup> Genuair<sup>®</sup> wird als bronchodilatatorische Dauertherapie bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angewendet, um deren Symptome zu lindern. Die empfohlene Dosis ist eine Inhalation von 322 µg Acclidinium zweimal täglich [1, 2].

Voraussetzung für eine fachgerechte Anwendung ist die Beachtung der zugelassenen Indikation, der Gegenanzeigen, der Warnhinweise, der Vorsichtsmaßnahmen, der Nebenwirkungen und der Wechselwirkungen gemäß Fachinformation [1, 2] und Gebrauchsinformation [3, 4] von Eklira<sup>®</sup> Genuair<sup>®</sup>/ Bretaris<sup>®</sup> Genuair<sup>®</sup>. Zudem sollte der Patient mit der Bedienung des Genuair<sup>®</sup>-Inhalators vertraut sein, um eine korrekte und zuverlässige Applikation des Arzneimittels zu gewährleisten.

#### **Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen Acclidiniumbromid, Atropin oder eines seiner Derivate, einschließlich Ipratropium, Oxitropium oder Tiotropium, oder gegen einen der sonstigen Bestandteile.

#### **Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals**

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

#### **Notfallmaßnahmen**

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

Bei Überdosierung können hohe Dosen Acclidiniumbromid zu anticholinergen Anzeichen und Symptomen führen. Eine akute Vergiftung durch unbeabsichtigtes Verschlucken des Arzneimittels ist unwahrscheinlich aufgrund seiner niedrigen oralen Bioverfügbarkeit und den durch Atemzug ausgelösten Dosiermechanismus des Genuair-Inhalators.

#### **Interaktionen**

Die gleichzeitige Anwendung von Acclidiniumbromid mit anderen Anticholinergika

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung enthaltenden Arzneimitteln wurde nicht untersucht und wird nicht empfohlen.

### **Überwachungsmaßnahmen**

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

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

Für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### **3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Anhang IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des European Public Assessment Reports (EPAR) für das zu bewertende Arzneimittel ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Der European Public Assessment Report (EPAR) von Eklira<sup>®</sup> Genuair<sup>®</sup>/ Bretaris<sup>®</sup> Genuair<sup>®</sup> [5, 6] enthält keinen Anhang IV, da für Acridiniumbromid keine Anforderungen existieren, die in den Anhang IV aufzunehmen wären.

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

Für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### **3.4.3 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 Pharmkovigilanzsysteme von Almirall/Hermal und Berlin Chemie stellen sicher, dass alle Verpflichtungen gemäß dem Pharmakovigilanzplan erfüllt werden. Die Arzneimittelsicherheit wird in allen Phasen der klinischen Prüfung und während der Ausbietung von Eklira<sup>®</sup> Genuair<sup>®</sup>/ Bretaris<sup>®</sup> Genuair<sup>®</sup> permanent sichergestellt.

Der EU-Risk-Management-Plan enthält folgende, im EPAR veröffentlichte und in der folgenden Tabelle 3-30 dargestellten Maßnahmen:

Tabelle 3-30: Aktivitäten zur Risikominimierung und Umsetzung der Maßnahmen

Sicherheitsaspekte	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)	Umsetzung dieser Maßnahmen
Identifizierte Risiken	Nicht zutreffend; keine identifiziert	
<b>Mögliches Risiko</b>		
Kardiovaskuläre Erkrankungen	Routine-Pharmakovigilanz, einschließlich Nachverfolgung von Spontanberichten durch ein Erfassungs-Tool für kardiale und kardiovaskuläre Ereignisse	Umgesetzt
	PASS (Post Authorisation Safety Study)	Geplant
	Abschnitt 4.8 der Fachinformation: Nebenwirkungen: Tachykardie mit Angabe „gelegentlich“ in die Nebenwirkungs-Tabelle aufgenommen.	Umgesetzt
Zerebrovaskuläre Erkrankungen	Routine-Pharmakovigilanz, einschließlich Nachverfolgung von Spontanberichten durch ein Erfassungs-Tool für zerebrovaskuläre Ereignisse	Umgesetzt
	PASS	Geplant
Mortalität: kardiovaskuläre, respiratorische, gesamt	Routine-Pharmakovigilanz, einschließlich Nachverfolgung von Spontanberichten durch ein Erfassungs-Tool für Mortalität	Umgesetzt
	PASS	Geplant
Klasseneffekt: Anticholinergische Wirkungen	Routine-Pharmakovigilanz	Umgesetzt
	Abschnitt 4.8 der Fachinformation, Nebenwirkungen: Die unerwünschten pharmakologischen Klasseneffekte trockener Mund, Tachykardie, Dysphonie, verschwommene Sicht und Harnverhalt sind als Nebenwirkungen aufgeführt.	Umgesetzt
	Abschnitt 4.9 der Fachinformation, Überdosierung: Hohe Dosen Acclidiniumbromid können zu anticholinergen Anzeichen und Symptomen führen.	Umgesetzt
Klasseneffekt: Paradoxe Bronchospasmus	Routine-Pharmakovigilanz	Umgesetzt
	Abschnitt 4.4 der Fachinformation, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: Wie auch andere Inhalationsbehandlungen kann die Anwendung von Eklira <sup>®</sup> Genuair <sup>®</sup> / Bretaris <sup>®</sup> Genuair <sup>®</sup> paradoxe Bronchospasmen verursachen. Wenn dies geschieht, sollte die Behandlung mit Eklira <sup>®</sup> Genuair <sup>®</sup> / Bretaris <sup>®</sup> Genuair <sup>®</sup> sofort abgebrochen und andere Behandlungen erwogen werden.	Umgesetzt
Kinder und	Routine-Pharmakovigilanz	Umgesetzt



Jugendliche (Off-Label Anwendung)	DUS (Drug Utilisation Study)	Geplant
	Abschnitt 4.1 der Fachinformation. Anwendungsgebiete: Eklira® Genuair®/ Bretaris® Genuair® wird als bronchodilatatorische Dauertherapie bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung COPD) angewendet, um deren Symptome zu lindern.	Umgesetzt
	Abschnitt 4.2 der Fachinformation, Dosierung und Art der Anwendung: Kinder und Jugendliche: Es gibt keinen relevanten Nutzen von Eklira® Genuair®/ Bretaris® Genuair® bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren bei der Indikation COPD.	Umgesetzt
	Abschnitt 5.1 der Fachinformation, Pharmakologische Eigenschaften: Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Eklira® Genuair®/ Bretaris® Genuair® eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen mit COPD gewährt.	Umgesetzt
Off-Label Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit	Routine-Pharmakovigilanz	Umgesetzt
	Fokussierte Nachverfolgung von Spontanberichten mit Hilfe eines speziellen Schwangerschaftsformulars	Geplant
	DUS (nur Schwangerschaft)	Geplant
	Abschnitt 4.6 der Fachinformation, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit: <u>Schwangerschaft</u> Es liegen keine Daten zur Anwendung von Acridiniumbromid bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine fetale Toxizität nur bei viel höheren Acridiniumbromid-Dosen gezeigt, als die, denen Menschen maximal ausgesetzt sind (siehe Abschnitt 5.3, präklinische Daten zur Sicherheit). Acridiniumbromid sollte während der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn der zu erwartende Nutzen die potenziellen Risiken übersteigt. <u>Stillzeit</u> Es ist nicht bekannt, ob Acridiniumbromid und/oder seine Metaboliten in die Muttermilch ausgeschieden werden. Da tierexperimentelle Studien die Ausscheidung von geringen Mengen von Acridiniumbromid und/oder dessen Metaboliten in die Muttermilch gezeigt haben, muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Acridiniumbromid verzichtet werden soll. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Langzeittherapie mit Acridiniumbromid für die Frau berücksichtigt werden.	Umgesetzt

Fehlende Information		
Nieren- und Leberinsuffizienz	Routine-Pharmakovigilanz	Umgesetzt
	DUS	Geplant
	Abschnitt 4.2 der Fachinformation, Dosierung und Art der Anwendung: <i>Nierenfunktionsstörung</i> Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung sind keine Dosisanpassungen erforderlich. <i>Leberfunktionsstörung</i> Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung sind keine Dosisanpassungen erforderlich.	Umgesetzt
	Abschnitt 5.2 der Fachinformation, Pharmakokinetische Eigenschaften, besondere Patientengruppen: <i>Patienten mit Leberfunktionsstörung:</i> Es wurden keine Studien bei Patienten mit Leberfunktionsstörung durchgeführt. Da Acldiniumbromid hauptsächlich durch chemische und enzymatische Aufspaltung im Plasma metabolisiert wird, gilt es als sehr unwahrscheinlich, dass eine hepatische Störung seine Wirkung im Körper verändert. Eine Dosisanpassung für COPD-Patienten mit Leberfunktionsstörung ist nicht erforderlich. <i>Patienten mit Nierenfunktionsstörung:</i> Zwischen Probanden mit normaler Nierenfunktion und Patienten mit Nierenfunktionsstörung wurden keine bedeutsamen pharmakokinetischen Unterschiede beobachtet. Deshalb sind weder eine Dosisanpassung noch eine zusätzliche Kontrolle bei COPDPatienten mit Nierenfunktionsstörung erforderlich.	Umgesetzt
Nicht kaukasische Patienten (einschließlich pharmakodynamischer Daten)	Routine-Pharmakovigilanz	Umgesetzt
	Klinische Entwicklung bei japanischen und koreanischen Patienten	Geplant
Andere Patienten-Populationen, die aus dem klinischen Programm ausgeschlossen waren:	Routine-Pharmakovigilanz	Umgesetzt
	DUS (für einige Erkrankungen könnten die Diagnosen nicht zuverlässig sein oder die fehlende Vollständigkeit könnte eine Limitation darstellen, bei Harnverhalt höchst wahrscheinlich nicht durchführbar)	Geplant

symptomatische BPH (Benigne Prostatahyperplasie), Blasenhalsostruktion, Harnverhalt, Engwinkelglaukom, neu diagnostizierte oder instabile Arrhythmien, kürzlicher Herzinfarkt, instabile Angina pectoris, Herzinsuffizienz, gleichzeitige Behandlung mit anderen Anticholinergika	Abschnitt 4.4 der Fachinformation, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: Eklira® Genuair®/ Bretaris® Genuair® sollte bei Patienten mit einem Myokardinfarkt während der vorangegangenen 6 Monate, einer instabilen Angina Pectoris, einer erstmals diagnostizierten Arrhythmie während der vorangegangenen 3 Monate oder einer Krankenhauseinweisung während der vorangegangenen 12 Monate aufgrund einer Herzinsuffizienz der Stadien III und IV gemäß der Klassifikation der „New York Heart Association“ (NYHA III und NYHA IV) mit äußerster Vorsicht angewendet werden. Solche Patienten wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen und der anticholinerge Wirkmechanismus kann eine Auswirkung auf diese Erkrankungen haben.  In Hinblick auf seine anticholinerge Wirkung sollte Aclidiniumbromid bei Patienten mit symptomatischer Prostatahyperplasie, Blasenhalsostruktion oder mit einem Engwinkelglaukom (selbst wenn der direkte Kontakt des Arzneimittels mit den Augen sehr unwahrscheinlich ist) mit Vorsicht angewendet werden.	Umgesetzt
	Abschnitt 4.5 der Fachinformation, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen: Die gleichzeitige Anwendung von Aclidiniumbromid mit anderen Anticholinergika enthaltenden Arzneimitteln wurde nicht untersucht und wird nicht empfohlen.	Umgesetzt
Interaktionen mit anderen Arzneimitteln	Routine-Pharmakovigilanz	Umgesetzt
	DUS (gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln einschließlich Anticholinergika und LABAs)	Geplant
	Abschnitt 4.5 der Fachinformation, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen: Die gleichzeitige Anwendung von Aclidiniumbromid mit anderen Anticholinergika enthaltenden Arzneimitteln wurde nicht untersucht und wird nicht empfohlen. Obwohl es keine formalen In-vivo-Studien über Arzneimittelwechselwirkungen gibt, wurde inhaliertes Aclidiniumbromid gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln gegen COPD einschließlich sympathomimetischen Bronchodilatoren, Methylxanthinen sowie oralen und inhalierten Steroiden eingesetzt, ohne dass Arzneimittelwechselwirkungen klinisch nachgewiesen werden konnten.	Umgesetzt

	In-vitro -Studien haben gezeigt, dass nicht zu erwarten ist, dass Acridiniumbromid bzw. die Metaboliten von Acridiniumbromid bei Dosierung im therapeutischen Bereich Wechselwirkungen mit P-Glycoprotein (P-GP)-Substraten oder mit durch Cytochrom-P-450-Enzyme (CYP450-Enzyme) oder Esterasen metabolisierten Arzneimitteln hervorrufen (siehe Abschnitt 5.2).	
Patienten mit kürzlich erlittener Exazerbation	Routine-Pharmakovigilanz	Umgesetzt
	DUS	Geplant
Off-Label bei Erwachsenen (einschließlich Erwachsenen mit Asthma [Fehldiagnosen, Ko-Existenz])	Routine-Pharmakovigilanz	Umgesetzt
	DUS	Geplant
	Abschnitt 4.1 der Fachinformation. Anwendungsgebiete: Eklira® Genuair®/ Bretaris® Genuair® wird als bronchodilatatorische Dauertherapie bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angewendet, um deren Symptome zu lindern.	Umgesetzt
	Abschnitt 4.4 der Fachinformation, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: <u>Asthma:</u> Eklira® Genuair®/ Bretaris® Genuair® sollte nicht bei Asthma angewendet werden; es wurden keine klinischen Studien mit Acridiniumbromid bei Asthma durchgeführt. <u>Verschlechterung der Krankheit:</u> Acridiniumbromid ist ein Bronchodilatator zur Dauertherapie und sollte nicht zur Linderung bei akuten Bronchospasmus-Anfällen, d. h. als Notfalltherapie angewendet werden. Falls es während der Behandlung mit Acridiniumbromid zu einer Änderung im Schweregrad der COPD kommt und der Patient eine zusätzliche Notfallmedikation für notwendig erachtet, muss eine Neubeurteilung des Patienten und seines Behandlungsschemas erfolgen.	Umgesetzt
Irrtümer bei Anwendung des Arzneimittels oder des Inhalationsgeräts	Routine-Pharmakovigilanz	Umgesetzt
	Abschnitt 4.2 der Fachinformation, Dosierung und Art der Anwendung und die Gebrauchsinformation enthalten detaillierte Instruktionen für den Gebrauch. Siehe auch Abschnitt	Umgesetzt

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

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

Für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen

#### **3.4.4 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 von der Fachinformation [1, 2], der Gebrauchsinformation [3, 4] oder dem EPAR [5, 6] abweichenden weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Eklira<sup>®</sup> Genuair<sup>®</sup>/ Bretaris<sup>®</sup> Genuair<sup>®</sup> bekannt.

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

Für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen

#### **3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Es wurden die Fachinformation [1, 2], die Gebrauchsinformation [3, 4] und der EPAR zu Eklira<sup>®</sup> Genuair<sup>®</sup>/ Bretaris<sup>®</sup> Genuair<sup>®</sup> [5, 6] verwendet.

### 3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. Almirall Hermal (2012): Eklira® Genuair® 322 Mikrogramm Pulver zur Inhalation. Stand: 07/2012.
2. Berlin-Chemie Menerani (2012): Bretaris® Genuair® 322 Mikrogramm Pulver zur Inhalation. Stand: 07/2012.
3. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2012): EPAR - Produktinformation (Anhang I-III) Bretaris Genuair. Stand: 19.09.2012 [Zugriff: 26.09.2012]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002706/WC500132732.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002706/WC500132732.pdf).
4. (CHMP) CfMPfHU (2012): EPAR - Produktinformation (Anhang I-III) Eklira Genuair. Stand: 19.09.2012 [Zugriff: 26.09.2012]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002211/WC500132661.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002211/WC500132661.pdf).
5. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2012): EPAR - public assessment report - Bretaris Genuair. Stand: 19.09.2012 [Zugriff: 26.09.2012]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002706/WC500132734.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002706/WC500132734.pdf).
6. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2012): EPAR - public assessment report - Eklira Genuair. Stand: 19.09.2012 [Zugriff: 26.09.2012]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002211/WC500132663.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002211/WC500132663.pdf).