

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

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

Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol (Trelegy Ellipta)

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 26.02.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	19
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	22
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	27

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	22
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	22
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	23
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BDP/FF/GP	Beclometason, Formoterol und Glycopyrronium
BUD	Budesonid
CAT	COPD Assessment Test
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
E-RS	Evaluating Respiratory Symptoms
EU	Europäische Union
FEV ₁	forced expiratory volume in one second (Einsekundenkapazität)
FF	Fluticasonfuroat
FF/UMEC/VI	Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol
FOR	Formoterol
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
HR	Hazard Ratio
ICS	Inhalative Kortikosteroide
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
LABA	long-acting beta-2-agonist (Langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum)
LAMA	long-acting muscarinic antagonist (Langwirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist)
p	p-Wert
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
PSUR	Periodic Safety Update Reports
PZN	Pharmazentralnummer
RMP	Risk Management Plan
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

SGRQ	St. George's Respiratory Questionnaire
TDI	Transition Dyspnea Index
UMEC	Umeclidinium
VI	Vilanterol
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. 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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Anschrift:	Prinzregentenplatz 9, D-81675 München

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Ingrid Huber
Position:	Projektkoordinatorin Neue Produkte & Gesundheitsökonomie
Adresse:	Prinzregentenplatz 9, D-81675 München
Telefon:	+49 (0) 89 36044 8283
Fax:	+49 89 36044 98283
E-Mail:	Ingrid.i.huber@gsk.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Anschrift:	Currabinny Carrigaline County Cork Irland

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol
Handelsname:	Trelegy Ellipta* Elebrato Ellipta*
ATC-Code:	noch nicht zugewiesen
*ist eine eingetragene Marke oder lizenziert unter der GSK Unternehmens-Gruppe	

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Bei Trelegy Ellipta (FF/UMEC/VI) handelt es sich um ein Kombinationsprodukt aus den Wirkstoffen Fluticasonfuroat (FF), Umeclidinium (UMEC) und Vilanterol (VI) zur inhalativen Anwendung. Trelegy Ellipta kombiniert somit ein inhalatives synthetisches Kortikosteroid (ICS), einen langwirksamen Muskarinrezeptor-Antagonisten (LAMA) und ein langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum (LABA). Nach oraler Inhalation wirken Umeclidinium und Vilanterol lokal auf die Atemwege und führen über unterschiedliche Mechanismen zu einer Bronchodilatation. Fluticasonfuroat wirkt demgegenüber lokal antiinflammatorisch.

Die Wirkstoffe werden als sog. Fixdosiskombination mit Hilfe des Pulverinhalators Ellipta als fest verbundenes System gemeinsam verabreicht. Die Stoffe werden erst unmittelbar vor der Inhalation im Inhalator zusammengeführt.

Die duale Kombination von zwei unterschiedlichen Substanzklassen, einem sympathikonerg wirkenden Beta-2-Mimetikum (VI) und einem parasympholytischen Anticholinergikum (UMEC), vermittelt seine Wirkung zur Entspannung und zur relativen Erweiterung der glatten Muskulatur der Atemwege somit durch Ansetzen an verschiedenen Rezeptoren und Signalwegen. Darüber hinaus wirken Kortikosteroide auf molekularer Ebene in das Zusammenspiel von Sympathikus und Parasympathikus ein. In Kombination mit

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bronchodilatoren verhindern sie die anhaltende Herunterregulierung (Tachyphylaxis) von Adrenorezeptoren. Zugleich fördern Beta-2-Sympathomimetika die Translokation des Glucocorticoidrezeptors in den Nukleus und stimulieren so die Kortikosteroidwirkung.

In Deutschland ist bereits Trimbow® als vergleichbare Kombination verfügbar: Ebenfalls eine Fixkombination aus inhalativem Kortikosteroid, Beta-2-Sympathomimetikum und Anticholinergikum in einem Inhalator. Trimbow besteht aus der Kombination von Beclometason, Formoterol und Glycopyrronium (BDP/FF/GB). Trelegy Ellipta und Trimbow unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Molekülstrukturen, in der Rezeptoraffinität des Kortikosteroids und der Beta-2-Selektivität des Beta-2-Sympathomimetikums. In Konsequenz verfügt Trelegy Ellipta über eine verlängerte Wirkdauer am Rezeptor und eine damit einhergehende 24 Stunden-Wirksamkeit.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Trelegy Ellipta ist angezeigt für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die mit einer Kombination aus einem inhalativen Kortikosteroid und einem langwirksamen Beta-2-Agonisten nicht ausreichend eingestellt sind (zu den Wirkungen hinsichtlich Symptomkontrolle siehe Abschnitt 5.1).	15.11.2017	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
– Kein weiteres Anwendungsgebiet –	--

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Instabile COPD mit vorheriger Erhaltungstherapie aus ICS+LABA und ggf. X*	Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die mit einer Kombinationstherapie aus inhalativen Kortikosteroiden (ICS) und langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika (LABA) nicht adäquat behandelt sind, lautet gemäß G-BA: „a) für Patienten, die trotz ihrer bestehenden Behandlung weiterhin Symptome (einschließlich Exazerbationen) aufweisen: eine patientenindividuelle Therapieoptimierung nach Maßgabe des Arztes – unter Berücksichtigung der Vortherapie - mit LABA und LAMA und ggf. ICS.“
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. * X: alle weiteren zugelassenen Therapieoptionen		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Für GSK war es von großer Wichtigkeit, dass die pivotalen Studien CTT116853 (FULFIL) und CTT116855 (IMPACT) mit fast 12.000 Patienten für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V geeignet sind. Deshalb hat GSK im Jahr 2015 um eine frühe Beratung beim G-BA gebeten, bei der bestätigt wurde, dass bei FULFIL und IMPACT die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) adäquat adressiert wurde. Dabei handelte es sich um folgende, vom G-BA 2015 festgelegte ZVT: „Für Patienten mit Schweregraden ($30\% \leq FEV_1 < 50\%$ Soll (GOLD 3) oder $FEV_1 < 30\%$ (GOLD 4)) und/oder ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr oder ≥ 1

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Exazerbation, die zur Hospitalisierung führt; und einem CAT-Wert ≥ 10 oder mMRC-Grad ≥ 2 : LABA und/oder LAMA (Tiotropium) und ICS.“ Folglich bestand für GSK keine Notwendigkeit, Maßnahmen zur Änderung der Studiendesigns zu veranlassen. Zum Zeitpunkt der Information über die erste Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Oktober 2016 gab es somit weder die Möglichkeit einer Anpassung dieser Studien noch des rechtzeitigen Aufsetzens einer neuen Studie für Deutschland. Dies gilt auch für die beiden folgenden Änderungen der ZVT.

Im vorliegenden Dossier ist GSK der aktuellen ZVT-Definition des G-BA („eine patientenindividuelle Therapieoptimierung nach Maßgabe des Arztes – unter Berücksichtigung der Vortherapie - mit LABA und LAMA und ggf. ICS“) gefolgt, womit die pivotale FULFIL-Studie nicht mehr zur Ableitung des Zusatznutzens verwendet werden konnte. Dementsprechend bilden die pivotale IMPACT-Studie sowie die Phase 3b Studie 200812 die Basis für den Nachweis des Zusatznutzens von FF/UMEC/VI. Dabei wird jeweils die Subpopulation herangezogen, die sowohl die Kriterien hinsichtlich des zugelassenen Anwendungsgebietes, als auch die ZVT-Vorgaben erfüllen. Diese Population enthält alle Patienten der ITT-Population aus der jeweiligen Studie, deren COPD-Therapie vor Studienbeginn aus mindestens ICS+LABA bestand und die darüber hinaus kein LAMA erhielten.

Neben der korrekten Umsetzung der ZVT hinsichtlich der randomisierten Wirkstoffklassen ist GSK der Auffassung, dass die in den Protokollen der verwendeten Studien genannten Begleitmedikationen und nicht-medikamentösen Therapien eine patientenindividuelle Therapieoptimierung nach Maßgabe des Arztes im Rahmen einer randomisierten kontrollierten Studie ermöglichen und somit auch diese Vorgabe aus der ZVT-Bestimmung als erfüllt anzusehen ist.

Um die zur Ableitung des Zusatznutzens ausgewählte Evidenz der Studien-Subpopulation in den Gesamt-Kontext zu setzen, werden im Dossier darüber hinaus noch die Gesamt-Ergebnisse der Studien IMPACT und 200812 ergänzend dargestellt, ebenso wie die Ergebnisse der FULFIL-Studie.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Der medizinische Zusatznutzen von FF/UMEC/VI im Vergleich zur ZVT wurde in zwei randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Studien untersucht. In die 52-wöchige Studie CTT116855 (IMPACT) wurden 10.355 Patienten mit instabiler COPD eingeschlossen (ITT-Population), um zu untersuchen, ob FF/UMEC/VI etablierten dualen Kombinationspräparaten hinsichtlich des primären Endpunktes „Exazerbationen“ überlegen ist. Des Weiteren wurde eine 24-wöchige Nicht-Unterlegenheitsstudie (Studie 200812) an 1.055 Patienten (ITT-Population) durchgeführt, um zu untersuchen, ob FF/UMEC/VI vergleichbar zu einer offenen Dreifachkombination (FF/VI + UMEC) ist, primär im Hinblick auf den Lungenfunktionsparameter FEV₁. Um die ZVT-Vorgaben zu erfüllen, wurden die oben genannten Subpopulationen (ICS+LABA vorbehandelte Patienten) aus diesen beiden Studien herangezogen. Diese Subpopulationen umfassen insgesamt 2.085 Patienten, von denen ca. 86% aus der Studie CTT116855 (IMPACT) stammen. Beide Studien beinhalten patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen.

Bei 13 von 39 untersuchten patientenrelevanten Endpunkten der Studie CTT116855 (IMPACT) zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von FF/UMEC/VI im Vergleich zu LAMA/LABA (UMEC/VI). In den drei Endpunktkategorien Morbidität, Lebensqualität, Nebenwirkungen konnte jeweils in mindestens einem Endpunkt eine statistisch signifikante Überlegenheit von FF/UMEC/VI demonstriert werden, aber auch in der Kategorie Mortalität erwies sich FF/UMEC/VI der ZVT überlegen.

In der Kategorie „Mortalität“ zeigte sich eine Reduktion von 57% für den Endpunkt „Zeit bis zum Todesfall jeglicher Ursache“; so war die Wahrscheinlichkeit eines Todesfalls innerhalb von 52 Wochen von 3,0% (unter UMEC/VI) auf 1,4% (unter FF/UMEC/VI) erheblich reduziert (Hazard Ratio (HR): 0,43; 95% Konfidenzintervall (KI): (0,21; 0,85); p=0,016). Unter UMEC/VI kam es bei 576 Patienten zu insgesamt 16 Todesfällen (2,8%), während es unter FF/UMEC/VI bei 1220 Patienten zu insgesamt 16 Todesfällen kam (1,3%). Die Analyse der adjudizierten Todesursachen-spezifischen Mortalität zeigte ein ähnliches Bild zugunsten von FF/UMEC/VI: Unter FF/UMEC/VI bzw. UMEC/VI wurden 3 bzw. 6 Todesfälle

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

kardiovaskulärer Ursache während der Studiendauer beobachtet; dies entspricht einer Rate von 2,6 bzw. 12,0 pro 1.000 Patientenjahre. Es kam zu 5 bzw. 3 Todesfällen mit Ursache im Atmungssystem (Rate pro 1.000 Patientenjahre: 4,4 bzw. 6,0). Insgesamt traten 7 bzw. 5 Todesfälle auf, die mit der zugrundeliegenden COPD-Erkrankung assoziiert waren (Rate pro 1.000 Patientenjahre: 6,2 bzw. 10,0).

Im Gegensatz zu bisherigen Mortalitätsuntersuchungen bei COPD-Patienten konnte somit erstmalig ein signifikanter Therapieerfolg im Hinblick auf das Überleben der Patienten gezeigt werden.

In der Kategorie „Morbidität“ konnte für insgesamt 8 Endpunkte zu Exazerbationen eine statistisch signifikante Reduktion der Exazerbationsraten zwischen 12% (Anteil moderater oder schwerer Exazerbationen: Relatives Risiko (RR): 0,88; 95% KI: (0,79; 0,98); $p=0,031$) und 36% (Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation: HR: 0,64; 95% KI (0,47; 0,86); $p=0,003$) durch FF/UMEC/VI gezeigt werden. Außerdem lag ein statistisch signifikanter Effekt beim Endpunkt TDI Responder (RR: 0,78; 95% KI: (0,61; 1,00), $p=0,045$) zugunsten von FF/UMEC/VI vor.

Der beobachtete Mortalitätsvorteil unter FF/UMEC/VI gegenüber der ZVT kann auf den kombinierten Effekt des ICS FF und der Bronchodilatoren UMEC/VI in einer symptomatischen Patientenpopulation, die eine deutliche Einschränkung der Lungenfunktion sowie eine Exazerbationsvorgeschichte und zum Großteil kardiovaskuläre Risiken / Erkrankungen als Komorbiditäten aufweist, zurückgeführt werden. Mit der gezeigten Reduktion von Exazerbationen, insbesondere derer, die einer Hospitalisierung bedürfen, bleibt die betroffene Patientenpopulation stabiler und hat somit ein geringeres Risiko, an ihrer zugrundeliegenden COPD oder an einer kardiovaskulären Erkrankung zu versterben. Weiterführende Analysen der Mortalitätsdaten werden derzeit für die IMPACT-Studie durchgeführt.

Im Bereich der „gesundheitsbezogenen Lebensqualität“ kam es unter FF/UMEC/VI zu 48% Respondern bezüglich der SGRQ-Veränderung, im Vergleich zu 39% unter UMEC/VI (RR: 0,82; 95% KI (0,73; 0,92); $p<0,001$).

Schließlich zeigte sich auch bei dem Nebenwirkungsendpunkt „Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse“ eine signifikante Reduktion durch FF/UMEC/VI; und zwar von 8,3% auf 4,0% (RR: 0,48; 95% KI: (0,33; 0,71); $p<0,001$). Bei diesem Endpunkt werden auch Exazerbationen als Abbruchgründe berücksichtigt. Da Exazerbationen bereits bei den Morbiditätspunkten ausgewertet wurden, wurde eine weitere Analyse durchgeführt, bei der „Exazerbation“ als Abbruchgrund nicht berücksichtigt wurde. Auch bei dieser Analyse bleibt der positive und statistisch signifikante Effekt erhalten („Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen ohne Exazerbationen“, Reduktion von 5,9% auf 3,3% (RR: 0,56 95% KI: (0,36; 0,87); $p=0,011$)).

Für den Nebenwirkungsendpunkt „Pneumonien“ stand einer Pneumonierate von 3,8% unter UMEC/VI eine Rate von 6,8% unter FF/UMEC/VI gegenüber (RR: 1,78; 95% KI: (1,13;

2,82); $p=0,013$). Zur Einordnung der beobachteten absoluten Pneumoniehäufigkeit ist die hohe Morbidität der zugrundeliegenden Studienpopulation in der Studie CTT116855 (IMPACT) zu berücksichtigen, die sich auch im Auftreten von Pneumonien im LABA/LAMA-Vergleichsarm widerspiegelt. Dabei entspricht der beobachtete Behandlungsunterschied dem bekannten Sicherheitsprofil respektive Nutzen-Risiko-Profil inhalativer Kortikosteroide bei symptomatischen COPD-Patienten mit erhöhtem Morbiditätsaufreten. Das Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) der European Medicines Agency (EMA) schlussfolgerte, dass bei COPD Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden behandelt waren, zwar ein erhöhtes Pneumonierisiko auftrat – für dieses jedoch keine nachweisbaren Unterschiede zwischen den verschiedenen Kortikosteroiden belegt werden konnte.

Für eine Gesamtnutzenabwägung sollte neben dem beobachteten Pneumonieeffekt vor allem der vorliegende positive Exazerbationseffekt beachtet werden. Der Reduktion des Risikos von Exazerbationen, insbesondere bei COPD-Patienten mit hohem Schweregrad kommt eine besondere Bedeutung zu, da Exazerbationen in der Regel mit einer dauerhaften Zunahme der Morbidität einhergehen. In der Studie CTT116855 (IMPACT) stehen den Pneumonieraten von 6,8% bzw. 3,8% (FF/UMEC/VI bzw. UMEC/VI) folgende Raten für moderate oder schwere Exazerbationen gegenüber: 40% bzw. 45%.

In der Studie 200812 wurde die Nichtunterlegenheit der fixen Dreifachkombination FF/UMEC/VI gegenüber der offenen Dreifachkombination FF/VI + UMEC bestätigt, es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in patientenrelevanten Endpunkten.

Die Robustheit und Konsistenz der gezeigten Ergebnisse wird durch die Studienergebnisse der IMPACT- und der 200812-Studie bestätigt. Für diese Studienauswertungen wurden die Daten aller mit FF/UMEC/VI behandelten Patienten - unabhängig von der Vortherapie - herangezogen und mit allen Patienten verglichen, die entweder zu LAMA/LABA (UMEC/VI) in der Studie CTT116855 (IMPACT) oder zu einer offenen Dreifachkombination (FF/VI + UMEC) in der Studie 200812 randomisiert wurden. Hier zeigte sich, dass die beobachteten Effekte vergleichbar zu den Effekten in der hier betrachteten Subpopulation (ICS+LABA vorbehandelte Patienten) waren. Der positive Mortalitätseffekt ist in der Gesamtpopulation der Studie CTT116855 (IMPACT) ebenso vorhanden wie die positiven Effekte auf Exazerbationen, Lebensqualität (SGRQ), und Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse. Darüber hinaus zeigt sich in der Gesamtpopulation zusätzlich noch ein signifikanter Effekt auf den Endpunkt CAT Responder. Der negative Effekt bezüglich Pneumonien wird ebenfalls in der Gesamtpopulation der Studie CTT116855 (IMPACT) beobachtet. Für die Studie 200812 konnten auch für die Gesamtpopulation keine Behandlungsunterschiede in patientenrelevanten Endpunkten festgestellt werden.

Die Konsistenz der Ergebnisse konnte ebenso im Vergleich mit den Ergebnissen aus der pivotalen FULFIL-Studie und dem ICS/LABA-Arm der IMPACT-Studie gezeigt werden. Da die ZVT-Vorgaben für den Vergleichsarm der FULFIL-Studie nach der letzten Änderung der ZVT nicht mehr erfüllt waren, konnte die komplette Studie allerdings – wie erwähnt – zur Ableitung des Zusatznutzens nicht mehr herangezogen werden. Diese Studie verglich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

FF/UMEC/VI mit einem ICS/LABA (BUD/FOR). Auch hier wurden statistisch signifikante Vorteile für FF/UMEC/VI in patientenrelevanten Endpunkten wie Exazerbationen, SGRQ, E-RS, TDI, CAT gezeigt. In der IMPACT-Studie erfüllte der ICS/LABA-Arm (FF/VI) ebenso nicht mehr die Vorgaben der ZVT und wurde daher nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Auch in diesem Vergleich wurden statistisch signifikante Vorteile für FF/UMEC/VI in patientenrelevanten Endpunkten wie Exazerbationen, SGRQ, CAT, TDI gezeigt.

Darüber hinaus wurde FF/UMEC/VI mit einer anderen fixen ICS/LABA/LAMA-Dreifachkombination (BDP/FF/GB - Trimbrow®) verglichen. Dazu wurde in Ermangelung einer direkten Vergleichsstudie ein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt. Ein statistisch signifikanter Unterschied zeigte sich zwischen FF/UMEC/VI und BDP/FF/GB für den Endpunkt TDI Responder nach einem Beobachtungszeitraum von 52 Wochen, wenn das Relative Risiko herangezogen wurde. Bei Odds Ratio und adjustierter Risikodifferenz zeigten sich hingegen keine statistisch signifikanten Unterschiede. Für die weiteren Endpunkte: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich), moderate oder schwere COPD Exazerbationen (Jahresrate), TDI, SGRQ, SGRQ Responder, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse, Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse, FEV₁ (Talspiegel) und FEV₁ Responder lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Instabile COPD mit vorheriger Erhaltungstherapie aus ICS+LABA und ggf. X*	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. * X: alle weiteren zugelassenen Therapieoptionen		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassend zeigt sich folgendes Bild:

In der 24-wöchigen 200812-Studie wurde die Nichtunterlegenheit der fixen Dreifachkombination FF/UMEC/VI gegenüber der offenen Dreifachkombination FF/VI + UMEC in allen patientenrelevanten Endpunkten bestätigt.

In der 52-wöchigen Überlegenheitsstudie CTT116855 (IMPACT) konnte in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Lebensqualität ein signifikanter Vorteil von FF/UMEC/VI gegenüber der vom G-BA vorgegebenen ZVT („eine patientenindividuelle Therapieoptimierung nach Maßgabe des Arztes – unter Berücksichtigung der Vortherapie - mit LABA und LAMA und ggf. ICS.“) gezeigt werden. Den beobachteten positiven Effekten in der Kategorie Nebenwirkungen („Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen mit bzw. ohne Exazerbationen“) steht ein negativer Effekt bezüglich der Pneumonierate gegenüber. Dieser Pneumonie-Effekt entspricht dem Sicherheitsprofil inhalativer Kortikosteroide bei symptomatischen COPD-Patienten.

Aufgrund des beobachteten Mortalitätsvorteils und des positiven Effektes auf die Lebensqualität, der Konsistenz der gezeigten Ergebnisse zugunsten von FF/UMEC/VI sowie der Robustheit im Vergleich zur Studien-Gesamtpopulation mit über 10.000 Patienten leitet GSK daraus insgesamt einen **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für FF/UMEC/VI ab.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Entsprechend dem Anwendungsgebiet ist die Fixkombination der langwirksamen Bronchodilatoren Umeclidinium und Vilanterol mit Fluticasonfuroat angezeigt für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die mit einer Kombination aus einem inhalativen Kortikosteroid und einem langwirksamen Beta-2-Agonisten nicht ausreichend eingestellt sind.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Jüngste Studienergebnisse zeigen, dass das Hinzufügen von LAMA zu einer ICS/LABA-Therapie sowohl die Lungenfunktion der Patienten als auch die patientenbezogenen Therapieergebnisse signifikant verbessert. Entsprechende Effekte konnten besonders deutlich für Patienten mit zunehmender Exazerbationsfrequenz gezeigt werden. Für diese symptomatischen Patienten mit moderater bis schwerer COPD und einem Risiko für Exazerbationen trotz vorhandener Erhaltungstherapie konnte die jährliche Rate moderater und schwerer Exazerbationen im Vergleich zu dualen Therapieansätzen signifikant gesenkt werden. Darüber hinaus begründet sich ein therapeutischer Bedarf für den Einsatz einer inhalativen Dreifachtherapie aus langwirksamen Bronchodilatoren, Umeclidinium und Vilanterol mit Fluticasonfuroat auch durch den hier erstmals gezeigten, statistisch signifikanten Unterschied gegenüber dualen Therapieansätzen hinsichtlich eines Überlebensvorteils für die Patienten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Über diesen medikamentösen Effekt hinaus spielt im Alltag für die Patienten bei oral verabreichten Inhalativa der eingesetzte Inhalator eine wichtige Rolle, ebenso wie die Frage, ob eine einmal tägliche Inhalation ausreicht oder ob mehrfach täglich inhaliert werden muss. Deutliche Unterschiede zwischen den einzelnen Inhalatoren sind belegt. FF/UMEC/VI erfordert nur eine einmal tägliche Inhalation mit Hilfe des Ellipta Inhalators, der sich durch eine sehr einfache und intuitive Bedienung auszeichnet - hierdurch wird dem Patienten mit COPD die erforderliche inhalative Dauertherapie erleichtert.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Instabile COPD mit vorheriger Erhaltungstherapie aus ICS+LABA und ggf. X*	Mittelwert: 783.936 [untere Grenze: 414.128 – obere Grenze: 1.256.578]
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. * X: alle weiteren zugelassenen Therapieoptionen		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Instabile COPD mit vorheriger Erhaltungstherapie aus ICS+LABA und ggf. X*	erwachsene Patienten mit moderater bis schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die mit einer Kombination aus einem inhalativen Kortikosteroid und einem langwirksamen Beta-2-Agonisten nicht ausreichend eingestellt sind (ohne vorherige Dreifachtherapie aus ICS+LABA+LAMA)	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	149.010 [50.231- 279.958]
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. * X: alle weiteren zugelassenen Therapieoptionen				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Instabile COPD mit vorheriger Erhaltungstherapie aus ICS+LABA und ggf. X*	1009,47 €	791.358.567 € [untere Grenze: 418.049.102 – obere Grenze 1.268.475.699]
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. * X: alle weiteren zugelassenen Therapieoptionen			

Geben Sie in Tabelle 1-12 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-11.

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
791.358.567 [untere Grenze: 418.049.102 – obere Grenze 1.268.475.699]

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Instabile COPD mit vorheriger Erhaltungstherapie aus ICS+LABA	erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die mit einer Kombination aus einem inhalativen Kortikosteroid und einem langwirksamen Beta-2-Agonisten nicht ausreichend eingestellt sind (ohne vorherige Dreifachtherapie aus ICS+LABA+LAMA)	1009,47 €	150.420.876 € [untere Grenze 50.706.604 – obere Grenze 282.608.736]

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
150.420.876 [untere Grenze 50.706.604 – obere Grenze 282.608.736]

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro	
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung					
A	COPD	Inhalative Kortikosteroide				
		Beclometason z.B. Beclometason-ratiopharm Dosieraerosol 100mcg PZN: 01660247	Instabile COPD mit vorheriger Erhaltungstherapie aus ICS+LABA	128,15€ - 192,23€	19.095.855,02€ - 28.643.782,52€	
		Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)				
		Formoterol z.B. Formoterol-ratiopharm 12mcg PZN: 06718690	Instabile COPD mit vorheriger Erhaltungstherapie aus ICS+LABA	295,08€	43.970.201,93€	
		Indacaterol z.B. Onbrez Breezhaler 150mcg PZN: 05742516	Instabile COPD mit vorheriger Erhaltungstherapie aus ICS+LABA	223,42€	33.291.896,98€	
		Salmeterol z.B. Serevent 25mcg	Instabile COPD mit vorheriger Erhaltungstherapie aus ICS+LABA	431,61€	64.314.578,63€	
		Olodaterol z.B. Striverdi Respimat 2,5mcg PZN: 10177018	Instabile COPD mit vorheriger Erhaltungstherapie aus ICS+LABA	670,71€	49.493.671,50€	
		Langwirksame Muskarinrezeptor-Antagonisten (LAMA)				
		Aclidiniumbromid z.B. Eklira Genuair 322mcg PZN: 02290568	Instabile COPD mit vorheriger Erhaltungstherapie aus ICS+LABA	498,63€	72.959.352,38€	
		Tiotropiumbromid z.B. Spiriva Respimat 2,5mcg PZN: 04913625	Instabile COPD mit vorheriger Erhaltungstherapie aus ICS+LABA	670,71€	99.942.165,97€	
		Umeclidinium z.B. Incruse 55mcg PZN: 10389364	Instabile COPD mit vorheriger Erhaltungstherapie aus ICS+LABA	447,00€	66.607.966,70€	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

		Glycopyrronium-bromid z.B. Seebri Breezhaler 44mcg PZN: 09632894	Instabile COPD mit vorheriger Erhaltungstherapie aus ICS+LABA	634,57€	94.557.689,62€
Fixkombinationen aus LAMA und LABA					
		Indacaterol/ Glycopyrronium z.B. Ultibro Breezhaler 85mcg/43mcg PZN: 04857714	Instabile COPD mit vorheriger Erhaltungstherapie aus ICS+LABA	900,25€	134.146.583,63€
		Umeclidinium/ Vilanterol z.B. Anoro 55mcg/22mcg PZN: 10045156	Instabile COPD mit vorheriger Erhaltungstherapie aus ICS+LABA	589,35€	87.819.540,20€
		Acclidiniumbromid/ Formoterol z.B. Brimica Genuair 340mcg/12 mcg PZN: 10744724	Instabile COPD mit vorheriger Erhaltungstherapie aus ICS+LABA	778,46€	115.998.904,08€
		Tiotropium/ Olodaterol z.B. Spiolto Respimat 2,5mcg/2,5 mcg PZN: 11024452	Instabile COPD mit vorheriger Erhaltungstherapie aus ICS+LABA	778,46€	115.998.904,08€
Fixkombinationen aus ICS und LABA					
		Budesonid/ Formoterol z.B. Symbicort 160mcg/4,5mcg PZN: 04968193	Instabile COPD mit vorheriger Erhaltungstherapie aus ICS+LABA	813,46€	121.214.171,30€
		Fluticason/ Salmeterol z.B. Rolenium 50mcg/500mcg PZN: 09780057	Instabile COPD mit vorheriger Erhaltungstherapie aus ICS+LABA	545,76€	81.323.118,12€
		Fluticason/ Vilanterol z.B. Relvar Ellipta 92mcg/22mcg PZN: 02359981	Instabile COPD mit vorheriger Erhaltungstherapie aus ICS+LABA	434,63€	64.764.795,78€
		Beclometason/ Formoterol z.B. Foster Nexthaler 100mcg/6mcg PZN: 09469106	Instabile COPD mit vorheriger Erhaltungstherapie aus ICS+LABA	647,69€	96.512.659,43€
Fixkombinationen aus ICS und LABA und LAMA					

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

		Beclometason/ Formoterol/ Glycopyrronium z.B. Trimbow 87mcg/5mcg/9mcg PZN: 12777395	Instabile COPD mit vorheriger Erhaltungstherapie aus ICS+LABA	1022,73€	152.396.997,30€
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die folgenden Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung sind der Fachinformation und Gebrauchsinformation von Trelegy Ellipta (Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol) entnommen.

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

Es ergeben sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation keine besonderen Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen sowie des weiteren medizinischen Personals oder der Infrastruktur.

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

Es sind allerdings die Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen zu akuten Atemwegsbeschwerden zu beachten: Entsprechend den Angaben in Fach- und Gebrauchsinformation darf Trelegy Ellipta nicht zur Akutbehandlung angewendet werden.

Trelegy Ellipta stellt eine Dauertherapie dar. Dosierung und Art der Anwendung sind in der Fachinformation beschrieben: Die empfohlene Dosis und Höchstdosis ist eine Inhalation von Trelegy Ellipta (Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol 92/55/22 Mikrogramm) einmal täglich, jeweils zur gleichen Tageszeit. Falls eine Dosis ausgelassen wurde, ist die nächste Dosis am nächsten Tag zur üblichen Zeit anzuwenden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Einschränkung der Leberfunktion sollte die Anwendung von Trelegy Ellipta mit Vorsicht erfolgen.

Trelegy Ellipta ist ausschließlich zur Inhalation bestimmt. Hinweise hierzu finden sich in der Fachinformation.

Hinweise zu Gegenanzeigen, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, Nebenwirkungen, Verhalten bei Überdosierung, Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung und Beseitigung sowie sonstige Hinweise zur Handhabung sind in der Fachinformation beschrieben.

Gegenwärtig sind keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die über die in der Fach- und Gebrauchsinformation von Trelegy Ellipta benannten hinausgehen, bekannt.

Für Trelegy Ellipta existiert kein Anhang IV des EPAR. Im Anhang II „D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS“ der Produktinformation des zu bewertenden Arzneimittels werden Standard-Angaben zur Einreichung des Risikomanagement-Plans (RMP) und PSURs gemacht. Weiterhin ist dort beschrieben, dass Trelegy Ellipta der Verschreibungspflicht unterliegt.

Die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung (siehe Abschnitt VI.1.4 *Summary Table of risk minimisation measures* des EU-Risk-Management-Plans) umfassen die Aufnahme von Informationen in verschiedene Abschnitte in den Produktinformationstexten, um Ärzte, medizinisches Fachpersonal und Patienten adäquat zu informieren.