

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol (Trelegy Ellipta)

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Modul 3 A

COPD

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

Stand: 26.02.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	33
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	33
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	36
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	36
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	41
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	44
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	48
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	54
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	56
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	57
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	63
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	63
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	74
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	80
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	87
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	96
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	102
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	104
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	104
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	108
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	108
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	120
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	121
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	121
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	123
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	123
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	124

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Anteil der Populationen der pivotalen Studien FULFIL und IMPACT, der den G-BA-Anforderungen für die Nutzenbewertung entspricht, je ZVT-Festlegung	16
Tabelle 3-2: Übersicht über die Verwendung von COPD-Begleitsubstanzen in der CTT116855 (IMPACT)-Studie	23
Tabelle 3-3: Dosierung und Dauer der ICS/LABA-Kombinationen als COPD-Begleitsubstanz in der CTT116855 (IMPACT)-Studie	24
Tabelle 3-4: Aufschlüsselung der Antiinfektiva als Begleitsubstanz in der CTT116855 (IMPACT)-Studie.....	25
Tabelle 3-5: Dosierung und Dauer der systemischen Kortikosteroide als Begleitsubstanz in der CTT116855 (IMPACT)-Studie.....	26
Tabelle 3-6: Dosierung und Dauer der Kortikosteroide (Depot) als Begleitsubstanz in der CTT116855 (IMPACT)-Studie	27
Tabelle 3-7: Dosierung und Dauer der Kortikosteroide (andere) als Begleitsubstanz in der CTT116855 (IMPACT)-Studie	28
Tabelle 3-8: Dosierung und Dauer von Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten als Begleitsubstanz in der CTT116855 (IMPACT)-Studie	28
Tabelle 3-9: Dosierung und Dauer weiterer LAMA als Begleitsubstanz in der CTT116855 (IMPACT)-Studie.....	28
Tabelle 3-10: Dosierung und Dauer der Mukolytika als Begleitsubstanz in der CTT116855 (IMPACT)-Studie	28
Tabelle 3-11: Aufschlüsselung der sonstigen Substanzen als Begleitsubstanz in der CTT116855 (IMPACT)-Studie	29
Tabelle 3-12: Aufschlüsselung der Sauerstofftherapien in der CTT116855 (IMPACT)-Studie.....	30
Tabelle 3-13: Dosierung und Dauer der SABA/SAMA als Begleitsubstanz in der CTT116855 (IMPACT)-Studie	31
Tabelle 3-14: Dosierung und Dauer der Xanthine als Begleitsubstanz in der CTT116855 (IMPACT)-Studie.....	32
Tabelle 3-15: Dosierung und Dauer der PDE-4-Inhibitoren als Begleitsubstanz in der CTT116855 (IMPACT)-Studie	32
Tabelle 3-16: Prävalenz nach GOLD-Schweregradeinteilung bei Probanden im Alter ≥ 40 Jahre nach Geldmacher et al. (³² Geldmacher, et al., 2008).....	46
Tabelle 3-17: Prävalenz nach Alter und Geschlecht bei Probanden im Alter ≥ 40 Jahre nach Geldmacher et al. 2008 (³² Geldmacher, et al., 2008)	46
Tabelle 3-18: Geschätzte Änderung der Anzahl der COPD-Patienten in Deutschland in den Jahren 2019 bis 2023	47
Tabelle 3-19: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	48

Tabelle 3-20: Gegenüberstellung der Populationen der nationalen COSYCONET COPD-Kohorte und des DACCORD COPD-Registers	50
Tabelle 3-21: Herleitung der geschätzten Anzahl der COPD-Patienten in der Zielpopulation	52
Tabelle 3-22: Herleitung der geschätzten Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	54
Tabelle 3-23: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	55
Tabelle 3-24: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	64
Tabelle 3-25: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	71
Tabelle 3-26: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	75
Tabelle 3-27: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	81
Tabelle 3-28: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	88
Tabelle 3-29: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	92
Tabelle 3-30: 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)	93
Tabelle 3-31: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	98
Tabelle 3-32: Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen	118
Tabelle 3-33: Zusammenfassung - Maßnahmen zur Risikominimierung	122

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Schweregradeinteilung der COPD nach Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (¹ GOLD, 2018).	40

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACO	Asthma-COPD-overlap
ATC-Index	Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation mit Tagesdosen
AUC	Area Under the Curve
BID	Zweimal tägliche Einnahme
BMI	Body Mass Index
BOLD-Studie	Burden of Obstructive Lung Disease Studie
BUD	Budesonid
BUD+ARFORM	Budesonid+Arformoterol
BUD+SAL	Budesonid+Salmeterol
CAT	COPD Assessment Test
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use (Ausschuss für Humanarzneimittel)
C _{max}	Maximum Concentration
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CSC	Zentrale seröse Chorioretinopathie
DDD	Defined Daily Dose
DMP	Disease Management Programm
DRG	Diagnosis-Related Groups
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FEV ₁	forced expiratory volume in one second (Einsekundenkapazität)
FF	Fluticasonfuroat
FF/UMEC/VI	Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol
FI	Fachinformation
FLU/SAL	Fluticasonpropionat/Salmeterol
FOR	Formoterol
FVC	Forced Vital Capacity

G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOLD	Global Initiative for Obstructive Lung Disease
GSK	GlaxoSmithKline
ICS	Inhalative Kortikosteroide
IMS	Intercontinental Marketing Services
ITT	Intention to treat
IU	International Unit
LABA	long-acting beta-2-agonist (Langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum)
LAMA	long-acting muscarinic antagonist (Langwirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist)
mcg	Mikrogramm
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
mg	Milligramm
mMRC	Modified Medical Research Council
MOM/FOR	Mometason/Formoterol
n	Number / Anzahl
N	Total Number / Gesamtanzahl
NUB	Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
NYHA	New York Heart Association
OTC-Medikament	Rezeptfreies Medikament
PDE-4-Inhibitor	Phosphodiesterase-4-Inhibitor
P gp	P Glycoprotein
PSUR	Periodic Safety Update Reports
PZN	Pharmazentralnummer
QD	quaque die (einmal tägliche Einnahme)
QID	Viermal tägliche Einnahme
RMP	Risk Management Plan (Risikomanagement-Plan)
SABA	Kurzwirksamer Beta-2-Agonist
SAMA	Kurzwirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)

SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of Product Characteristics
TID	Dreimal tägliche Einnahme
UMEC	Umeclidinium
USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
VI	Vilanterol
VK	Vitalkapazität
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
WIdO	Wissenschaftliches Institut der Ortskrankenkassen
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie 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.“

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zur Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) wurde am 23.07.2015 eine erste Beratungsanfrage an den G-BA gestellt (Vorgangsnummer: 2015-B-097), das entsprechende **Beratungsgespräch** hat am **07.10.2015** stattgefunden. In der Niederschrift zum Beratungsgespräch wurde eine ZVT festgelegt (¹G-BA, 2015).

In der Folgezeit wurden GSK basierend auf dem damals vorliegenden Anwendungsgebiet zwei Änderungen der ZVT durch den G-BA mitgeteilt (28.10.2016, 01.03.2017) sowie eine weitere Änderung (10.10.2017) in Folge einer Anpassung des Anwendungsgebietes des zu bewertenden Arzneimittels.

Ursprüngliche Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Auf Grundlage der **Beratungsanforderung 2015-B-097** (²GSK, 2015) wurde in der finalen Niederschrift vom **13.11.2015** des ersten Beratungsgesprächs am 07.10.2015 vom G-BA für das geplante Anwendungsgebiet

„Umeclidiniumbromid/Vilanterol/Fluticasonfuroat ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt“

folgende ZVT festgelegt:

„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 Exazerbation, die zur Hospitalisierung führt; und einem CAT-Wert ≥ 10 oder mMRC-Grad ≥ 2 :

langwirksame Beta-2-Sympathomimetika und/oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropium) und inhalative Kortikosteroide.“ (¹G-BA, 2015)

Der G-BA führte hierzu erläuternd aus: „Die Patientenkategorien der Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD, zuletzt geändert: 2015) sind zu berücksichtigen. Es wird davon ausgegangen, dass das Anwendungsgebiet von Umeclidinium/Vilanterol/Fluticason in der Patientengruppe D abgebildet ist.“ und dass zur Bestimmung der ZVT „der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnis durch eine Leitlinienrecherche und eine Evidenzrecherche abgebildet wurde“.

Demzufolge „stehen für die Behandlung der COPD langwirksame Bronchodilatoren mit guter Evidenzlage zur Verfügung. Aus der Wirkstoffklasse der langwirksamen Anticholinergika wird Tiotropiumbromid als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt. [...] Inhalative Kortikosteroide werden gemäß Leitlinien erst bei symptomatischer COPD -Patienten ab Patientengruppe C gemäß GOLD-Leitlinie empfohlen. Demnach ist der Einsatz dieser Arzneimittel für diese Patientengruppe Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.“

Konkretisierend erklärte der G-BA, welche Kombinationsmöglichkeiten der genannten Wirkstoffklassen der ZVT entsprechen, und „dass gemäß der GOLD-Leitlinie für Patienten der Patientengruppe D

- eine Kombinationstherapie aus langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika und Tiotropium und inhalativen Kortikosteroiden
- oder eine Kombination aus Tiotropium und inhalativen Kortikosteroiden
- oder alternativ eine Kombination aus langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika und inhalativen Kortikosteroiden

als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wurden.“

Dies gelte auch für die von GSK zusätzlich dezidiert beschriebene Patientengruppe mit einem FEV_1 -Wert $< 50\%$ Soll und < 2 moderaten/schweren Exazerbationen sowie Patienten mit einem FEV_1 -Wert von $50-80\%$ Soll und ≥ 2 moderaten/schweren Exazerbationen bzw. ≥ 1 schweren Exazerbation, da diese „basierend auf ihren CAT-Wert bzw. mMRC-Grad den Patientengruppen C und D, gemäß GOLD-Leitlinie zuzuordnen sind“.

Diese Orientierung der ZVT am, zum damaligen Zeitpunkt, aktuellen GOLD Strategiepapier 2015 (³GOLD, 2015) war nachvollziehbar, dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechend.

Das Ergebnis der G-BA Beratung im Oktober 2015 hat GSK darin bestärkt, mit dem Phase-III-Programm ein umfangreiches und **auch für die deutsche Nutzenbewertung passgenaues**

Evidenzpaket aufgesetzt zu haben, das sowohl wissenschaftlichen Standards als auch den Anforderungen des G-BA entspricht. Basierend auf dieser G-BA Beratung sah GSK keine Notwendigkeit, weitere Maßnahmen zu ergreifen.

Erste Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Mit Schreiben vom **28.10.2016**, hat der G-BA GSK darüber informiert, „dass der Unterausschuss Arzneimittel des G-BA in seiner Sitzung am 25.10.2016 die ZVT infolge einer Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse geändert und wie folgt bestimmt hat:

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) ist:

- a) ab einem mittleren Schweregrad ($50\% \leq FEV_1 < 80\%$ Soll)
 - langwirksame inhalative Beta-2- Sympathomimetika oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropiumbromid) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen
- b) bei darüberhinausgehenden Schweregraden ($30\% \leq FEV_1 < 50\%$ Soll bzw. $FEV_1 < 30\%$ Soll od. respiratorische Insuffizienz) mit ≥ 2 Exazerbationen* pro Jahr:
 - zusätzlich inhalative Kortikosteroide

*oder ≥ 1 Exazerbation, die zur Hospitalisierung führt“

(⁴G-BA, 2016).

Darüber hinaus nimmt der G-BA an, dass „...das Anwendungsgebiet von der Wirkstoffkombination FF/UMEC/VI nur Patienten der Patientenpopulation b umfasst“ und konkretisiert weiter, dass „Patienten mit mittlerem COPD-Schweregrad ($50\% \leq FEV_1 < 80\%$ Soll) und ≥ 2 Exazerbationen bzw. ≥ 1 Exazerbation, die zur Hospitalisierung führt, sowie Patienten mit darüberhinausgehenden Schweregraden mit < 2 Exazerbationen pro Jahr der Patientengruppe a zuzuordnen.“ sind.

Diese ZVT war in vergangenen Verfahren, beispielsweise für die frühe Nutzenbewertung für Anoro (Umeclidinium/Vilanterol) in 2014, festgelegt worden und orientierte sich an der bereits seit 5 Jahren abgelaufenen Nationalen Versorgungsleitlinie, welche auf dem Stand 2006 basierte (⁵G-BA, 2012;⁶BÄK, et al., 2012).

Das ursprünglich zur Bestimmung der ZVT herangezogene GOLD Strategiepapier (³GOLD, 2015) hat sich im Zeitraum zwischen der Beratung am 07.10.2015 und der Bekanntgabe der Änderung der ZVT am 28.10.2016 nicht geändert. Die Aktualisierung des GOLD Strategiepapieres für das Jahr 2017 wurde erst kurz nach Erhalt des Schreibens am 16.11.2016 veröffentlicht (⁷GOLD, 2017).

Aufgrund dieser ersten, für GSK überraschenden Änderung der ZVT hat GSK mit Schreiben vom 15.12.2016 eine weitere Beratung zur Bestimmung der ZVT für die Wirkstoffkombination Umeclidiniumbromid/Vilanterol/Fluticasonfuroat mit dem geplanten Anwendungsgebiet:

"Umeclidiniumbromid/ Vilanterol/ Fluticasonfuroat ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt."

beantragt (**Beratungsanforderung 2016-B-187**: (⁸GSK, 2016).

In dieser erneuten Beratungsanfrage hat GSK ausführlich dargelegt, dass die geänderte ZVT sich nun anscheinend, an der auch in der Version 1.9, bereits seit mehreren Jahren abgelaufenen nationalen Versorgungsleitlinie COPD orientiert. Der G-BA informierte im Schreiben vom 01.03.2017 GSK über eine

Zweite Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und stellte fest, „dass der Unterausschuss Arzneimittel des G-BA in seiner Sitzung am 21.02.2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie infolge einer Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse geändert und wie folgt bestimmt hat:

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) ist:

- a) für Patienten, die eine initiale Behandlung als bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung ihrer COPD benötigen:
 - LAMA (Tiotropium) oder LABA
- b) für Patienten, die trotz ihrer bestehenden Behandlung weiterhin Symptome (einschließlich Exazerbationen) aufweisen:
 - patientenindividuelle Therapieoptimierung nach Maßgabe des Arztes - unter Berücksichtigung der Vortherapie - mit LABA und/oder LAMA und ggf. ICS
- c) für Patienten, die unter ihrer bestehenden Behandlung keine Therapieumstellung benötigen:
 - Fortführung der bisherigen Therapie.“

(⁹G-BA, 2017).

Des Weiteren wies der G-BA u.a. darauf hin, dass

- der G-BA davon ausgeht, „dass die Patienten mit COPD, für die Wirkstoffkombination Umeclidinium/Vilanterol/Fluticason infrage kommen, mit der vorangegangenen Therapie nicht ausreichend therapiert werden konnten und weiterhin Symptome (einschließlich Exazerbationen) aufweisen. Diese Patienten sind daher der Patientenpopulation b) zuzuordnen.“
- die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie einer COPD, wenn noch die Option einer Therapieoptimierung besteht, nicht einer ZVT entspricht.
- „Roflumilast ggf. bei Patienten, die im Rahmen einer Therapieoptimierung (entsprechend Patientengruppe b)) weitere Symptome aufweisen (z. B. häufige Exazerbationen), erwogen werden kann“

(⁹G-BA, 2017).

Auf welchen Änderung des „allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse“ sich die erneute Neubewertung der ZVT sich der G-BA bezieht, bleibt offen.

Der G-BA benennt mit „LABA und/oder LAMA und ggf. ICS“ mehrere alternative Kombinationen als gleichermaßen zweckmäßig. Für die Kombination ICS/LABA steht GSK aus den pivotalen Studien die breiteste Evidenz zur Verfügung und diese wird deshalb von GSK präferiert.

Finale Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Das, dem G-BA zur Bestimmung der ZVT, vorgelegte geplante Anwendungsgebiet:

- *„Umeclidiniumbromid/Vilanterol/Fluticasonfuroat ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt“*

wurde letztendlich für GSK unerwartet im Zulassungsverfahren von der EMA wie folgt geändert:

- *„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 und Prävention von Exazerbationen siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).“*

Als Reaktion auf die Veröffentlichung des Anwendungsgebietes mit der Positive Opinion des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) am 14.09.2017 im Rahmen des Zulassungsverfahrens änderte der G-BA mit **Schreiben vom 10.10.2017** erneut die ZVT.

„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, ist:

- 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.“

zusammen mit den folgenden Hinweisen:

- „Die Zulassungen der Arzneimittel sind zu beachten.
- Es wird davon ausgegangen, dass die Patienten, für die die Wirkstoffkombination Umeclidinium/Vilanterol/Fluticason infrage kommt, mit der vorangegangenen Therapie ihrer COPD nicht ausreichend therapiert werden konnten und weiterhin Symptome (einschließlich Exazerbationen) aufweisen.
- Roflumilast kann ggf. bei Patienten, die im Rahmen einer Therapieoptimierung weitere Symptome aufweisen (z. B. häufige Exazerbationen), erwogen werden.
- Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie einer COPD, wenn noch die Option einer Therapieoptimierung besteht, entspricht nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie.
- Eine Therapieeskalation mit Tiotropium ist im Vergleich zu den weiteren langwirksamen Anticholinergika als zu präferierende Therapieoption anzusehen.
- Um die Interpretierbarkeit der Ergebnisse zu erhöhen, wird empfohlen, die Hintergrundmedikation mit Dosierung und Dauer während der Studie zu dokumentieren und im Dossier darzustellen.
- Krankenhausaufnahme wegen COPD-bedingten Exazerbationen: im Hinblick auf die Hospitalisierung sollte für den deutschen Versorgungskontext eine separate Auswertung erfolgen.“

(¹⁰G-BA, 2017).

Fazit:

Für GSK war es von großer Wichtigkeit, dass das umfangreiche Phase-III-Studienprogramm (vor allem die pivotalen Studien FULFIL und IMPACT mit fast 12.000 Patienten) für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V geeignet ist. Deshalb hatte GSK um eine frühe Beratung im Jahr 2015 beim G-BA gebeten, bei der bestätigt wurde, dass die ZVT in dem Phase-III-Studienprogramm den Anforderungen des G-BA entspricht. Folglich bestand für GSK keine Notwendigkeit, Maßnahmen zur Änderung der Studiendesigns zu veranlassen.

Zum Zeitpunkt der Information über die erste Änderung der ZVT im Oktober 2016 gab es für eine Anpassung der FULFIL oder IMPACT Studie jedoch keine Möglichkeit mehr, da bei beiden Studien die Rekrutierung bereits abgeschlossen war. Auch die Möglichkeit, eine entsprechende neue Studie für Deutschland zu planen und durchzuführen, bestand zu diesem Zeitpunkt, d.h. circa 1 Jahr von Zulassung, nicht mehr. Dies gilt natürlich umso mehr für die letzte Änderung der ZVT, die maßgeblich für die Ableitung des Zusatznutzens ist, welche im Oktober 2017 erfolgte (¹⁰G-BA, 2017). Zu diesem Zeitpunkt waren alle ursprünglich für das Dossier vorgesehenen Phase-III-Studien bereits abgeschlossen. Die vorliegenden Studien CTT116853 (FULFIL), CTT116855 (IMPACT) und 200812 sind auf Grundlage des internationalen GOLD Strategiepapiers mit Stand 2013 (¹¹GOLD, 2013) sowie nach wissenschaftlicher Beratung durch die Zulassungsbehörden und die Ethikkommissionen geplant und aufgesetzt worden. Patienten zur Studienteilnahme wurden gemäß den Einschlusskriterien rekrutiert. Diese Patienten waren, bezogen auf das GOLD Strategiepapier mit Stand 2013, der Gruppe GOLD D zuzuordnen. Bezogen auf das aktuelle GOLD Strategiepapier mit Stand 2018 (¹²GOLD, 2018) sind diese Patienten zu 70% der Gruppe GOLD D und zu 30% der Gruppe GOLD B zuzuordnen.

Tabelle 3-1: Anteil der Populationen der pivotalen Studien FULFIL und IMPACT, der den G-BA-Anforderungen für die Nutzenbewertung entspricht, je ZVT-Festlegung

Zweckmäßige Vergleichstherapie	FULFIL (n=1.811)	IMPACT (n=10.355)
	FF/UMEC/VI: n=911 BUD/FOR: n=900	FF/UMEC/VI: n=4151 FF/VI: n=4134 UMEC/VI: n=2070
Wesentliche Einschlusskriterien	CAT \geq 10 und FEV1 <80% und \geq 2 moderate Exazerbationen oder \geq 1 schwere Exazerbationen in den letzten 12 Monaten oder FEV1 <50%	CAT \geq 10 und FEV1 zw. 50-80% und \geq 2 moderate Exazerbationen oder \geq 1 schwere Exazerbationen in den letzten 12 Monaten FEV1 <50% und \geq 1 moderaten/ schweren Exazerbationen in den letzten 12 Monaten
Erste Festlegung (13.11.2015)	100%	ca. 80%
1. Änderung (28.10.2016)	ca. 21% (Woche 24) ca. 20% (Woche 50)	ca. 28%
2. Änderung (01.03.2017)	ca. 54% (Woche 24) ca. 55% (Woche 50)	ca. 56%
3. Änderung (10.10.2017) *	0%	17%
* basierend auf der Änderung des Anwendungsgebietes		

Nach der letzten ZVT-Änderung, die durch eine Änderung des Anwendungsgebietes im Zulassungsverfahren bedingt war, kommen nur noch ca. 17% der IMPACT-Studienteilnehmer für die Nutzenbewertung in Frage kommen – es verbleiben damit 1796 Patienten dieser Studie.

GSK folgt der letzten Festlegung der ZVT des G-BA (s.o.) und würdigt im Folgenden die vorliegende Evidenzlage bezüglich der Umsetzung dieser ZVT.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den vorliegenden Studien

Die Basis für den Nachweis des Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels FF/UMEC/VI im Vergleich zur ZVT basiert auf den Studien CTT116855 (IMPACT) und 200812.

Zur Bewertung des Zusatznutzens wird für beide Studien, CTT116855 (IMPACT) und 200812, jeweils eine Subpopulation herangezogen, die innerhalb des Dossiers als „**ITT - ICS/LABA Population**“ bezeichnet wird und die sowohl die Kriterien hinsichtlich des zugelassenen Anwendungsgebietes, als auch hinsichtlich der ZVT, erfüllt. Die Population ITT - ICS/LABA 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.

Die Studie CTT116853 (FULFIL), welche das zu bewertende Arzneimittel FF/UMEC/VI gegenüber BUD/FOR (Symbicort), einer Kombination aus einem langwirksame Beta-2-Sympathomimetikum und einem inhalativen Kortikosteroid, vergleicht, entspricht gemäß den jüngsten G-BA-Einschätzungen nicht mehr der Vorgabe der ZVT im Kontrollarm.

Schließlich geht GSK davon aus, mit der Fokussierung auf Patienten die mit ICS/LABA-Vorthherapie nicht optimal behandelt waren, sowohl die im Anwendungsgebiet umfasste Patientenpopulationen darzustellen als auch den ZVT-Vorgaben des G-BA aus dem letzten Änderungsschreiben zu entsprechen.

Um die zur Ableitung des Zusatznutzens ausgewählte Evidenz der oben beschriebenen Studien-Subpopulation in den Gesamt-Kontext zu setzen, werden im Dossier darüber hinaus noch die Gesamt-Ergebnisse der beiden Studien CTT116855 (IMPACT) und 200812 ergänzend dargestellt.

IMPACT (n=10.355 (52 Wochen))

Bei der Studie CTT116855 (IMPACT) handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte klinische Studie mit 52-wöchiger Behandlungszeit. In dieser Studie wurden die Patienten zu einer der drei folgenden Behandlungsarme randomisiert: FF/UMEC/VI (100 mcg/62,5 mcg/25 mcg QD), UMEC/VI (62,5 mcg/25 mcg QD) und FF/VI (100 mcg/25 mcg QD).

Eingeschlossen wurden folgende Patienten mit COPD (für weitere Einschlusskriterien siehe Modul 4):

- Patienten mit einem CAT ≥ 10 und einem FEV₁ 50%-80% des Soll-Wertes und ≥ 2 moderaten Exazerbationen (oder ≥ 1 schweren Exazerbation mit Krankenhauseinweisung) innerhalb der letzten 12 Monate

oder

- Patienten mit einem CAT ≥ 10 und einem FEV₁ $< 50\%$ des Soll-Wertes und ≥ 1 moderaten oder schweren Exazerbation innerhalb der letzten 12 Monate

Im Rahmen dieses Dossiers werden nur die beiden relevanten Behandlungsarme (FF/UMEC/VI (100 mcg/62,5 mcg/25 mcg QD) und UMEC/VI (62,5 mcg/25 mcg QD)), als etablierte, kombinierte LAMA/LABA-Therapie (Anoro), der Studie CTT116855 (IMPACT) dargestellt. Sowohl im Verum- als auch im Kontrollarm wird dabei auf die Subpopulation, die vor Studieneinschluss mit ICS/LABA vorbehandelt war, fokussiert, die der Umsetzung der ZVT entspricht. Diese Selektion stellt zum einem sicher, dass die ausgewählten Patienten im Verumarm gemäß dem Anwendungsgebiet des zu bewertenden Arzneimittels behandelt wurden („... die mit einer Kombination aus einem inhalativen Kortikosteroid und einem langwirksamen Beta-2-Agonisten nicht ausreichend eingestellt sind“). Zum anderen wird durch diese Subpopulation im Kontrollarm gewährleistet, dass eine Therapieoptimierung (von ICS/LABA - vor der Randomisierung - auf LAMA/LABA - nach der Randomisierung) stattfand und somit die Vorgaben der ZVT umgesetzt sind.

Der weitere Kontrollarm FF/VI (100 mcg/25 mcg QD) dieser Studie stellt eine ICS/LABA-Therapie dar, der die ZVT von Oktober 2017 („mit LABA und LAMA und ggf. ICS“) nicht umsetzt und somit nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann.

200812 (n=1.055 (24 Wochen))

Bei der Studie 200812 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte klinische Studie mit 24-wöchiger Behandlungszeit. In der Studie 200812 erfolgte die Randomisierung zu einem von zwei Behandlungsarmen (FF/UMEC/VI (100 mcg/62,5 mcg/25 mcg), FF/VI (100 mcg/25 mcg) + UMEC (62,5 mcg).

Eingeschlossen wurden folgende Patienten mit COPD (für weitere Einschlusskriterien siehe Modul 4):

- Patienten mit einem CAT Score ≥ 10 zu Screening und einem Post-Bronchodilatator 50% $< FEV_1$ und ≥ 1 moderate oder schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening

oder

- Patienten mit einem CAT Score ≥ 10 zu Screening und Post-Bronchodilatator $50\% \leq FEV_1 < 80\%$ und ≥ 2 moderate Exazerbationen oder ≥ 1 schwere COPD Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening.

Der Vergleichsarm der Studie 200812 entspricht der ZVT, da dieser die geforderten Komponenten (LABA und LAMA und ggf. ICS) enthält. Die Darstellung der für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse erfolgt ebenfalls aus oben genannten Gründen für die relevante ITT-ICS/LABA -Subpopulation.

Neben der korrekten Umsetzung der ZVT hinsichtlich der randomisierten Wirkstoffklassen in den Studien CTT116855 (IMPACT) und 200812 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 auch im Rahmen einer randomisierten kontrollierten Studie ermöglichen und somit diese Vorgabe aus der ZVT Bestimmung als erfüllt anzusehen ist.

Die Randomisierung von ICS/LABA-vorbehandelten Patienten zu einer LAMA/LABA- bzw. ICS/LABA + LAMA-Kombination stellt eine Therapieoptimierung dar, da eine Veränderung einer unzureichenden Therapie (ICS/LABA) vorgenommen wurde, indem eine andere Wirkstoffklasse ausgewählt wurde. Die Vortherapie aus ICS/LABA kann deshalb als unzureichend angesehen werden, da die Patienten zu Beginn der Studie laut Einschlusskriterien noch Symptome (einschließlich Exazerbationen) aufweisen mussten. Nach Maßgabe des Arztes standen für alle randomisierten Patienten im weiteren Studienverlauf die gängigen patientenindividuellen Eskalationsstrategien/Medikationen zur Verfügung, bis hin zum Ausschluss aus der Studie aufgrund von Unwirksamkeit oder Nebenwirkungen. GSK ist der Auffassung, dass die im Studienprotokoll angeführten Substanzen oder nicht-medikamentösen Therapien, welche im Studienzeitraum erlaubt waren, eine patientenindividuelle Therapieoptimierung, nach Maßgabe des Arztes, ermöglichten, soweit dies im Rahmen einer randomisierten, kontrollierten klinischen Studie umsetzbar ist.

Folgende unterstützenden Therapien waren dem Arzt und Patienten im Rahmen einer individuellen Therapieoptimierung während des Studienverlaufs laut Studienprotokollen erlaubt:

- Zur Akutbehandlung von Bronchokonstriktionen wurden Patienten vom Studienzentrum mit Salbutamol versorgt.
- Zur sekretolytischen Therapie bei akuten und chronischen bronchopulmonalen Erkrankungen, die mit einer Störung von Schleimbildung und -transport einhergehen, konnte der Arzt auf Mukolytika wie z.B Acetylcysteinen zurückgreifen.
- Eine Langzeit-Sauerstofftherapie war ebenfalls möglich und kein Ausschlusskriterium für die Studie. Die Sauerstofftherapie konnte dem klinischen Bild des Patienten entsprechend, initiiert, angepasst oder abgesetzt werden.

- Jegliche COPD-Medikation, die zur Akutbehandlung (bis zu 14 Tagen) einer moderaten oder schweren COPD Exazerbation oder Pneumonie medizinisch nötig erscheint, war möglich.

Folgende Medikamente/Therapien zur Behandlung von Beeinträchtigungen der Atemwege, welche auch Einfluss auf das Empfinden des Patienten bezüglich seiner COPD-Symptome haben können, durften ebenfalls zur Therapieoptimierung herangezogen werden:

- Die zusätzliche Gabe von Medikamenten wie z.B. intranasale Steroide, Antihistaminika, etc. zur Behandlung von Rhinitis oder Antitussiva zur Hustenunterdrückung war ebenso möglich wie Impfungen (Influenza, Pneumonie, etc...) und auch allergische Immunotherapien.
- Behandlungen/Therapien zur Raucherentwöhnung bis hin zur CPAP-Beatmung bei Schlafapnoe standen dem Arzt patientenindividuell zur Verfügung.
- Antibiotikagabe zur Behandlung akuter Infektion bis zu 14 Tage war möglich.

Eine systemische Langzeitbehandlung mit Antibiotika stellt per se keine Therapieoptimierung der COPD dar (¹²GOLD, 2018). Zugleich war entsprechend der Studienprotokolle eine Gabe von bis zu 14 Tagen zur Behandlung von Infektionen, oder Exazerbationen oder Pneumonien erlaubt. Somit war gewährleistet, dass Patienten dem klinischen Bild entsprechend optimiert mit Antibiotika therapiert werden konnten.

Bezüglich der in den Studienprotokollen genannten ausgeschlossenen COPD-Medikationen müssen folgende Aspekte berücksichtigt werden:

Der in den Studienprotokollen geforderte Ausschluss von weiteren LABA und LAMA in der vorgestellten Umsetzung der ZVT im UMEC/VI (LAMA/LABA)-Vergleichsarm ist medizinisch begründet. Eine zusätzliche Gabe eines Vertreters einer der ausgeschlossenen Wirkstoffklassen ist nicht indiziert. Ein Austausch der in den Studien gewählten Kombination von UMEC/VI (LAMA/LABA) oder einer der Komponenten als Maßnahme einer denkbaren ärztlichen Therapieoptimierung entspricht folglich nicht einer Therapieoptimierung im Sinne der aktuellen ZVT. Eine Beschränkung der patientenindividuellen Therapieoptimierung durch Ausschluss weiterer LABA und LAMA ist demnach nicht gegeben.

Der in den Studienprotokollen genannte Ausschluss von inhalativen oder systemischen Kortikosteroiden betrifft nicht deren medizinisch notwendige, kurzzeitige (≤ 14 Tage) Anwendung im Rahmen einer COPD-Exazerbation oder bei Auftreten einer Pneumonie. Eine zusätzliche Anwendung in den Studienarmen in denen bereits ICS verwendet werden ist medizinisch nicht indiziert und somit schränkt der Ausschluss eine Therapieoptimierung nicht ein. Die Umstellung in den Studienarmen, in welchen ICS (Fluticasonfuroat) Bestandteil der Therapie ist, auf eine andere ICS/LABA Wirkstoffkombination, würde gemäß der Einschätzung des G-BA keine Therapieoptimierung darstellen, da dies einer „Fortführung einer unzureichenden Therapie“ gleichzusetzen ist (¹⁰G-BA, 2017). Auch stellt eine zusätzliche Gabe von ICS dem Wortlaut der ZVT entsprechend lediglich eine optionale Behandlungsmöglichkeit dar.

Zur Behandlung einer akuten Bronchokonstriktion (auch im Rahmen einer Exazerbation) standen dem Patienten/Arzt laut Studienprotokollen mit Salbutamol ein wirksamer SABA zur Verfügung. Ein Ausschluss weiterer Bronchodilatoren (SABA/SAMA) stellt keine relevante Beschränkung der „Therapieoptimierung nach Maßgabe des Arztes“ dar.

Entsprechend dem Hinweis des G-BA bezüglich der ZVT kann Roflumilast „ggf. bei Patienten, die im Rahmen einer Therapieoptimierung weitere Symptome aufweisen (z. B. häufige Exazerbationen), erwogen werden“. Gemäß der Fachinformation zu Roflumilast beschränkt sich diese Option auf Patienten mit schwerer COPD mit einem post-bronchodilatatorischen FEV₁ <50% vom Soll und chronischer Bronchitis sowie häufigen Exazerbationen in der Vergangenheit (¹³Takeda, 2017). Laut GOLD Strategiepapier wird eine Behandlung mit Roflumilast bei GOLD D Patienten empfohlen, die erst unter vorheriger ICS/LAMA/LABA Therapie einer weiteren Optimierung bedürfen (¹²GOLD, 2018). Die Beschränkung der Möglichkeit einer weiteren Therapieeskalation durch den Ausschluss von Roflumilast im Kontrollarm der 200812-Studie im ICS/LABA+LAMA Kontrollarm kann als minimal angesehen werden, da die COPD DMP-Richtlinie nur von der „Anwendung in begründeten Einzelfällen“ spricht (¹⁴G-BA, 2016).

Der Einsatz von Theophyllin ist mittlerweile nicht mehr empfohlen und beschränkt sich auf begründete Einzelfälle, was sich auch in den Einschätzungen des G-BA (¹⁴G-BA, 2016) und internationalen Leitlinien widerspiegelt (¹²GOLD, 2018). Ein Ausschluss von Theophyllin im Studienprotokoll ist demzufolge nicht als Einschränkung der Therapieoptimierung zu werten.

Für die ebenfalls ausgeschlossenen Substanzen Cromoglicinsäure, Nedocromil und Montelukast besteht in Deutschland keine Indikation zur Behandlung bei COPD, oder diese sind in Deutschland nicht erhältlich (Zafirlukast, Zileuton).

Entscheidet sich der behandelnde Arzt zusammen mit dem Patienten aufgrund der Schwere und/oder Häufigkeit von Exazerbationen für die Notwendigkeit des Beginns einer Lungenrehabilitation war eine Weiterführung der Studie nicht möglich.

In der Gesamtschau sieht GSK die Umsetzung der ZVT hinsichtlich einer patientenindividuellen Therapieoptimierung nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Vortherapie, soweit im Rahmen multinationaler, randomisierter kontrollierter klinischer Studien möglich, als erfüllt an. Die Protokolle der im Dossier gezeigten Studien lassen ein Spektrum an erlaubten Begleitmedikationen bzw. anderen Therapien zu, welches dem behandelnden Arzt Spielraum für eine mögliche patientenindividuelle Therapieoptimierung offenlässt.

Darstellung der COPD-Begleitmedikation

Im Zusammenhang mit der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) wurde vom G-BA folgender Hinweis gegeben:

„Um die Interpretierbarkeit der Ergebnisse zu erhöhen, wird empfohlen, die Hintergrundmedikation mit Dosierung und Dauer während der Studie zu dokumentieren und im Dossier darzustellen.“

COPD-Begleitmedikationen in der CTT116855 (IMPACT)-Studie

Im Folgenden werden für die CTT116855 (IMPACT)-Studie detaillierte Angaben zur Begleitmedikation der Studienteilnehmer beschrieben.

Bezüglich der Begleitmedikationen liegen für die Dossier-relevante Population der CTT116855 (IMPACT)-Studie 1.123 Datensätze von 500 Patienten (=17% der Dossier-relevanten, mit ICS/LABA vorbehandelten Patienten) vor, die während der Studiendauer zuzüglich zur Studienmedikation mit Begleitmedikamenten außerhalb von Exazerbationen behandelt wurden (¹⁵GSK, 2017). Von diesen 500 Patienten wurden 313 in den Dossier-relevanten Studienarmen FF/UMEC/VI und UMEC/VI behandelt. Von diesen 313 Patienten sind 733 Eintragungen dokumentiert. Ein Teil dieser Begleitmedikation wurde schon vor Studieneinschluss gegeben und dann im Studienverlauf fortgeführt, der andere Teil der Begleitmedikation wurde erst nach Maßgabe des Arztes bzw. bei OTC-Medikamenten auf Eigeninitiative des Patienten während der Studie verabreicht.

Daten hierzu wurden in den hier angeführten Substanzgruppen erhoben.

Tabelle 3-2: Übersicht über die Verwendung von COPD-Begleitsubstanzen in der CTT116855 (IMPACT)-Studie

[Anzahl Patienten]	FF/UMEC/VI (N=1220)	UMEC/VI (N=576)
Antiiinfektiva (Antibiotika/ -mykotika/ -septika, antivirale Mittel)	19 (2%)	7 (1%)
Diverse COPD Medikationen	46+2* (4%)	14 (2%)
Kortikosteroid - depot	1 (<1%)	1 (<1%)
Kortikosteroid - inhalativ		
ICS/LABA-Kombinationen	23+1* (2%)	17 (3%)
ICS Monotherapie	4 (<1%)	2 (<1%)
Kortikosteroid - sonstige	1 (<1%)	1 (<1%)
Kortikosteroid - systemisch	13 (1%)	8 (1%)
LABA Monotherapie	0	0
LAMA	5 (<1%)	0
Leukotriene Rezeptor Antagonist	2 (<1%)	0
Mukolytika	62+2* (5%)	24 (4%)
PDE-4-Inhibitoren	1 (<1%)	0
SABA Monotherapie	23+3* (2%)	9+2* (2%)
SAMA Monotherapie	5+1* (<1%)	7+1* (1%)
SAMA/SABA (Kombination)	27+2* (2%)	5+2* (1%)
Sauerstofftherapie	55 (5%)	30 (5%)
Xanthine	6 (<1%)	7+1* (1%)
*relevante Prämedikation an Tag 1 der Studie beendet. Quelle: (15GSK, 2017)		

Tabelle 3-3: Dosierung und Dauer der ICS/LABA-Kombinationen als COPD-Begleitsubstanz in der CTT116855 (IMPACT)-Studie

Medikation	Dosis	FF/UMEC/VI (N=1220)		UMEC/VI (N=576)	
		Therapiedauer (in Tagen während der Studie)	Anzahl Patienten	Therapiedauer (in Tagen während der Studie)	Anzahl Patienten
BUD+ARFORM	500 mcg/15 mcg	1	1		0
BUD/FOR	320 mcg/9 mcg	2/365	2	1/49/62/192	4
	160 mcg/4,5 mcg	1/1/4/26	4	329/365/365	3
	80/4,5	358	1		0
	Ohne Angabe	11/365	2	5	1
BUD+SAL	400 mcg/50 mcg		0	2	1
FF/VI	100/25	14	1		0
	200/25	9	1		0
FLU/SAL	500/50	4	1	12/29/351/366	4
	250/50	1/8/11/27/29/365	6	1/7	2
	125/25	365	1		0
	Ohne Angabe	5/12	2	8/28	2
MOM/FOR	400 mcg/20 mcg pro Tag	1 + 33	1		0
	Ohne Angabe	148	1		0

Quelle: (¹⁵GSK, 2017)

Es gab einen Patienten im FF/UMEC/VI-Arm, bei dem Daten einer Behandlung mit ICS als Monotherapie oder mit ICS/LABA erhoben wurden. Dieser wurde während der Studie 10 Tage mit Fluticasonfuroat und dann daran anschließend für weitere 11 Tage mit einer Fixkombination aus Budesonid und Formoterol behandelt wurde. Laut Datensatz hat ein weiterer Patient in diesem Studienarm bei Studieneinschluss eine Prämedikation aus Mometason und Formoterol abgesetzt und 33 Tage vor Studienende diese Kombination wieder begonnen.

Tabelle 3-4: Aufschlüsselung der Antiinfektiva als Begleitsubstanz in der CTT116855 (IMPACT)-Studie

[Anzahl Patienten]	FF/UMEC/VI (N=1220)	UMEC/VI (N=576)
Antiinfektiva (Antibiotika/ -mykotika/ -septika, antivirale Mittel)	19 (2%)	7 (1%)
Dauer der Behandlung mit Antibiotika	17 Patienten weniger als 14 Tage	Kein Patient mehr als 14 Tage
Quelle: ⁽¹⁵⁾ GSK, 2017)		

Tabelle 3-5: Dosierung und Dauer der systemischen Kortikosteroide als Begleitsubstanz in der CTT116855 (IMPACT)-Studie

Medikation	Dosis	FF/UMEC/VI (N=1220)		UMEC/VI (N=576)	
		Therapiedauer	Anzahl Patienten	Therapiedauer	Anzahl Patienten
Methylprednisolon	60 mg	-	0	3	1
	4 mg	5	1	-	0
	32 mg QD	365	1	-	0
	10 mg Prednisolon / 40 mg/80 mg	80 mg 1 Tag 40 mg 1 Tag gefolgt von 10 mg Prednisolon für 3 Tage	1	-	0
Hydrocortison	100 mg	1	1	-	0
	50 mg QD /100 mg TID	10 Tage 50 mg 1 Tag 100 mg	1	-	0
Prednisolon	20 mg QD	-	0	1	1
	40 mg QD	9	1	-	0
	90 mg QD	1	1	2	1
Prednison	5 mg (nach Bedarf)	-	0	365	1
	10 mg / 20 mg QD	-	0	8 Tage mit 10 mg 5 Tage mit 20 mg	1
	10/20/30 mg QD	Je 2 Tage	1	-	0
	10/20/40 mg QD	-	0	Je 2 Tage	1
	20 mg QD	-	0	1	1
	30 mg	-	0	9	1
	40 mg QD	1/2/4/5	4	-	0
10/20/40/60 mg QD	Je 1 Tag	1	-	0	

Quelle: (15GSK, 2017)

Tabelle 3-6: Dosierung und Dauer der Kortikosteroide (Depot) als Begleitsubstanz in der CTT116855 (IMPACT)-Studie

[Anzahl Patienten]	FF/UMEC/VI (N=1220)	UMEC/VI (N=576)
Kortikosteroide - Depot	1 (<1%)	1 (<1%)
Dauer und Dosis der Behandlung mit...	... 4 mg Dexamethason an 2, nicht aufeinanderfolgenden Tagen	...mit 4 mg Bethamethason an 1 Tag
Quelle: ¹⁵ GSK, 2017)		

Tabelle 3-7: Dosierung und Dauer der Kortikosteroide (andere) als Begleitsubstanz in der CTT116855 (IMPACT)-Studie

[Anzahl Patienten]	FF/UMEC/VI (N=1220)	UMEC/VI (N=576)
Kortikosteroide - Sonstige	1 (<1%)	1 (<1%)
Dauer und Dosis der Behandlung mit Mometasone nasal	In Dauertherapie schon vor Studieneinschluss 2x täglich 1 Sprühstoß [50 mcg)	In Dauertherapie schon vor Studieneinschluss 2x täglich 1 Sprühstoß [50 mcg)
Quelle: (¹⁵ GSK, 2017)		

Tabelle 3-8: Dosierung und Dauer von Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten als Begleitsubstanz in der CTT116855 (IMPACT)-Studie

[Anzahl Patienten]	FF/UMEC/VI (N=1220)	UMEC/VI (N=576)
Leukotrien- Rezeptor Antagonist	2 (<1%)	0
Dauer und Dosis der Behandlung mit Montelukast	5 mg QD für 5 Tage 10 mg QD für 10 Tage	-
Quelle: (¹⁵ GSK, 2017)		

Tabelle 3-9: Dosierung und Dauer weiterer LAMA als Begleitsubstanz in der CTT116855 (IMPACT)-Studie

[Anzahl Patienten]	FF/UMEC/VI (N=1220)	UMEC/VI (N=576)
LAMA	5 (<1%)	0
Dauer und Dosis der Behandlung mit Tiotropium	4 Patienten 1x täglich 18 mcg über 5/9/37 und 148 Tage	-
Umeclidinium	1 Patient 1x täglich 55 mcg über 11 Tage	-
Quelle: (¹⁵ GSK, 2017)		

Tabelle 3-10: Dosierung und Dauer der Mukolytika als Begleitsubstanz in der CTT116855 (IMPACT)-Studie

Medikation	Dosis	FF/UMEC/VI		UMEC/VI	
		Therapiedauer (in Tagen während der Studie)	Anzahl Patienten	Therapiedauer (in Tagen während der Studie)	Anzahl Patienten
Acetylcystein	100 mg/200 mg/400 mg /600 mg nach Bedarf, QD, BID oder TID	365 Tage	13 mit Prämedikation	365 Tage	6 mit Prämedikation
		12 Patienten < 14 Tage 1 Patient 70 Tage	13 mit Neueinstellung	2 Tage	1 mit Neueinstellung
Ambroxol	30 mg/60 mg QD/BID/TID	< 1 Woche: 5 < 4 Wochen: 2 > 4 Monate: 4	11	365	4 mit Prämedikation
Bromhexin	8 mg nach Bedarf /TID	365	2	365	1
Carbocystein	250 mg/500/750 TID	365 Tage	5 mit Prämedikation	365	2 mit Prämedikation
		< 1 Woche: 3 < 4 Wochen: 1	4 mit Neueinstellung	252	1 mit Neueinstellung
Erdosteine	300 mg BID/TID	365	2 mit Prämedikation	365	1 mit Prämedikation
		1 / 29 / 168 / 276 Tage	4 mit Neueinstellung	-	-
Guaifenisin	400 mg /600 mg / 1200 mg / 2400 mg nach Bedarf, QD, BID, TID	1x 110 Tage 8x 365 Tage	9 mit Prämedikation	365: 5 49/289	7 mit Prämedikation
		< 2 Wochen: 4 365 Tage: 1	5 mit Neueinstellung	4/119	2 mit Neueinstellung
Quelle: (¹⁵ GSK, 2017)					

Tabelle 3-11: Aufschlüsselung der sonstigen Substanzen als Begleitsubstanz in der CTT116855 (IMPACT)-Studie

	FF/UMEC/VI (N=1220)	UMEC/VI (N=576)
Diverse COPD Medikationen	48 (4%)	14 (2%)
Anzahl Datensätze	148 21 Patienten mit mehr als 1 Eintragung Maximum: 1 Patient mit 19 Eintragungen	60 9 Patienten mit mehr als 1 Eintragung Maximum: 1 Patient mit 14 Eintragungen
Quelle: (¹⁵ GSK, 2017)		

Der Begriff „diverse COPD-Medikationen“ umfasst eine Vielzahl chemischer und vor allem pflanzlicher Substanzen, die größtenteils, respektive nahezu ausschließlich, in Asien eingesetzt wurden.

Tabelle 3-12: Aufschlüsselung der Sauerstofftherapien in der CTT116855 (IMPACT)-Studie

[Anzahl Patienten]	FF/UMEC/VI (N=1220)	UMEC/VI (N=576)
Sauerstofftherapie	55 (5%)	30 (5%)
1-4 L/min nach Bedarf/kontinuierlich	7 Patienten mit Neueinstellung für 1/5/11/38/232/234/286 Tage Bei 3 von 48 Patienten mit Prämedikation wurde die Sauerstoffgabe während der Studie nach 178/208/350 Tagen, eingestellt	4 Patienten mit Neueinstellung für 1/122/239/306 Tage Bei 1 von 26 Patienten mit Prämedikation wurde die Sauerstoffgabe während der Studie nach 363 Tagen, eingestellt
Quelle: (15GSK, 2017)		

Tabelle 3-13: Dosierung und Dauer der SABA/SAMA als Begleitsubstanz in der CTT116855 (IMPACT)-Studie

Medikation	Dosis	FF/UMEC/VI		UMEC/VI	
		Therapiedauer (während der Studie)	Anzahl Patienten	Therapiedauer (während der Studie)	Anzahl Patienten
Ipratropium mono	2/3/4x täglich / nach Bedarf 2 Hübe á 20 mcg	1/3/3/29/148	5	1/2/8/28/175	5
	20 mcg QD	3	1	325	1
	0,5 mg TID	134	1	-	0
	Ohne Angabe	1	1	185/365	2
Ipratropium + Fenoterol	0,1 mg/0,04 mg TID/QID	7/10+1	2	15/29	2
	20 mcg/50 mcg	1	1	-	0
	Ohne Angabe	1/2	2	-	0
Ipratropium + Salbutamol	0,5 mg/5 mg	1	1	-	0
	2 mg/0,5 mg nach Bedarf	-	0	4	1
	0,5 mg/2,5 mg nach Bedarf QD/BID/TID/QID	1/1/1/1/1/2/3/3/6/7/7/8/ 12//27/89/365	16	1/3	2
	20 mcg/100 mcg 4x täglich 2 Hübe	-	0	1	1
	25 mg Ipratropium QD 0,5 mg Salbutamol QID	-	0	1 3	1
	Ohne Angabe	39/5	1	-	0
Procaterol	Oral 50 mcg BID inh. 10 mcg BID (nach Bedarf)	5 365	2	-	0
Salbutamol	2,4/2,5 mg nach Bedarf /QD/ TID	1/1/3/7/7	5	1 / 1/ 365	3
	90 mcg/100 mcg nach Bedarf	1/1/1/15/20/63/115/365 /365/ 365/365	11	1/1/78/365/365	5
	200 mcg/300 mcg nach Bedarf	1/1/365/365/365	5	362	1
	Ohne Angabe	1/1/1/3/11/17/ 21/81/114/275/ 363/365/365/ 365	14	7/365	2

Tabelle 3-14: Dosierung und Dauer der Xanthine als Begleitsubstanz in der CTT116855 (IMPACT)-Studie

Medikation	Dosis	FF/UMEC/VI		UMEC/VI	
		Therapiedauer (während der Studie)	Anzahl Patienten	Therapiedauer (während der Studie)	Anzahl Patienten
Aminophyllin	0,5 g QD/ 0,1 g TID	-	0	2/32	2
	250 mg QD	5	1	-	0
	Ohne Angabe	9/167	2	-	0
Theophyllin	200 mg QD/BID	325	1	7/12/152/327	4
	100 mg BID	9	1	29	1
	20 mg	-	0	1	1
Andere (Koffein, Camellia Sinensis)	200 mg 1,6 g QD	1/ 62	2	-	0
Quelle: (¹⁵ GSK, 2017)					

Tabelle 3-15: Dosierung und Dauer der PDE-4-Inhibitoren als Begleitsubstanz in der CTT116855 (IMPACT)-Studie

[Anzahl Patienten]	FF/UMEC/VI (N=1220)	UMEC/VI (N=576)
Roflumilast	1(<1%)	0
	500 mcg QD 232 Tage	-
Quelle: (¹⁵ GSK, 2017)		

Auf Patientenebene betrachtet zeigen sich letztlich keine Auffälligkeiten zwischen dem FF/UMEC/VI und dem ZVT-Arm. In der Gesamtschau ist davon auszugehen, dass die Gabe von Begleitmedikationen den Studienverlauf und die Ergebnisse nicht beeinflusst hat.

Begleitmedikationen in der Studie 200812

Bezüglich Begleitmedikationen liegen aus der Dossier-relevanten Studienpopulation (vorbehandelt mit ICS/LABA) der Studie 200812 insgesamt 37 Datensätze von 22 Patienten vor, die während der Studiendauer zuzüglich zur Studienmedikation mit Begleitmedikamenten außerhalb von Exazerbationen behandelt wurden.

Alle 22 Patienten waren auf dieser Medikation schon vor Studieneinschluss und 13 davon haben diese dann am 1.Tag der Studie abgesetzt. Ein Patient im FF/UMEC/VI Arm hat, laut Dokumentation, die Vortherapie mit Fluticasonpropionat/Salmeterol erst am 39. Tag der Studie beendet. Vier Patienten, davon drei aus dem FF/UMEC/VI Arm, haben ihre Vortherapie mit Sauerstoff (2 L/min), während der gesamten Studiendauer fortgeführt. Weitere vier Patienten,

davon drei aus dem FF/VI + UMEC Arm; haben ihre Medikation mit Mukolytika (Erdosteine 300 mg bid) über die Studiendauer beibehalten.

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 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.

Nicht zutreffend, siehe 3.1.2.

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 ZVT wurde dem Schreiben vom Gemeinsamen Bundesausschuss vom 10.10.2017 entnommen. Weitere Informationen wurden der Niederschrift zum Beratungsgespräch des G-BA vom 13.11.2015 sowie den Mitteilungen über Änderungen der ZVT entnommen. Eine weitere Informationsbeschaffung war nicht notwendig. Angaben zu erlaubten und ausgeschlossenen Begleitmedikationen wurden den jeweiligen Studienprotokollen entnommen. Für die Darstellung der verwendeten Begleitmedikationen wurden zusätzliche Auswertungen der Studiendaten vorgenommen.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2015-B-097 am 07.10.2015. 13.11.2015.

2. GSK, GlaxoSmithKline. G-BA Beratungsanfrage zur Fixkombination von Umeclidiniumbromid/ Vilanterol (als Trifenatat)/Fluticasonfuroat (LAMA/LABA/ICS). 23.07.2015.

3. GOLD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Update 2015. 01.04.2015.

4. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie - Beratungsanforderung 2015-B-097 - Umeclidinium/ Vilanterol/ Fluticasonfuroat zur Behandlung der COPD. 28.10.2016.

5. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2012-B-010 am 16.05.2012. 30.05.2012.

6. BÄK, Bundesärztekammer; KBV, Kassenärztliche Bundesvereinigung; AWMF, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Fachgesellschaften. Nationale Versorgungsleitlinie COPD - Langfassung Version 1.9 Januar 2012, basierend auf der Fassung vom Februar 2006 (AWMF-Reg-Nr. nvl/003) 2012 20.09.2017. Available from: <http://www.copd.versorgungsleitlinien.de>.

7. GOLD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2017. 17.11.2016. Available from: <http://goldcopd.org/gold-reports-2017/>.

8. GSK, GlaxoSmithKline. G-BA Beratungsanfrage Closed Triple. 15.12.2016.

9. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie - Beratungsanforderung 2016-B-187 (2015-B-097) - Umeclidinium/ Vilanterol /Fluticasonfuroat zur Behandlung der COPD. 01.03.2017.

10. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Umeclidinium/Vilanterol/Fluticason zur Behandlung der COPD - Beratungsanforderung 2016-B-187 - Hier: Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie infolge der Positive Opinion. 10.10.2017.

11. GOLD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease - Update 2013. 19.03.2013. Available from: <http://www.csr.org.cn/uploadfiles/img/file/20130305/20130305111459575957.pdf>.

12. GOLD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease - Report 2018. 23.01.2018. Available from: <http://goldcopd.org/gold-reports/>.

13. Takeda. Fachinformation Daxas® 500 Mikrogramm Filmtabletten 2017 30.11.2017. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/012483>.

14. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der DMP-Anforderungen-Richtlinie (DMP-A-RL): Ergänzung der Anlage 11 (DMP COPD) und Anlage 12 (COPD Dokumentation) 2016 09.01.2018. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/83/#tab/beschluesse/list/%2Finformationen%2Fbeschluesse%2Fzur-richtlinie%2F83%2Fab%2F10%2Fmit%2F10%2Fals%2FGbaWebsiteBundle%3ABeschluss%3AajaxListInRichtlinie.html.twig%2F/details/2664>.

15. GSK, GlaxoSmithKline. Listing of On-treatment COPD Concomitant Medications Given for Reasons Other than an Exacerbation (Population=ICS+LABA (without LAMA)) (CTT116855). 15.11.2017.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD): Erkrankungsbild und natürlicher Verlauf

Die Erkrankung COPD äußert sich in einer Reihe von klinischen Symptomen wie Atemnot, chronischem Husten und Auswurf. Gemäß des GOLD-Strategiepapiers (¹GOLD, 2018) handelt es sich um eine häufige, vermeidbare und behandelbare Erkrankung, die durch persistierende Atemwegssymptome sowie Einschränkungen der Lungenfunktion charakterisiert ist. Verursacht werden diese Abnormitäten durch eine signifikante Aussetzung gegenüber schadstoffhaltigen Partikeln oder Abgasen (¹GOLD, 2018). Im Verlauf entwickelt sich eine langsame, aber stetige Verschlechterung der Lungenfunktion. Die COPD manifestiert sich morphologisch in einer Engstellung und entzündlichen Verlegung der kleinen Atemwege sowie durch einen Abbau von Lungengewebe. Die Fähigkeit der Atemwege für den Atemfluss ausreichend weit zu bleiben, wird auf Basis verschiedener pathophysiologischer Mechanismen zunehmend eingeschränkt, insbesondere während der Ausatmung. Es kommt zur sogenannten „Überblähung“ der Lunge mit Verminderung der Vitalkapazität (als dem zum Gasaustausch zur Verfügung stehendem Volumen).

Klinisch imponieren ein chronischer Husten mit Auswurf und zunehmender Atemnot bedingt durch die Engstellung der Atemwege. Der Krankheitsverlauf der COPD wird vom Patienten wahrgenommen durch eine zunehmende Beeinträchtigung des Befindens, der Leistungsfähigkeit und der Lebensqualität. Das vordergründige Symptom der Atemnot tritt anfänglich nur bei körperlicher Anstrengung, später auch bei einfachen Alltagstätigkeiten auf und kann unmittelbar durch einen erhöhten Einsatz von kurzwirksamer Notfallmedikation vom Patienten abgemildert werden. Das Anwenden von Notfallmedikation ist somit ein unmittelbarer, vom Patienten erhobener Hinweis auf die Symptomlast (²Punekar, et al., 2017). Mit Fortschreiten der Erkrankung können die betroffenen Patienten ihren Alltag immer weniger selbstständig bewältigen. Daneben kommt es in unterschiedlichen Abständen zu Phasen rascher Verschlechterungen, den sogenannten Exazerbationen. Diese werden häufig durch Infekte ausgelöst und treten meist in den Herbst- und Wintermonaten auf. Unbehandelt führt die COPD zu einem fortschreitenden Leistungsverlust der Lunge, der nicht vollständig reversibel ist.

Eine besondere Aufmerksamkeit benötigen COPD-Patienten mit Komorbiditäten, insbesondere der kardialen Komorbiditäten. Bei Vorliegen entsprechender Komorbiditäten ist ein negativer Effekt auf Lebensqualität und Überleben gezeigt worden (³Barnes, et al., 2009). Atemwegsobstruktion in Verbindung mit konsekutiver Lungenüberblähung (s.o.) hat einen negativen Einfluss auf den Gasaustausch in der Lunge und die Herzfunktion (⁴Barr, et al., 2010). Die bei der COPD auftretenden Entzündungsmediatoren begünstigen zusätzlich Muskelabbau im Körper und Kachexie. All dies kann Komorbiditäten initiieren bzw. verschlechtern wie z.B. die Koronare Herzerkrankung, Herzversagen, Osteoporose, Anämien, Diabetes, das metabolische Syndrom und Depressionen (¹GOLD, 2018).

Ursachen der Erkrankung

Zigarettenrauchen ist in Deutschland zwar nicht der einzige, jedoch der bedeutendste Risikofaktor für die Entwicklung einer COPD (¹GOLD, 2018). In Industrieländer ist Tabakrauch für 80-90% der COPD-Morbidität verantwortlich (⁵Andreas, et al., 2009). Das Verteilungsmuster der COPD folgt eng dem Verteilungsmuster des Rauchens und macht die geographisch relativ homogene COPD Prävalenz verständlich. Das Fortschreiten der COPD korreliert mit der täglich konsumierten Zigarettenanzahl (⁶Vogelmeier, et al., 2007). Abstinenz vom Rauchen wird als wichtigster Einzelfaktor angesehen, um das natürliche Fortschreiten der COPD einzudämmen (¹GOLD, 2018).

Weitere relevante Risikofaktoren sind gehäufte Atemwegsinfekte in der Kindheit (⁷Barker, et al., 1991), Störungen im Lungenwachstum (⁸Lawlor, et al., 2005), inhalative Noxen am Arbeitsplatz und/oder im häuslichen Umfeld (⁹Balmes, et al., 2003; ¹⁰Orozco-Levi, et al., 2006) sowie genetische Faktoren, wie z.B. ein alpha1-Antitrypsinmangel (¹¹Stoller, et al., 2005) oder ein Gendefekte für das Enzym Metalloproteinase 12 (¹²Hunninghake, et al., 2009).

Diagnose und Abgrenzung zu anderen Atemwegserkrankungen

Die Voraussetzungen zur Diagnose einer COPD werden von den wissenschaftlichen Gremien der europäischen und amerikanischen Atemwegsgesellschaften (European Respiratory Society, American Thoracic Society) festgelegt (¹³Celli, et al., 2004). Dabei handelt es sich um eine Kombination aus klinischen Symptomen (Husten, Sputumproduktion, Atemnotsymptomen), Exposition gegenüber Risikofaktoren sowie den Ergebnissen der post-bronchodilatatorischen Lungenfunktionsmessung ($FEV_1/VK < 0,7$). Normale Werte der FEV_1/VK schließen die Diagnose COPD in der Regel aus.

Die für die Behandlung der COPD wichtigste Differenzialdiagnose ist das Asthma bronchiale. Neben Anamnese (Rauchen, atopische Begleiterkrankungen) und Klinik (Alter ≥ 40 Jahre, Atemnot bei Belastung) ist in der Lungenfunktion das Ausmaß der Reversibilität und der bronchialen Hyperreagibilität für die COPD-Diagnose entscheidend. Die Diagnose eines sog. „Asthma-COPD-Overlap Syndromes“ spiegelt die Annahme wider,

dass bei diesen Patienten beide chronischen Atemwegsobstruktionen koexistieren (¹GOLD, 2018).

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

Stadieneinteilung der COPD

Hinweise zur Stadieneinteilung der COPD lassen sich in Deutschland in der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) für COPD, die von den Trägern Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung und der Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften gemeinsam herausgegeben wurde (¹⁴BÄK, et al., 2012), finden. Der aktuelle Stand der NVL ist von 2012 und basiert auf der Fassung von 2006. Nach eigenen Angaben war diese Leitlinie nur gültig bis 31.12.12 (<http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/copd/archiv/copd-vers1.9-lang.pdf>). Eine voraussichtliche Überarbeitung der NVL COPD ist erst für 2019 angekündigt. Im Folgenden wird deshalb die Schweregradeinteilung der COPD nach der international anerkannten Einteilung der Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2018 vorgenommen (¹GOLD, 2018). Auch die kürzlich erschienene S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD), herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. und der Deutschen Atemwegsliga e.V., unter Beteiligung der Österreichischen Gesellschaft für Pneumologie, übernimmt die etablierte Einteilung von GOLD (¹⁵Vogelmeier, et al., 2018).

Die **Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)** beschäftigt sich international mit der COPD und gibt regelmäßig ein aktuelles Strategiepapier heraus (¹GOLD, 2018). Dieses internationale GOLD-Strategiepapier unterscheidet sich von der NVL u.a. durch die Anzahl der Kriterien, die zur Schweregradabschätzung herangezogen werden. Während die NVL - wie auch frühere GOLD Empfehlungen - eine lineare Einteilung der COPD-Stadien gemäß Lungenfunktion (FEV₁ in % vom Soll) vorschlägt, berücksichtigt die GOLD-Einteilung seit 2011 drei zunächst unabhängige Kriterien, die in einer 2-achsigen Logik zusammengefasst werden, woraus sich eine 4-Felder-Matrix ergibt.

Seit 2017 wird im GOLD Strategiepapier die seit 2011 bewährte Einteilung der Risikoabschätzung der Patienten in die Gruppen GOLD A-B-C-D, basierend auf der Exazerbationshistorie und der Ausprägung der Symptomatik beibehalten. Geändert wurde

jedoch die Einbeziehung der Lungenfunktionsdiagnostik (FEV_1) in die Gruppeneinteilung (siehe Abbildung 3.1).

In der Neubewertung durch GOLD seit 2017 wird die Lungenfunktionsmessung nun als separate Klassifizierung (GOLD 1-2-3-4) in die Gesamtschau des Patienten miteinbezogen, sodass eine Mehrfelder-Matrix möglich wird (¹GOLD, 2018). Die Grenzwerte der GOLD 1-2-3-4-Einteilung sind nach wie vor wie folgt bestimmt: (GOLD 1 (leicht): $FEV_1 \geq 80\%$ vom Sollwert, GOLD 2 (moderat): $50\% \leq FEV_1 < 80\%$ vom Sollwert, GOLD 3 (schwer): $30\% \leq FEV_1 < 50\%$ vom Sollwert, GOLD 4 (sehr schwer): $FEV_1 < 30\%$ vom Sollwert). Überdies wird auf der Y-Achse nun das individuelle prognostische Risiko des Patienten auf Basis der individuellen Exazerbationshistorie eingeschätzt. Bei der Risikobetrachtung gilt, dass ≥ 2 Exazerbationen/Jahr oder ≥ 1 Exazerbation mit stationärem Klinikaufenthalt für den jeweils nächst höheren Schweregrad qualifizieren (A→C bzw. B→D). Dabei wird u.a. auf die Arbeiten von Hurst et al. aufgebaut, die zeigen konnten, dass die individuelle Exazerbationsanamnese den besten Vorhersagewert für zukünftige Exazerbationen hat (¹⁶Hurst, et al., 2010).

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

Klinisch bedeutsam ist an dieser Betrachtung, dass die COPD nicht immer einen einheitlichen Verlauf nimmt, sondern dass hier von möglichen unterschiedlichen Krankheitsverläufen ausgegangen wird: Ein Teil der COPD-Patienten leidet zunächst unter Symptomen (u.a. Atemnot im Alltag) und entwickelt erst danach Exazerbationen (A→B→D), während eine andere Gruppe früher durch Exazerbationen auffällig wird und erst danach unter zunehmenden Symptomen leidet (A→C→D) (¹GOLD, 2018).

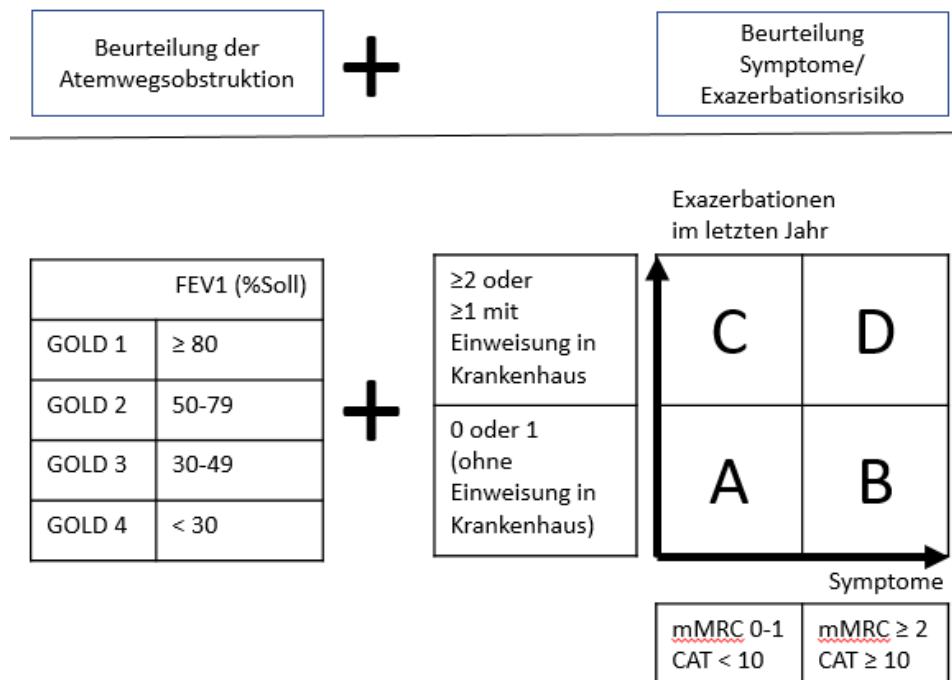


Abbildung 3-1: Schweregradeinteilung der COPD nach Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (¹GOLD, 2018).

Alters- und Geschlechtsspezifische Besonderheiten bei der COPD

Ein erhöhtes Lebensalter wird oft als Risikofaktor der COPD zitiert. Laut den internationalen Empfehlungen ist es jedoch unklar, ob Altern an sich einen Risikofaktor darstellt, oder ob die vorhandenen Risikofaktoren mit zunehmendem Alter lediglich kumulieren (¹GOLD, 2018). Prävalenzschätzungen der COPD in der Gesamtbevölkerung liegen bei ca. 1% bezogen auf alle Altersgruppen mit einem steilen Anstieg auf über 10% für Personen ab dem 40. Lebensjahr (¹⁷Buist, et al., 2007). Dabei ist eher von einer Unterschätzung der wahren Prävalenz auszugehen, bedingt durch Inkonsistenzen bei Terminologie, Diagnostik-Standards und Kodierung, die ebenfalls zu Ungenauigkeiten bei den Mortalitätsdaten führen.

Ging man bisher davon aus, dass hauptsächlich Männer betroffen sind, so zeigen neuere Sterbestatistiken in den USA und Kanada eine Trendumkehr zu Lasten der Frauen. In Deutschland ist künftig ebenfalls mit einem Überwiegen der Frauen bei der COPD-Mortalität zu rechnen. Zum einen erreichen Frauen durchschnittlich ein höheres Lebensalter und zum anderen hat der Anteil der Raucherinnen seit den 1940er Jahren überproportional zugenommen (¹⁴BÄK, et al., 2012). Darüber hinaus gibt es Hinweise darauf, dass Frauen grundsätzlich empfindlicher auf Tabakrauch reagieren als Männer (¹⁸Foreman, et al., 2011; ¹⁹Varela, et al., 2010). Derzeit erscheint die COPD-Prävalenz bei Männern und Frauen etwa gleich in Abhängigkeit vom Raucherstatus (¹GOLD, 2018).

Zielpopulation

Entsprechend dem aktuellen 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 (²⁰GSK, 2017).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Die medikamentöse Langzeittherapie der stabilen COPD ist durch eine schrittweise Steigerung der Therapiemaßnahmen in Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung gekennzeichnet. Sie wird regelhaft mit nicht-medikamentösen Therapieverfahren wie Raucherentwöhnung, Rehabilitation, Sauerstoffgabe, etc. ergänzt. Medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapieverfahren stehen ergänzend nebeneinander und können sich nicht gegenseitig ersetzen (¹GOLD, 2018; ¹⁴BÄK, et al., 2012).

Wirksamkeitskriterien zur Beurteilung des Therapieerfolges sind die Beeinflussung des Befindens (Gesundheitsstatus, Lebensqualität), der Symptome (Atemnot in Ruhe und/oder bei Belastung, Husten, Auswurf), der körperlichen Belastbarkeit sowie von Kenngrößen der Lungenfunktion (FEV₁, Resistance, intrathorakales Gasvolumen, Residualvolumen, arterielle Blutgase) (¹⁴BÄK, et al., 2012). Besondere Bedeutung kommt dabei der Exazerbationshäufigkeit zu, die einen wesentlichen prognostischen Faktor der Erkrankung sowie des Therapieerfolges und des Befindens der Patienten darstellt. Nicht zuletzt steigt auch die Mortalität der COPD-Patienten in Abhängigkeit der Anzahl und Schwere der Exazerbationen.

Bei der medikamentösen Therapie wird die inhalative Applikation regelhaft gegenüber der oralen Applikation bevorzugt, da mit geringeren Dosen gleiche Effekte erreicht werden und damit weniger unerwünschte, systemische Wirkungen in Kauf genommen werden müssen. Bei allen inhalativ verabreichten Bronchodilatoren muss die Inhalationstechnik mit dem Patienten eingeübt und im Therapieverlauf überprüft werden (²¹Levy, et al., 2016). Ergänzend wird bei einer inhalativen (im Gegensatz zur oralen) Therapie auf mögliche Fehler bei der Anwendung des Inhalationsgerätes hingewiesen. Entsprechende Anwendungsfehler von Seiten des Patienten können ihrerseits die pharmakologische Therapie beeinträchtigen und variieren zum

Teil deutlich in Abhängigkeit von dem angewendeten Inhalator (²²Lavorini, et al., 2008;²³Schulte, et al., 2008). Die Anzahl der möglichen kritischen Bedienungsfehler eines Inhalators hat somit ebenfalls Einfluss auf den Erfolg der medikamentösen inhalativen Therapie.

Die **medikamentöse Therapie der stabilen COPD** basiert auf Bronchodilatoren und inhalativen Steroiden (ICS) (¹GOLD, 2018):

- In allen Stadien der COPD (GOLD A bis D) werden kurzwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Fenoterol, Salbutamol, Terbutalin) oder Anticholinergika (Ipratropium) als Notfallmedikation eingesetzt, die der Patient bei sich trägt und anwendet, sobald Atemnotsymptome auftreten.
- Ab den Stufen GOLD B bis D wird zusätzlich zur Notfallmedikation eine täglich anzuwendende Dauertherapie mit langwirksamen Bronchodilatoren empfohlen. Hierfür kommen entweder Beta-2-Sympathomimetika (LABA), z.B. Formoterol, Salmeterol, und/oder langwirksame Anticholinergika (LAMA), z.B. Tiotropium in Frage. Diese beiden Substanzklassen werden grundsätzlich als gleichwertig erachtet und die Wahl zwischen LAMA und LABA ist individuell abhängig vom Ansprechen des Patienten bezüglich der Effekte und der unerwünschten Wirkungen (¹GOLD, 2018).
- Im Stadium GOLD C ist als Therapieoption bei persistierend auftretenden Exazerbationen zu der oben genannten Therapieoption mit LAMA oder der Therapieeskalation mit LAMA/LABA-Kombinationen eine Dauertherapie mit inhalativen Glukokortikoiden (ICS) indiziert (¹GOLD, 2018).
- Für GOLD D Patienten empfiehlt sich zunächst eine Kombinationstherapie aus LAMA/LABA. Zwar stellen LAMA-Therapien oder ICS-LABA Präparate ebenfalls mögliche Behandlungsoptionen dar, gleichzeitig zeigen Studienergebnisse für die GOLD D Gruppe patientenbezogene Vorteile unter der Behandlung mit einer Kombinationstherapie (¹GOLD, 2018). Bei persistierend auftretenden Symptomen oder weiterbestehenden Exazerbationen ist eine Dreifachtherapie aus ICS-LAMA-LABA als Therapieoption indiziert. Bestehen überdies Exazerbationen, so kann eine Behandlung mit Roflumilast in Betracht gezogen werden, sofern die Lungenfunktionsmessung für den Patienten einen FEV₁-Wert <50% vom Sollwert aufweist und zudem eine chronische Bronchitis besteht. Bei ehemaligen Rauchern ist gegebenenfalls eine Makrolid-Therapie zu erwägen.

Interessanterweise erwies sich eine Fixkombinationstherapie mit einem LAMA/LABA-Präparat in der Reduktion der jährlichen moderaten/schweren Exazerbationsrate gegenüber einer ICS/LABA-Fixkombination als überlegen (²⁴Wedzicha, et al., 2016). In diese Studie wurde eine Studienpopulation mit stabiler COPD, postbronchodilatatorischer Einsekundenkapazität (FEV₁) zwischen 25% und 60% vom Sollwert, mindestens einer Exazerbation im Vorjahr sowie Grad 2 oder höher auf der mMRC-Dyspnoe Skala eingeschlossen. Diese Studienpopulation stellte hierbei eine ausgewählte Patientengruppe dar,

weil zunächst im Rahmen einer vierwöchigen Run-In-Phase eine Therapieumstellung der bisherigen Therapie auf eine LAMA (Tiotropium-) Monotherapie erfolgte und viele häufig auftretende Begleiterkrankungen zu den Ausschlusskriterien zählten, darunter Herzinsuffizienz NYHA II-IV oder beispielsweise unkontrollierte Typ-2-Diabetesformen. Auch waren Patienten mit Asthma-Vorgeschichte, allergischer Rhinitis, die H1-Antagonisten oder intranasale Kortikosteroide einnahmen, ebenso wie COPD-Patienten, die einen Bluteosinophilen-Wert >600/µl aufwiesen, nicht zur Studie zugelassen.

Demgegenüber kann gerade für bestimmte Patienten auch die Behandlung mit einer ICS-haltigen Kombinationstherapie die zu bevorzugende Medikation darstellen. Diese Patienten können beispielsweise eine Asthma-Vorgeschichte oder ein Asthma-COPD-Overlap (ACO) aufweisen. Auch hohe Bluteosinophilen-Werte werden als Biomarker für einen Einsatz einschlägiger Behandlungsmöglichkeiten diskutiert (¹GOLD, 2018).

So zeigen jüngste Studienergebnisse, dass das Hinzufügen von LAMA zu einer ICS/LABA-Therapie sowohl die Lungenfunktion der Patienten als auch die patientenbezogenen Therapieergebnisse signifikant verbessert (²⁵Lipson, et al., 2017;²⁶Vestbo, et al., 2017). Entsprechende Effekte konnten besonders deutlich für Patienten mit zunehmender Exazerbationsfrequenz gezeigt werden (²⁷Lipson, 2018. Im Erscheinen). 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 (²⁷Lipson, 2018. Im Erscheinen). Darüber hinaus begründet sich ein therapeutischer Bedarf für den Einsatz einer inhalativen Dreifachtherapie aus den beiden langwirksamen Bronchodilatoren Umeclidinium und Vilanterol mit dem Kortikosteroid Fluticasonfuroat auch durch den erstmalig gezeigten, signifikanten Unterschied gegenüber dualen Therapieansätzen hinsichtlich eines Überlebensvorteils für den Patienten (²⁷Lipson, 2018. Im Erscheinen).

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. Die Inhalationstechnik muss mit dem Patienten eingeübt und im Therapieverlauf überprüft werden (²⁸Crompton, et al., 2006). Hierbei ist ein Inhalator mit einer einfachen Bedienung und dementsprechend nur wenigen Fehlermöglichkeiten zu bevorzugen, da Anwendungsfehler von Seiten des Patienten die pharmakologische Therapie beeinträchtigen können. Deutliche Unterschiede zwischen den einzelnen Inhalatoren sind belegt (²²Lavorini, et al., 2008;²³Schulte, et al., 2008). Das zu bewertende Arzneimittel erfordert nur eine einmal tägliche Inhalation mit Hilfe des Ellipta Inhalators, der sich durch eine sehr einfache und intuitive Bedienung auszeichnet, und erleichtert hierdurch den Patienten mit COPD die erforderliche inhalative Dauertherapie.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Die Prävalenz und Inzidenz der COPD in Deutschland ist aufgrund fehlender repräsentativer und aktueller Daten nicht exakt bekannt und kann nur grob abgeschätzt werden. Generell ist von einer Unterschätzung der COPD-Prävalenz auszugehen, da die Erkrankung oft erst in fortgeschrittenen Stadien symptomatisch und somit erst spät diagnostiziert wird (²⁹Lamprecht, et al., 2015).

Eine aktuelle Literaturrecherche zur Prävalenz und Inzidenz in Deutschland von Aumann et al. für das Weißbuch Lunge 2014 identifiziert insgesamt fünf Studien, die Punktprävalenzen zwischen 1,3% und 13,2% berichten (³⁰Gillissen, et al., 2014). Die großen Unterschiede der epidemiologischen Daten werden auf regionale und populationsbezogene Unterschiede sowie auf die verwendete Erhebungsmethodik und die jeweils zugrunde gelegte COPD-Definition zurückgeführt (³⁰Gillissen, et al., 2014;³¹Atsou, et al., 2011).

Die Ergebnisse der deutschen Stichprobe der internationalen BOLD-Studie (Burden of Obstructive Lung Disease) (³²Geldmacher, et al., 2008), die im Review von Aumann et al. identifiziert wurde, werden im Folgenden als Grundlage für eine Hochrechnung zur Ermittlung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels verwendet. Diese Studie wird hierfür primär herangezogen, da sie basierend auf post-bronchodilatatorischer Spirometrie Prävalenzen nach einzelnen Schweregraden berichtet, welche für die Schätzung der Zielpopulation benötigt werden.

Die restlichen Studien, die bei der Literaturrecherche von Aumann et al. identifiziert wurden, untersuchen entweder die Prävalenz bei Rauchern oder bei Nicht-Rauchern und sind deshalb nicht für die Abschätzung der Prävalenz von COPD in Deutschland geeignet (³⁰Gillissen, et al., 2014). Auch die Studie von Gläser et al., die Patienten im Alter von 25-85 Jahren untersucht (³³Gläser, et al., 2010), wird nicht zur Abschätzung der Prävalenz verwendet, da die COPD-Prävalenz mit steigendem Alter zunimmt (¹⁷Buist, et al., 2007), und die Studie somit möglicherweise die COPD-Prävalenz unterschätzt und zusätzlich auf Lungenfunktionsmessung ohne Bronchodilatation beruht, was eine mögliche Überschätzung der COPD-Prävalenz impliziert.

In einer aktuellen Publikation des Robert-Koch-Instituts wird basierend auf Daten der bevölkerungsbezogenen GEDA-Studie eine 12-Monats-Prävalenz der bekannten COPD bei Erwachsenen ≥ 18 Jahren von insgesamt 5,8% (5,8% bei Frauen und 5,7% bei Männern)

berichtet (³⁴Steppuhn, et al., 2017). Allerdings wurde bei der Erhebung dieser Prävalenz mittels Selbstangaben der Befragten auch das Erkrankungsbild „Chronische Bronchitis“ eingeschlossen. Des Weiteren ist bekannt, dass Prävalenzangaben auf Basis von Selbstangaben eine schlechte Übereinstimmung mit COPD-Prävalenzschätzungen auf der Grundlage spirometrischer Messdaten aufweisen (²⁹Lamprecht, et al., 2015;³²Geldmacher, et al., 2008). Beispielsweise berichten Geldmacher et al. basierend auf deutschen Daten, dass die Prävalenz einer ärztlich diagnostizierten COPD mit 7,7% weit unterhalb der mittels Spirometrie ermittelten Prävalenz (13,2%) liegt (³²Geldmacher, et al., 2008). Somit wird dieser Bericht nicht verwendet.

COPD-Prävalenz (Altersgruppe ≥ 40 Jahre)

COPD ist eine Erkrankung, deren Prävalenz mit höherem Alter zunimmt (³⁵Gibson, et al., 2013). Europäische Daten der BOLD-Studie mit 9.425 Teilnehmern aus zwölf Ländern lassen auf eine standardisierte Prävalenz der COPD von 10% bei über 40-Jährigen schließen (¹⁷Buist, et al., 2007). Die üblicherweise vorgenommene Eingrenzung der Studienpopulation auf Personen im Alter ≥ 40 Jahren kann mit der zunehmenden COPD-Prävalenz ab dem 40. Lebensjahr begründet werden (¹⁴BÄK, et al., 2012).

Für den deutschen Teil der BOLD-Studie wurde im Raum Hannover im Zeitraum von April bis Oktober 2005 eine repräsentative Stichprobe von 683 Probanden im Alter ≥ 40 Jahren u.a. mittels einer Spirometrie untersucht (³²Geldmacher, et al., 2008). Der Anteil der COPD-Patienten in dieser Stichprobe für alle Stufen (1 bis 4) betrug 13,2% nach der Definition postbronchodilatatorisches $FEV_1/VK < 0,7$. Die Prävalenz der COPD-Schweregrade nach GOLD-Klassifikation verteilte sich dabei wie folgt: Schweregrad 1: 7,4%, Schweregrad 2: 5,0% sowie Schweregrad 3 und 4: 0,8%. Die COPD-Prävalenz lag insgesamt bei Männern deutlich höher als bei Frauen (Männer: 18,1%; Frauen: 9,3%). Sowohl bei Männern als auch bei Frauen zeigte sich ein deutlicher Anstieg der COPD-Prävalenz in Abhängigkeit von den Packungsjahren (Männer: 29,0% bei über 20 Packungsjahren; Frauen: 13,8% bei über 20 Packungsjahren). Ein Packungsjahr ist definiert als die Anzahl an Zigarettenpackungen, die pro Tag geraucht wurden, multipliziert mit der Anzahl der Jahre, in denen Zigaretten konsumiert wurden. Bei Nichtrauchern ergab sich eine Prävalenz von 9,8% bei Männern und 8,2% bei Frauen. Die hohe Prävalenz der COPD bei Nichtrauchern kann darauf zurückgeführt werden, dass es sich hier zum großen Teil um ältere Studienteilnehmer, die klinisch keine Symptome einer COPD aufweisen, jedoch anhand der Spirometrie-Daten formal als GOLD Stadium 1 zu klassifizieren waren, handelt (³²Geldmacher, et al., 2008).

Die Ergebnisse der deutschen Stichprobe der BOLD-Studie zur COPD-Prävalenz nach GOLD-Schweregradeinteilung, Alter, Geschlecht und Raucherstatus bei Probanden im Alter ≥ 40 Jahren werden im Folgenden tabellarisch dargestellt (vgl. Tabelle 3-16, Tabelle 3-17).

Tabelle 3-16: Prävalenz nach GOLD-Schweregradeinteilung bei Probanden im Alter ≥ 40 Jahre nach Geldmacher et al. (³²Geldmacher, et al., 2008)

GOLD-Schweregrad	Relative Häufigkeit in der untersuchten Stichprobe, n=683
1	7,4%
2	5,0%
3-4	0,8%
Gesamt 1-4	13,2%

Tabelle 3-17: Prävalenz nach Alter und Geschlecht bei Probanden im Alter ≥ 40 Jahre nach Geldmacher et al. 2008 (³²Geldmacher, et al., 2008)

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

Nach aktuellen Angaben des Statistischen Bundesamts lag der Bevölkerungsstand zum 31.12.2015 bei rund 82.175.684 Personen, davon 47.009.431 (57,2%) im Alter von 40 Jahren oder älter (³⁶DESTATIS, 2016).

Ausgehend von der in BOLD-Studie berichteten COPD-Prävalenz von 13,2% kann von 6.205.245 COPD-Patienten in Deutschland ausgegangen werden.

Die Ergebnisse der deutschen Stichprobe der BOLD-Studie werden im Folgenden als Grundlage für eine Hochrechnung zur Ermittlung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels verwendet. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass die Daten der deutschen Stichprobe der BOLD-Studie zwischen April und Oktober 2005 erhoben wurden. Es konnte in dieser Stichprobe eine Zunahme der COPD-Prävalenz mit zunehmendem Alter und steigendem Zigarettenkonsum festgestellt werden (³²Geldmacher, et al., 2008). Aufgrund der steigenden Lebenserwartung könnte es in den Jahren seit 2005 zu einer Zunahme der COPD-Prävalenz gekommen sein. Eine Veränderung des Rauchverhaltens kann darüber hinaus zu Schwankungen der Erkrankungshäufigkeiten führen. Es liegen jedoch keine aktuelleren Schätzungen zur COPD-Prävalenz in Deutschland vor, sodass die Veränderung der Erkrankungshäufigkeit der COPD seit Durchführung der BOLD-Studie im Jahr 2005 nur geschätzt werden kann.

Inzidenz der COPD in Deutschland

Neben den Studien zur Prävalenz wurde von Aumann et al. (³⁰Gillissen, et al., 2014) eine Inzidenzstudie identifiziert (³⁷De Marco, et al., 2004). Die kumulative Inzidenz beträgt 2,8% über alle Studienorte (Deutschland, USA, Kanada und fünf weitere europäische Länder) hinweg. Schätzungen für die Inzidenz der COPD in Deutschland konnten nicht identifiziert werden.

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

Entwicklung der Prävalenz

Es wird von einem weltweiten Anstieg von Prävalenz, Morbidität und Mortalität der COPD in den nächsten Jahren ausgegangen. Durch die weltweite Zunahme der Erkrankungshäufigkeit wird erwartet, dass die COPD bis 2020 zur dritthäufigsten Todesursache wird (³⁸Murray, et al., 1997). Die Autoren Geldmacher et al. (³²Geldmacher, et al., 2008) folgern aus den Ergebnissen der deutschen Stichprobe der BOLD-Studie unter Berücksichtigung der steigenden Lebenserwartung sowie der Änderung des Zigarettenkonsums eine Zunahme der COPD-Prävalenz in den kommenden Jahren insbesondere bei Frauen.

In der Publikation von Pritzkeleit et al. (³⁹Pritzkeleit, et al., 2010) wird die prozentuale Veränderung der rohen Rate von COPD im Jahr 2020 gegenüber 2010 mit 13,8 berichtet. Um die Veränderung pro Jahr zu erhalten, wird die prozentuale Veränderung von 13,8 durch 10 geteilt. Dementsprechend wäre im Mittel mit ca. 85.632 zusätzlichen Patienten pro Jahr zu den für das Jahr 2015 geschätzten Patienten zu rechnen. Diese Annahme ist jedoch mit hoher Unsicherheit behaftet.

Tabelle 3-18: Geschätzte Änderung der Anzahl der COPD-Patienten in Deutschland in den Jahren 2019 bis 2023

COPD-Prävalenz						
Jahre	2018*	2019	2020	2021	2022	2023
GOLD 1-4	6.205.245	6.290.877	6.376.509	6.462.141	6.547.773	6.633.405

* Schätzungen für das Jahr 2018 beruhen auf Angaben zum Bevölkerungsstand von 2015

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

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

Tabelle 3-19: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
FF/UMEC/VI (Trelegy Ellipta)	Mittelwert: 880.827 [untere Grenze: 465.313 – obere Grenze: 1.411.885]	Mittelwert: 783.936 [untere Grenze: 414.128 – obere Grenze: 1.256.578]

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Anzahl der COPD-Patienten in der Zielpopulation

Da das zu bewertende Arzneimittel FF/UMEC/VI gemäß Fachinformation 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, zugelassen ist, ergibt sich eine Einschränkung der COPD-Patientenpopulation, welche im Folgenden quantifiziert werden soll.

Da im Rahmen der deutschen Stichprobe der BOLD-Studie nur Probanden im Alter ≥ 40 Jahre teilgenommen haben, wird zunächst die Anzahl der COPD-Patienten ab dem 40. Lebensjahr bestimmt. Nach aktuellen Angaben des Statistischen Bundesamts lag der Bevölkerungsstand

zum 31.12.2015 bei rund 82.175.684 Personen, davon 47.009.431 (57,2%) im Alter von 40 Jahren oder älter (³⁶DESTATIS, 2016).

Da im Anwendungsgebiet des zu bewertenden Arzneimittels Patienten mit moderater bis schwerer COPD umfasst sind, werden nur Patienten ab Stadium GOLD 2 für die Abschätzung berücksichtigt. Die Prävalenz der COPD ab Stadium 2 wird gemäß Geldmacher et al. auf 5,8% geschätzt (³²Geldmacher, et al., 2008). Ausgehend von rund 47.009.431 Personen ≥ 40 Jahren und einer Prävalenz der COPD von 5,8% ab Stadium 2 kann von rund 2.726.547 Patienten mit moderater und schwerer COPD in dieser Altersgruppe ausgegangen werden.

In der Literatur können nur eingeschränkt deutsche, bevölkerungsrepräsentative Angaben zur Medikation von COPD-Patienten oder deren Symptomatik gefunden werden. Ebenso liegen keine bevölkerungsbezogenen Daten zur Verteilung von COPD-Patienten über die GOLD ABCD-Stadien oder zur Häufigkeit von Exazerbationen und Symptomatik vor.

In der deutschen BOLD-Stichprobe werden für 45,9% der COPD-Patienten im Stadium 2 Husten, für 54,1% Auswurf und für 27,0% Giemen berichtet. Für COPD-Patienten im Stadium 3 oder höher bei 33,3% Husten, 66,7% Auswurf und 50,0% Giemen (³²Geldmacher, et al., 2008). Angaben zum Leitsymptom Atemnot oder eine kombinierte Angabe zum Auftreten irgendeines der berücksichtigten Symptome werden ebenso wie Angaben zur Medikation nicht gegeben, sodass diese Angaben nicht zur Berechnung der Größe der Zielpopulation genutzt werden können.

Aus zwei weiteren deutschen Bevölkerungsstudien mit ähnlichem Design wie die deutsche BOLD-Studie kann auf den Anteil der Patienten mit COPD geschlossen werden, die über Symptome berichten. In der Studie von Karrasch et al., die eine bevölkerungsbezogene Stichprobe der KORA-Studienplattform im Raum Augsburg im Alter zwischen 41-90 Jahren untersucht und eine mit der BOLD-Studie vergleichbare COPD-Definition zugrunde legt, wird zum einen eine vergleichbare Größenordnung der COPD-Prävalenz und innerhalb der identifizierten COPD-Patienten eine Prävalenz von Symptomen einer chronischen Bronchitis (definiert als Husten oder Auswurf an den meisten Tagen innerhalb der letzten 3 Monate gem. WHO-Definition) von 53% berichtet, ohne Atemnot zu berücksichtigen (⁴⁰Karrasch, et al., 2016). Aus der bereits oben genannten Studie von Gläser et al., basierend auf den bevölkerungsbezogenen SHIP-Studien, geht hervor, dass innerhalb der als COPD-Patienten identifizierten Teilnehmer ≥ 40 Jahre 20,7% über Symptome einer chronischen Bronchitis berichten, 41,4% über Atemnot und 17,2% sowohl über die Symptome der chronischen Bronchitis als auch Atemnot berichten (³³Gläser, et al., 2010). Zusammengenommen kann basierend auf dieser Studie davon ausgegangen werden, dass 79,3% der identifizierten COPD-Patienten als symptomatisch angesehen werden können (³³Gläser, et al., 2010). Diese beiden Studien werden im Folgenden zur Abschätzung der Häufigkeit von Symptomen bei Personen mit COPD verwendet, da sie ebenfalls wie die BOLD-Studie einem bevölkerungsbezogenen Ansatz folgen.

Anhaltspunkte zu medikamentösen Behandlungsmustern (insbes. zur Häufigkeit der ICS+LABA bzw. ICS+LABA+LAMA-Behandlung), die in genannten bevölkerungs-

bezogenen Studien fehlen, können in deutschen Kohortenstudien und Registern gefunden werden. In der Literatur konnten mit der COSYCONET COPD-Kohorte und dem DACCORD-Register zwei mögliche Datenquellen identifiziert werden, die zur Abschätzung der Häufigkeit von Symptomen unter ICS+LABA-Behandlung genutzt werden können (⁴¹Karch, et al., 2016;⁴²Worth, et al., 2016). Die Populationen dieser Datenquellen werden in Tabelle 3-20 kurz dargestellt.

Tabelle 3-20: Gegenüberstellung der Populationen der nationalen COSYCONET COPD-Kohorte und des DACCORD COPD-Registers

	COSYCONET COPD-Kohorte (⁴¹ Karch, et al., 2016)	DACCORD COPD-Register (⁴² Worth, et al., 2016)
Einschlusskriterien	Alter \geq 40 Jahre COPD-Diagnose oder chronische Bronchitis	Alter \geq 40 Jahre Ärztliche COPD-Diagnose (gem. DMP COPD-Kriterien) Initiierung / Änderung einer COPD-Erhaltungstherapie
n	2.741	5.924
durchschnittliches Alter	65,1	65,7
% Männer	59	60
durchschnittlicher FEV₁ % Sollwert	56,9	61,6
Stadienverteilung		
% GOLD 1	7,5	17,6
% GOLD 2	35,1	48,6
% GOLD 3	31,8	27,9
% GOLD 4	9,1	5,9
% GOLD 0/undefiniert	16,4	-
% symptomatisch	74,0 ¹	96,6
durchschnittlicher CAT	18,2 ²	20,2
% behandelt mit ICS+LABA	14,9 ³	4,0 ⁴
% behandelt mit ICS+LABA+LAMA	50,4 ³	28,2 ⁴
% behandelt mit ICS+LABA oder ICS+LABA+LAMA	65,3	32,2

Quellen: ¹ (⁴³Wacker, et al., 2017, nur bezogen auf Population in GOLD 1-4) ² (⁴⁴Wacker, et al., 2016, nur bezogen auf Population in GOLD 1-4) ³ in Teilpopulation (entsprechend dem Anwendungsgebiet von FF/UMEC/VI): Teilnehmer mit Dauertherapie, die entweder über mind. eine schwere Exazerbation in den letzten 12 Monaten berichten, oder über Symptome klagen (definiert als CAT \geq 10; kombiniert 88,6% der Kohorte; Kapitel 8, ⁴⁵Lucke, et al., 2017). ⁴ (eigene Berechnung auf Grundlage von ⁴²Worth, et al., 2016, gewichteter Mittelwert über Tabelle 3).

Innerhalb der Nationalen COPD-Kohorte COSYCONET mit 2741 Teilnehmern (⁴¹Karch, et al., 2016) können 74% der COPD-Patienten in GOLD 1-4 als symptomatisch angesehen werden (⁴³Wacker, et al., 2017). Als symptomatisch gelten hier Patienten, die über Husten (Frage im CAT ≥ 3), Auswurf (Frage im CAT ≥ 3) oder Atemnot berichten (mMRC ≥ 2). In einer zusätzlichen Auswertung der Nationalen COPD-Kohorte COSYCONET, wurden für Teilnehmer mit Dauertherapie, die entweder über mindestens eine schwere Exazerbation in den letzten 12 Monaten berichten, oder über Symptome klagen (definiert als CAT ≥ 10) (kombiniert 88,6% der Kohorte) die Medikationsdaten analysiert. Innerhalb dieser als symptomatisch (im Sinne des Anwendungsgebietes von FF/UMEC/VI) zu bezeichnenden Gruppe werden 14,9% mit ICS+LABA und 50,4% mit ICS+LABA+LAMA therapiert (Kapitel 8, ⁴⁵Lucke, et al., 2017).

Als weitere Datenquelle konnte mittels einer Literaturrecherche das DACCORD-Register mit 5924 Teilnehmern identifiziert werden (⁴²Worth, et al., 2016). Dieses nicht-interventionelle, longitudinale deutsche Register umfasst COPD-Patienten aus dem ambulanten Versorgungsbereich, die auf eine Dauermedikation eingestellt werden oder deren Dauertherapie umgestellt wird. Bei Aufnahme in das Register werden nur 3,4% der Teilnehmer als symptomfrei dargestellt. 85,9% berichten über Belastungsdyspnoe, 65,7% über Husten. In der DACCORD-Gesamtpopulation werden bei Registereinschluss 4,0% mit ICS+LABA behandelt, 28,2% mit ICS+LABA+LAMA (eigene Berechnung auf Grundlage von Worth et al. 2016 (⁴²Worth, et al., 2016)).

Um die Größe der Zielpopulation abzuschätzen, wird nun basierend auf der geschätzten COPD-Population ≥ 40 Jahren in GOLD 2 und höher davon ausgegangen, dass etwa 53,0% bis hin zu 79,3% dieser Patienten als symptomatisch bezeichnet werden können (³³Gläser, et al., 2010; ⁴⁰Karrasch, et al., 2016).

Im nächsten Schritt werden Angaben aus der Nationalen COPD-Kohorte COSYCONET und dem DACCORD-Register benutzt, um zu einer Abschätzung zu gelangen, wie viele der symptomatischen COPD-Patienten mit ICS+LABA und ICS+LABA+LAMA behandelt werden.

Im letzten Schritt der Abschätzung werden nur gesetzlich versicherte COPD-Patienten berücksichtigt, wobei davon ausgegangen wird, dass 86,9% der Gesamtbevölkerung in der GKV versichert sind (⁴⁶BMG, 2016).

Die Berechnung der Zielpopulation wird tabellarisch dargestellt:

Tabelle 3-21: Herleitung der geschätzten Anzahl der COPD-Patienten in der Zielpopulation

Ableitung der Zielpopulation	Prozentualer Anteil	Anzahl an COPD-Patienten in der Zielpopulation
Gesamtbevölkerung ≥ 40 Jahre ¹		47.009.431
COPD-Prävalenz bei Probanden im Alter ≥ 40 Stufe 2-4 ²	5,8%	2.726.547
Symptomatische COPD-Patienten	Mittelwert: 66,2% Untere Grenze: 53,0% ³ Obere Grenze: 79,3% ⁴	1.804.974 Untere Grenze: 1.445.070 Obere Grenze: 2.162.152
Davon behandelt mit ICS+LABA oder ICS+LABA+LAMA	Mittelwert: 48,8% Untere Grenze: 32,2% ⁵ Obere Grenze: 65,3% ⁶	880.827 Untere Grenze: 465.313 ⁸ Obere Grenze: 1.411.885 ⁹
Davon GKV-versichert	86,9% ⁷	783.936 Untere Grenze: 414.128 Obere Grenze: 1.256.578
¹ Angaben des Statistischen Bundesamtes zum Bevölkerungsstand 2015 (³⁶ DESTATIS, 2016) ² basierend auf Geldmacher et al. 2008 (³² Geldmacher, et al., 2008) ³ basierend auf Karrasch et al. 2016 (⁴⁰ Karrasch, et al., 2016) ⁴ basierend auf Gläser et al. 2010 (³³ Gläser, et al., 2010) ⁵ basierend auf Worth et al. 2016 (⁴² Worth, et al., 2016) ⁶ (⁴⁵ Lucke, et al., 2017) ⁷ (⁴⁶ BMG, 2016) ⁸ Wert der unteren Grenze des vorherigen Berechnungsschritts verwendet ⁹ Wert der oberen Grenze des vorherigen Berechnungsschritts verwendet		

Die im Mittel abgeschätzten rund 783.936 GKV-versicherten COPD-Patienten der Zielpopulation werden als untere Grenze der Schätzung angesehen, da eine potentielle Zunahme der COPD-Prävalenz zwischen dem Datenerhebungszeitraum in der deutschen Stichprobe der BOLD-Studie im Jahr 2005 und 2018 besteht und für die Hochrechnung keine Angaben zu erwachsenen COPD-Patienten im Alter < 40 Jahren in der BOLD-Studie (³²Geldmacher, et al., 2008) gemacht werden.

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

Die gesamte Abschätzung der Größe der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels ist mit hoher Unsicherheit behaftet. Mehrere Gründe tragen dazu bei:

Zum einen ist die Datenlage zur Prävalenz der COPD nach Stadien in Deutschland begrenzt. Die Ergebnisse der deutschen Stichprobe der BOLD-Studie (³²Geldmacher, et al., 2008) sind aufgrund der kleinen und regional begrenzten Stichprobe (683 Probanden im Raum Hannover) nur begrenzt bevölkerungsrepräsentativ. Daher sollten diese Studienergebnisse, wenn sie als Grundlage einer Schätzung zur COPD-Prävalenz in Deutschland herangezogen werden, mit Vorsicht interpretiert werden. Jedoch wird bei COPD von einer geographisch relativ homogen verteilten Prävalenz ausgegangen (¹⁴BÄK, et al., 2012). Dies zeigen auch weitere bevölkerungsbezogene Studien aus dem Raum Greifswald und Augsburg (³³Gläser, et al., 2010;⁴⁰Karrasch, et al., 2016). Daher ist die Verwendung der Ergebnisse der BOLD-Studie (³²Geldmacher, et al., 2008) als Basis für die durchgeführte Schätzung gerechtfertigt.

Allerdings ist zu berücksichtigen, dass die vorgenommene Schätzung die wahre Prävalenz der COPD in Deutschland leicht unterschätzt, da zum einen die Bevölkerung unter 40 Jahren nicht berücksichtigt wurde und zum anderen davon ausgegangen werden kann, dass die Prävalenz der COPD seit der Durchführung der BOLD-Studie im Jahr 2005 aufgrund der Alterung der Bevölkerung angestiegen ist.

In der Literatur finden sich Anhaltspunkte für die Prävalenz der COPD in unter 40-Jährigen: In einem systematischen Review von Halbert et al. (⁴⁷Halbert, et al., 2006) wurden Artikel aus den Jahren 1990 bis 2004 eingeschlossen, in denen die COPD-Prävalenz in insgesamt 28 Ländern untersucht wurde. Aus den Daten wurde eine gepoolte COPD-Prävalenz bei unter 40-jährigen Erwachsenen von 3,1% ermittelt. Allerdings sind diese Daten als veraltet anzusehen und ihre Übertragbarkeit auf den deutschen Kontext ist fragwürdig. Daher wurde davon abgesehen, die Gruppe möglicher COPD-Patienten unter 40 Jahren zu berücksichtigen, auch da in den verwendeten Datenquellen hinsichtlich Symptomatik und Behandlung keine Angaben für COPD-Patienten unter 40 Jahren gemacht werden.

Eine zu erwartende Steigerung der COPD-Prävalenz seit 2005 wurde ebenfalls nicht quantifiziert. Auch wenn für Deutschland eine prozentuale Veränderung der rohen Rate von COPD im Jahr 2020 gegenüber 2010 mit 13,8% berichtet worden ist (³⁹Pritzkuleit, et al., 2010), liefert diese Studie allerdings keine Anhaltspunkte über die Steigerung der Prävalenz höherer COPD-Stadien.

Mit deutlich größerer Unsicherheit als die Prävalenzschätzungen sind die verwendeten Angaben zur Abschätzung des Anteils symptomatischer COPD-Patienten behaftet. Aufgrund unterschiedlicher Definitionen der Symptomatik variieren diese Zahlen erheblich. In zwei bevölkerungsbezogenen Studien konnten Angaben gefunden werden, die zur Schätzung einer unteren und oberen Grenze verwendet werden konnten (³³Gläser, et al., 2010;⁴⁰Karrasch, et al., 2016). Allerdings berücksichtigen diese Studien in ihrer Definition von Symptomatik keine Exazerbationen.

Weitere Unsicherheit bei der Abschätzung der Größe der Zielpopulation resultiert aus den verwendeten Angaben zur Häufigkeit der ICS+LABA bzw. ICS+LABA+LAMA-Behandlung in symptomatischen COPD-Patienten, da diese Abschätzungen auf möglicherweise nicht repräsentativen Angaben aus der Nationalen COPD-Kohorte und eines Registers beruhen.

Schlussendlich sei zusätzlich zu beachten, dass alle Studien, die zur Abschätzung der Größe der Zielpopulation verwendet worden sind, das Kriterium $FEV_1/VK < 0,7$ zur Definition der COPD zugrunde legen. Dieses in epidemiologischen Studien häufig angewendete Kriterium ist umstritten, da der fixe Grenzwert (0,7) im Vergleich zu altersabhängigen Grenzwerten (Lower Limit of Normal) von FEV_1/VK zu einer Überdiagnose der COPD in höheren Altersgruppen und zu einer Unterdiagnose in jüngeren Altersgruppen führt (⁴⁰Karrasch, et al., 2016,⁴⁸Swanney, et al., 2008). Für klinische Diagnosen wird daher empfohlen, altersabhängige Grenzwerte in Zusammenschau mit der Symptomatik der Patienten zu verwenden (⁴⁹Quanjer, et al., 2016). Somit muss davon ausgegangen werden, dass die Größe der Zielpopulation unter diesem Aspekt wohl deutlich überschätzt wurde. Anhaltspunkte für eine Überschätzung der Größe der Zielpopulation basierend auf Literaturangaben geben auch Auswertungen aktueller Versorgungsdaten (IMS Health Disease Analyzer, unveröffentlicht).

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen wird in vorliegendem Dossier für die Patientengruppe dargestellt, die eine Vorbehandlung mit einer ICS+LABA-Kombination hat. Daher wird aus der oben dargestellten Berechnung der potentiellen Zielpopulation die Patientengruppe, die bereits eine Dreifachbehandlung aus ICS+LABA+LAMA erhält, herausgerechnet.

Tabelle 3-22: Herleitung der geschätzten Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Ableitung der Zielpopulation	Prozentualer Anteil	Anzahl an COPD-Patienten in der Zielpopulation
Gesamtbevölkerung ≥ 40 Jahre ¹		47.009.431

COPD-Prävalenz bei Probanden im Alter ≥ 40 Stufe 2-4 ²	5,8%	2.726.547
Symptomatische COPD-Patienten	Mittelwert: 66,2% Untere Grenze: 53,0% ³ Obere Grenze: 79,3% ⁴	1.804.974 Untere Grenze: 1.445.070 Obere Grenze: 2.162.152
Davon behandelt mit ICS+LABA	Mittelwert: 9,5% Untere Grenze: 4,0% ⁵ Obere Grenze: 14,9% ⁶	171.473 Untere Grenze: 57.803 ⁸ Obere Grenze: 322.16 ⁹
Davon GKV-versichert	86,9% ⁷	149.010 Untere Grenze: 50.231 Obere Grenze: 279.958

¹ Angaben des Statistischen Bundesamtes zum Bevölkerungsstand 2015 (³⁶DESTATIS, 2016)
² basierend auf Geldmacher et al. 2008 (³²Geldmacher, et al., 2008)
³ basierend auf Karrasch et al. 2016 (⁴⁰Karrasch, et al., 2016)
⁴ basierend auf Gläser et al. 2010 (³³Gläser, et al., 2010)
⁵ basierend auf Worth et al. 2016 (⁴²Worth, et al., 2016)
⁶ (⁴⁵Lucke, et al., 2017)
⁷ (⁴⁶BMG, 2016)
⁸ Wert der unteren Grenze des vorherigen Berechnungsschritts verwendet
⁹ Wert der oberen Grenze des vorherigen Berechnungsschritts verwendet

Tabelle 3-23: 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
FF/UMEC/VI (Trelegy Ellipta)	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)	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen	149.010 [50.231-279.958]

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Zur Abschätzung der Größe der Population für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen gezeigt wird, wird auf die Herleitung in Kapitel 3.2.4 verwiesen.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

Für epidemiologische Daten zu COPD wurde u.a. auf eine aktuelle Literaturrecherche zur Prävalenz von COPD zurückgegriffen (Weißbuch Lunge 2014). Darüber hinaus wurden eigene Literaturrecherchen zur Epidemiologie von COPD in PubMed durchgeführt. Die Geschäftsstelle der Nationalen COPD Kohorte COSYCONET an der Philipps-Universität Marburg erstellte im Auftrag von GSK einen Bericht, der für die Abschätzung der Größe der Zielpopulation genutzt wurde (⁴⁵Lucke, et al., 2017). Angaben zum Bevölkerungsstand und zum Anteil der gesetzlich Versicherten an der Gesamtbevölkerung wurden öffentlich verfügbaren Statistiken entnommen. Zusätzlich wurde im Internet nach Beschlüssen des Gemeinsamen Bundesausschusses zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V gesucht.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. GOLD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease - Report 2018. 23.01.2018. Available from: <http://goldcopd.org/gold-reports/>.

2. Punekar YS; Sharma S; Pahwa A; Takyar J; Naya I; Jones PW. Rescue medication use as a patient-reported outcome in COPD: a systematic review and regression analysis. *Respiratory Research*. 2017; 18(1): 86.

3. Barnes P; Celli B. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *European Respiratory Journal*. 2009; 33(5): 1165-85.

4. Barr RG; Bluemke DA; Ahmed FS; Carr JJ; Enright PL; Hoffman EA, et al. Percent emphysema, airflow obstruction, and impaired left ventricular filling. *New England Journal of Medicine*. 2010; 362(3): 217-27.

5. Andreas S; Hering T; Mühlig S; Nowak D; Raupach T; Worth H. Tabakentwöhnung bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung. *Deutsches Ärzteblatt*. 2009; 106(16): 276-82.

6. Vogelmeier C; Buhl R; Criée C; Gillissen A; Kardos P; Köhler D, et al. 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*. 2007; 61(05): e1-e40.

7. Barker D; Godfrey K; Fall C; Osmond C; Winter P; Shaheen S. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *BMJ*. 1991; 303(6804): 671-5.

8. Lawlor DA; Ebrahim S; Smith GD. Association of birth weight with adult lung function: findings from the British Women's Heart and Health Study and a meta-analysis. *Thorax*. 2005; 60(10): 851-8.

9. Balmes J; Becklake M; Blanc P; Henneberger P. American Thoracic Society Statement: Occupational contribution to the burden of airway disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2003; 167(5): 787.
10. Orozco-Levi M; Garcia-Aymerich J; Villar J; Ramirez-Sarmiento A; Anto J; Gea J. Wood smoke exposure and risk of chronic obstructive pulmonary disease. *European Respiratory Journal*. 2006; 27(3): 542-6.
11. Stoller JK; Aboussouan LS. α 1-antitrypsin deficiency. *The Lancet*. 2005; 365(9478): 2225-36.
12. Hunninghake GM; Cho MH; Tesfaigzi Y; Soto-Quiros ME; Avila L; Lasky-Su J, et al. MMP12, lung function, and COPD in high-risk populations. *New England Journal of Medicine*. 2009; 361(27): 2599-608.
13. Celli BR; MacNee W; Agusti A; Anzueto A; Berg B; Buist AS, et al. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *European Respiratory Journal*. 2004; 23(6): 932-46.
14. BÄK, Bundesärztekammer; KBV, Kassenärztliche Bundesvereinigung; AWMF, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Fachgesellschaften. Nationale Versorgungsleitlinie COPD - Langfassung Version 1.9 Januar 2012, basierend auf der Fassung vom Februar 2006 (AWMF-Reg-Nr. nvl/003) 2012. 20.09.2017. Available from: <http://www.copd.versorgungsleitlinien.de>.
15. Vogelmeier C; Buhl R; Burghuber O; Criée C-P; Ewig S; Godnic-Cvar J, et al. S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD); AWMF-Register Nr. 020/006, Klasse S2e 2018 22.02.2018. Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-006l_S2k_COPD_chronisch-obstruktive-Lungenerkrankung_2018-01.pdf.
16. Hurst JR; Vestbo J; Anzueto A; Locantore N; Müllerova H; Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *New England Journal of Medicine*. 2010; 363(12): 1128-38.
17. Buist AS; McBurnie MA; Vollmer WM; Gillespie S; Burney P; Mannino DM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *The Lancet*. 2007; 370(9589): 741-50.

18. Foreman MG; Zhang L; Murphy J; Hansel NN; Make B; Hokanson JE, et al. Early-onset chronic obstructive pulmonary disease is associated with female sex, maternal factors, and African American race in the COPD Gene Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2011; 184(4): 414-20.
19. Varela ML; De Oca MM; Halbert R; Muiño A; Perez-Padilla R; Tálamo C, et al. Sex-related differences in COPD in five Latin American cities: the PLATINO study. *European Respiratory Journal*. 2010; 36(5): 1034-41.
20. GSK, GlaxoSmithKline. Fachinformation Trelegy Ellipta. Nov. 2017.
21. Levy ML; Dekhuijzen P; Barnes P; Broeders M; Corrigan C; Chawes B, et al. Inhaler technique: facts and fantasies. A view from the Aerosol Drug Management Improvement Team (ADMIT). *NPJ Primary Care Respiratory Medicine*. 2016; 26: 16017.
22. Lavorini F; Magnan A; Dubus JC; Voshaar T; Corbetta L; Broeders M, et al. Effect of incorrect use of dry powder inhalers on management of patients with asthma and COPD. *Respiratory Medicine*. 2008; 102(4): 593-604.
23. Schulte M; Osseiran K; Betz R; Wencker M; Brand P; Meyer T, et al. Handling of and preferences for available dry powder inhaler systems by patients with asthma and COPD. *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery*. 2008; 21(4): 321-8.
24. Wedzicha JA; Banerji D; Chapman KR; Vestbo J; Roche N; Ayers RT, et al. Indacaterol–glycopyrronium versus salmeterol–fluticasone for COPD. *New England Journal of Medicine*. 2016; 2016(374): 2222-34.
25. Lipson DA; Barnacle H; Birk R; Brealey N; Locantore N; Lomas DA, et al. FULFIL Trial: Once-Daily Triple Therapy in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory And Critical Care Medicine*. 2017;196(4):438-446.
26. Vestbo J; Papi A; Corradi M; Blazhko V; Montagna I; Francisco C, et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2017; 389(10082): 1919-29.
27. Lipson DA. Publikation zu den Ergebnissen der IMPACT-Studie. Im Erscheinen.

28. Crompton G; Barnes P; Broeders M; Corrigan C; Corbetta L; Dekhuijzen R, et al. The need to improve inhalation technique in Europe: a report from the Aerosol Drug Management Improvement Team. *Respiratory Medicine*. 2006; 100(9): 1479-94.
29. Lamprecht B; Soriano JB; Studnicka M; Kaiser B; Vanfleteren LE; Gnatiuc L, et al. Determinants of underdiagnosis of COPD in national and international surveys. *CHEST Journal*. 2015; 148(4): 971-85.
30. Gillissen A; Welte T. *Weißbuch Lunge 2014: Herausforderungen, Zukunftsperspektiven, Forschungsansätze-Zur Lage und Zukunft der Pneumologie in Deutschland: Frischtexte Verlag*; 2014.
31. Atsou K; Chouaid C; Hejblum G. Variability of the chronic obstructive pulmonary disease key epidemiological data in Europe: systematic review. *BMC Medicine*. 2011; 9(1): 7.
32. Geldmacher H; Biller H; Herbst A; Urbanski K; Allison M; Buist AS, et al. Die Prävalenz der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) in Deutschland. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2008; 133(50): 2609-14.
33. Gläser S; Schäper C; Obst A; Ittermann T; Völzke H; Felix SB, et al. Impact of different definitions of airflow limitation on the prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in the general population. *Respiration*. 2010; 80(4): 292-300.
34. Steppuhn H; Kuhnert R; Scheidt-Nave C. 12-Monats-Prävalenz der bekannten chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) in Deutschland. Robert-Koch-Institut. *Journal of Health Monitoring*. 2017.
35. Gibson GJ; Loddenkemper R; Lundbäck B; Sibille Y. Chronic obstructive pulmonary disease (chapter 13). *Respiratory health and disease in Europe: the new European Lung White Book*: European Respiratory Society; 2013.
36. DESTATIS, Statistisches Bundesamt., Statistik Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre 2016. 02.01.2018. Available from: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data;jsessionid=BEF258FAC8559267EF28D47CAAC343E4.tomcat_GO_2_1?operation=abruftabelleAbrufen&selectionname=12411-0005&levelindex=0&levelid=1514895442443&index=4.
37. De Marco R; Accordini S; Cerveri I; Corsico A; Sunyer J; Neukirch F, et al. An international survey of chronic obstructive pulmonary disease in young adults according to GOLD stages. *Thorax*. 2004; 59(2): 120-5.

38. Murray CJ; Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *The Lancet*. 1997; 349(9064): 1498-504.
39. Pritzkeleit R; Beske F; Katalinic A. Erkrankungszahlen in der Pneumologie—eine Projektion bis 2060. *Pneumologie*. 2010; 64(09): 535-40.
40. Karrasch S; Brüske I; Smith MP; Thorand B; Huth C; Ladwig K-H, et al. What is the impact of different spirometric criteria on the prevalence of spirometrically defined COPD and its comorbidities? Results from the population-based KORA study. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2016; 11: 1881.
41. Karch A; Vogelmeier C; Welte T; Bals R; Kauczor H-U; Biederer J, et al. The German COPD cohort COSYCONET: Aims, methods and descriptive analysis of the study population at baseline. *Respiratory Medicine*. 2016; 114: 27-37.
42. Worth H; Buhl R; Criée C-P; Kardos P; Mailänder C; Vogelmeier C. The ‘real-life’ COPD patient in Germany: The DACCORD study. *Respiratory Medicine*. 2016; 111: 64-71.
43. Wacker ME; Kitzing K; Jörres RA; Leidl R; Schulz H; Karrasch S, et al. The contribution of symptoms and comorbidities to the economic impact of COPD: an analysis of the german COsYCOneT cohort. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2017; 12: 3437.
44. Wacker ME; Jörres RA; Karch A; Wilke S; Heinrich J; Karrasch S, et al. Assessing health-related quality of life in COPD: comparing generic and disease-specific instruments with focus on comorbidities. *BMC Pulmonary Medicine*. 2016; 16(1): 70.
45. Lucke T; Herrera RF; Wacker M; Holle R; Jörres RA. Identification and description of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) patients eligible for treatment with fluticasonefuroate/umeclidinium/vilanterol/trifenatate/mepolizumab and umeclidinium/vilanterol trifenatate in a German national COPD cohort called COSYCONET. 21.09.2017.
46. BMG, Bundesministerium für Gesundheit,. Statistik Mitglieder und Familienangehörige GKV (Bund und nach Versicherungen) 2016 02.01.2018. Available from: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte.html>.

47. Halbert R; Natoli J; Gano A; Badamgarav E; Buist AS; Mannino D. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *European Respiratory Journal*. 2006; 28(3): 523-32.
48. Swanney MP; Ruppel G; Enright PL; Pedersen OF; Crapo RO; Miller MR, et al. Using the lower limit of normal for the FEV1/FVC ratio reduces the misclassification of airway obstruction. *Thorax*. 2008; 63(12):1046-51.
49. Quanjer PH; Steenbruggen I; Van Den Berg JW. Diagnosis of airways obstruction should be based on symptoms and an FEV1/FVC ratio below the lower limit of normal. *BMJ*. 2016; 352: i397.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, so dass daraus in Tabelle 3-31 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-19 bis 3-31 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 3-24: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Trelegy Ellipta 92 mcg/55 mcg/22 mcg	Erwachsene Patienten mit moderater bis schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die mit einer Kombination aus inhalativen Kortikosteroiden und langwirksamen Beta-2-Agonisten nicht ausreichend eingestellt sind	1x täglich eine Inhalation (kontinuierlich)	365	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Inhalative Kortikosteroide (ICS)				
Beclometason z.B. Beclometason-ratiopharm® Dosieraerosol 100 mcg	Zur Behandlung von Patienten mit Atemwegserkrankungen, wenn die Anwendung von Glukokortikoiden erforderlich ist.	2x täglich zwei bis drei Inhalationen (kontinuierlich)	365	1
Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)				
Formoterol z.B. Formoterol-ratiopharm® 12 mcg	Patienten mit chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung	2x täglich eine Inhalation (kontinuierlich)	365	1
Indacaterol z.B. Onbrez® Breezhaler® 150 mcg	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung	1x täglich eine Inhalation (kontinuierlich)	365	1
Salmeterol z.B. Serevent® 25 mcg	Patienten mit Verengung der Atemwege durch Krämpfe der Bronchialmuskulatur	2x täglich zwei Inhalationen (kontinuierlich)	365	1
Olodaterol z.B. Striverdi® Respimat® 2,5 mcg	Erwachsene Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	1x täglich zwei Inhalationen (kontinuierlich)	365	1
Langwirksame Muskarinrezeptor-Antagonisten (LAMA)				
Aclidinium z.B. Eklira® Genuair® 322 mcg	Erwachsene Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	2x täglich eine Inhalation (kontinuierlich)	365	1
Tiotropium z.B. Spiriva® Respimat® 2,5 mcg	Erwachsene Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	1x täglich zwei Inhalationen (kontinuierlich)	365	1
Umeclidinium z.B. Incruse® 55 mcg	Erwachsene Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	1x täglich eine Inhalation (kontinuierlich)	365	1

Glycopyrronium z.B. Seebri® Breezhaler® 44 mcg	Erwachsene Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	1x täglich eine Inhalation (kontinuierlich)	365	1
Fixkombinationen aus LAMA und LABA				
Indacaterol/ Glycopyrronium z.B. Ultibro® Breezhaler® 85 mcg/43 mcg	Erwachsene Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	1x täglich eine Inhalation (kontinuierlich)	365	1
Umeclidinium/Vilanterol z.B. Anoro® 55 mcg/22 mcg	Erwachsene Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	1x täglich eine Inhalation (kontinuierlich)	365	1
Acclidinium/ Formoterol z.B. Brimica® Genuair® 340 mcg/12 mcg	Erwachsene mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	2x täglich eine Inhalation (kontinuierlich)	365	1
Tiotropium/Olodaterol z.B. Spiolto® Respimat® 2,5 mcg/2,5 mcg	Erwachsene Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	1x täglich zwei Inhalationen (kontinuierlich)	365	1
Fixkombinationen aus ICS und LABA				
Budesonid/Formoterol z.B. Symbicort® 160 mcg/4,5 mcg	Erwachsene im Alter von 18 Jahren und älter mit COPD, die ein forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen (FEV ₁) <70% des Normwertes (nach Bronchodilatation) und Exazerbationen in der Vorgeschichte aufweisen, trotz einer regelmäßigen Behandlung mit Bronchodilatoren	2x täglich zwei Inhalationen (kontinuierlich)	365	1
Salmeterol/Fluticason z.B. Rolenium® 50 mcg/500 mcg	Erwachsene Patienten mit COPD, die eine FEV ₁ <60% des vorhergesagten Normwertes (vor Anwendung eines Bronchodilatators) und wiederholt Exazerbationen aufweisen und trotz kontinuierlicher Therapie mit Bronchodilatoren an signifikanten Symptomen leiden	2x täglich eine Inhalation (kontinuierlich)	365	1
Fluticason/Vilanterol z.B. Relvar® 92 mcg/22 mcg	Erwachsenen mit COPD mit einem FEV ₁ <70% des Normwertes (nach Anwendung eines Bronchodilatators), die trotz regelmäßiger bronchodilatatorischer Therapie Exazerbationen in der Vorgeschichte aufweisen	1x täglich eine Inhalation (kontinuierlich)	365	1

Beclometason/ Formoterol z.B. Foster® Nexthaler® 100 mcg/6 mcg	Erwachsene Patienten mit schwerer COPD ($FEV_1 < 50\%$ des Normwerts) und wiederholten Exazerbationen in der Vergangenheit, die trotz regelmäßiger Therapie mit langwirksamen Bronchodilatoren erhebliche Symptome aufweisen	2x täglich zwei Inhalationen (kontinuierlich)	365	1
Fixkombinationen aus ICS und LABA und LAMA				
Beclometason/ Formoterol/ Glycopyrronium z.B. Trimbow® 87 mcg/5 mcg/9 mcg	Erwachsene Patienten mit moderater bis schwerer COPD, die mit einer Kombination aus inhalativen Kortikosteroiden und langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika nicht adäquat behandelt sind	2x täglich zwei Inhalation (kontinuierlich)	365	1
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

Es gibt keine Unterschiede im Behandlungsmodus zwischen der Zielpopulation und der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-24 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Auswahl der aufgeführten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen erfolgte entsprechend der zweckmäßigen Vergleichstherapie „patientenindividuelle Therapieoptimierung nach Maßgabe des Arztes – unter Berücksichtigung der Vortherapie – mit LABA und LAMA und ggf. ICS“ (¹G-BA, 2017) unter Berücksichtigung der letzten Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Beratungsanforderung 2016-B-187 des G-BA (²G-BA, 2017).

Auch die Auswahl der beispielhaft aufgeführten Produkte der entsprechenden Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen bezieht sich auf diese zweckmäßige Vergleichstherapie (¹G-BA, 2017). In den Fällen, in denen in der Information über die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Beratungsanforderung 2016-B-187 des G-BA für Wirkstoffe oder Wirkstoffkombinationen keine Angabe zu beispielhaften Produkten zu finden war, wurde das entsprechend günstigste Produkt der jeweiligen Klasse gewählt. Die Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden aus den jeweiligen Fachinformationen entnommen (³GSK, 2017;⁴Ratiopharm, 2017;⁵ratiopharm, 2014;⁶Novartis, 2017;⁷GSK, 2015;⁸BI, 2016;⁹AZ, 2017;¹⁰BI, 2017;¹¹GSK, 2017;¹²Novartis, 2017;¹³Novartis, 2017;¹⁴GSK, 2017;¹⁵B-C M, 2017;¹⁶BI, 2017;¹⁷AZ, 2017;¹⁸Elpen, 2016;¹⁹GSK, 2017;²⁰Chiesi, 2017;²¹Chiesi, 2017).

Trelegy Ellipta

Die empfohlene Dosis von Trelegy Ellipta (92 mcg/55 mcg/22 mcg) 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, beträgt laut Fachinformation einmal täglich eine Inhalation (³GSK, 2017).

Inhalative Kortikosteroide (ICS)

Wenn die Anwendung von Glukokortikoiden erforderlich ist, sollten Patienten mit Atemwegserkrankungen (z.B. COPD) laut Empfehlung der Fachinformation Beclometason (z.B. Beclometason-ratiopharm[®] 100 mcg) zweimal täglich zwei- bis dreimal inhalieren (⁴Ratiopharm, 2017).

Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)

Die Dosierempfehlung für Formoterol-ratiopharm[®] (12 mcg) (Formoterol) liegt bei Patienten mit chronisch obstruktiver Atemwegserkrankungen bei der Inhalation des Inhalts einer Kapsel zweimal täglich (⁵ratiopharm, 2014).

Für erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung sieht die Fachinformation von Onbrez[®] Breezhaler[®] (15 mcg) (Indacaterol) die Inhalation des Inhalts einer Kapsel einmal täglich vor (⁶Novartis, 2017).

In der Behandlung von Atemwegserkrankungen mit Verengung der Atemwege durch Krämpfe der Bronchialmuskulatur empfiehlt die Fachinformation von Serevent[®] (25 mcg) (Salmeterol) Patienten zwei Inhalationen zweimal täglich (⁷GSK, 2015).

Laut Empfehlungen der Fachinformation sollten erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung Olodaterol (Striverdi[®] Respimat[®] 2,5 mcg/Hub) einmal täglich zwei Hübe inhalieren (⁸BI, 2016).

Langwirksame Muskarinrezeptor-Antagonisten (LAMA)

Die empfohlene Dosis von Aclidinium (322 mcg) (z.B. Eklira[®] Genuair[®] 322 mcg) bei chronischer obstruktiver Lungenerkrankung bei erwachsenen Patienten beträgt eine Inhalation zweimal täglich (⁹AZ, 2017).

Laut Fachinformation wird Spiriva[®] Respimat[®] (Tiotropium) bei Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung in der regulären Dosierung als zwei Inhalationen von 2,5 mcg einmal täglich eingesetzt (¹⁰BI, 2017).

In der Behandlung der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung liegt die Dosierempfehlung für Incruse® (55 mcg) (Umeclidinium) bei erwachsenen Patienten bei einer Inhalation einmal täglich (¹¹GSK, 2017).

In der Behandlung der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung bei erwachsenen Patienten ist die empfohlene Tagesdosis von Glycopyrronium (44 mcg) (Seebri® Breezhaler®) eine Inhalation einmal täglich (¹²Novartis, 2017).

Fixkombinationen aus LAMA und LABA

Erwachsene Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung sollten laut Empfehlung der Fachinformation die Kombination von Indacaterol/Glycopyrronium (z.B. Ultibro® Breezhaler® 85 mcg/43 mcg) einmal täglich den Inhalt einer Kapsel inhalieren. (¹³Novartis, 2017).

In der Behandlung der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung sieht die Fachinformation von Umeclidinium/Vilanterol (z.B. Anoro®) für erwachsene Patienten eine Inhalation von 55 mcg/22 mcg einmal täglich vor (¹⁴GSK, 2017).

Für die Fixkombination aus Aclidinium und Formoterol zum Beispiel (Brimica® Genuair® 340 mcg/12 mcg) sieht die Fachinformation für erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung eine Inhalation zweimal täglich vor (¹⁵B-C M, 2017).

In der Behandlung der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung liegt die Dosierempfehlung für Spiolto® Respimat® (Tiotropium/Olodaterol) (2,5 mcg/2,5 mcg) bei erwachsenen Patienten bei einmal täglich zwei Inhalationen (¹⁶BI, 2017).

Fixkombinationen aus ICS und LABA

Die Dosierempfehlung für die Fixkombination aus Budesonid und Formoterol (z.B. Symbicort®) (160 mcg/4,5 mcg) liegt bei zwei Inhalationen zweimal täglich bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und älter mit COPD, die trotz regelmäßiger Behandlung mit Bronchodilatoren, ein FEV₁ <70% des Normwerts (nach Bronchodilatation) und Exazerbationen in der Vorgeschichte aufweisen (¹⁷AZ, 2017).

Für die Fixkombination aus Fluticason und Salmeterol (50 mcg/500 mcg), zum Beispiel Rolenium®, liegt die Dosierempfehlung bei einer Inhalation zweimal täglich bei erwachsenen Patienten mit COPD, die eine FEV₁ <60% des vorhergesagten Normwerts (vor Anwendung eines Bronchodilatators) und wiederholt Exazerbationen aufweisen, und trotz kontinuierlicher Therapie mit Bronchodilatoren an signifikanten Symptomen leiden (¹⁸Elpen, 2016).

In der Behandlung von COPD sollen Erwachsene mit einem FEV₁ <70% des Normwerts (nach Anwendung eines Bronchodilatators), die trotz regelmäßiger bronchodilatatorischer Therapie Exazerbationen in der Vorgeschichte aufweisen, laut Empfehlung der Fachinformation die Kombination von Fluticason und Vilanterol (Relvar®) (92 mcg/22 mcg) einmal täglich einmal inhalieren (¹⁹GSK, 2017).

Für erwachsene Patienten mit schwerer COPD ($FEV_1 < 50\%$ des Normwerts) und wiederholten Exazerbationen in der Vergangenheit, die trotz regelmäßiger Therapie mit langwirksamen Bronchodilatoren erhebliche Symptome aufweisen, ist die empfohlene Tagesdosis von der Fixkombination aus Beclometason und Formoterol (100 mcg/6 mcg) (Foster[®] Nexthaler[®]) zwei Inhalationen zweimal täglich (²⁰Chiesi, 2017).

Fixkombinationen aus ICS und LABA und LAMA

Nach der Empfehlung der Fachinformation wird Trimbow[®] (87 mcg/5 mcg/9 mcg) (Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium) zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer COPD, die mit einer Kombination aus inhalativen Kortikosteroiden und langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika nicht adäquat behandelt sind, in der regulären Dosierung als zwei Inhalationen zweimal täglich eingesetzt (²¹Chiesi, 2017).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 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 3-24). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-25: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Trelegy Ellipta 92 mcg/55 mcg/22 mcg	Erwachsene Patienten mit moderater bis schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die mit einer Kombination aus inhalativen Kortikosteroiden und langwirksamen Beta-2-Agonisten nicht ausreichend eingestellt sind	1x täglich eine Inhalation (kontinuierlich)	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Inhalative Kortikosteroide (ICS)			
Beclometason z.B. Beclometason-ratiopharm® Dosieraerosol 100 mcg	Zur Behandlung von Patienten mit Atemwegserkrankungen, wenn die Anwendung von Glukokortikoiden erforderlich ist.	2x täglich zwei bis drei Inhalationen (kontinuierlich)	365
Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)			
Formoterol z.B. Formoterol-ratiopharm® 12 mcg	Patienten mit chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung	2x täglich eine Inhalation (kontinuierlich)	365
Indacaterol z.B. Onbrez® Breezhaler® 150 mcg	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung	1x täglich eine Inhalation (kontinuierlich)	365
Salmeterol z.B. Serevent® 25 mcg	Patienten mit Verengung der Atemwege durch Krämpfe der Bronchialmuskulatur	2x täglich zwei Inhalationen (kontinuierlich)	365
Olodaterol z.B. Striverdi® Respimat® 2,5 mcg	Erwachsene Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	1x täglich zwei Inhalationen (kontinuierlich)	365
Langwirksame Muskarinrezeptor-Antagonisten (LAMA)			
Acclidinium z.B. Eklira® Genuair® 322 mcg	Erwachsene Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	2x täglich eine Inhalation (kontinuierlich)	365
Tiotropium z.B. Spiriva® Respimat® 2,5 mcg	Erwachsene Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	1x täglich zwei Inhalationen (kontinuierlich)	365
Umeclidinium z.B. Incruse® 55 mcg	Erwachsene Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	1x täglich eine Inhalation (kontinuierlich)	365

Glycopyrronium z.B. Seebri® Breezhaler® 44 mcg	Erwachsene Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	1x täglich eine Inhalation (kontinuierlich)	365
Fixkombinationen aus LAMA und LABA			
Indacaterol/Glycopyrronium z.B. Ultibro® Breezhaler® 85 mcg/43 mcg	Erwachsene Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	1x täglich eine Inhalation (kontinuierlich)	365
Umeclidinium/Vilanterol z.B. Anoro® 55 mcg/22 mcg	Erwachsene Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	1x täglich eine Inhalation (kontinuierlich)	365
Acclidinium/Formoterol z.B. Brimica® Genuair® 340 mcg/12 mcg	Erwachsene mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	2x täglich eine Inhalation (kontinuierlich)	365
Tiotropium/Olodaterol z.B. Spiolto® Respimat® 2,5 mcg/2,5 mcg	Erwachsene Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	1x täglich zwei Inhalationen (kontinuierlich)	365
Fixkombinationen aus ICS und LABA			
Budesonid/Formoterol z.B. Symbicort® 160 mcg/4,5 mcg	Erwachsene im Alter von 18 Jahren und älter mit COPD, die ein forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen (FEV ₁) <70% des Normwertes (nach Bronchodilatation) und Exazerbationen in der Vorgeschichte aufweisen, trotz einer regelmäßigen Behandlung mit Bronchodilatoren	2x täglich zwei Inhalationen (kontinuierlich)	365
Salmeterol/Fluticason z.B. Rolenium® 50 mcg/500 mcg	Erwachsene Patienten mit COPD, die eine FEV ₁ <60% des vorhergesagten Normwertes (vor Anwendung eines Bronchodilatators) und wiederholt Exazerbationen aufweisen und trotz kontinuierlicher Therapie mit Bronchodilatoren an signifikanten Symptomen leiden	2x täglich eine Inhalation (kontinuierlich)	365
Fluticason/Vilanterol z.B. Relvar® 92 mcg/22 mcg	Erwachsenen mit COPD mit einem FEV ₁ <70% des Normwertes (nach Anwendung eines Bronchodilatators), die trotz regelmäßiger bronchodilatatorischer Therapie Exazerbationen in der Vorgeschichte aufweisen	1x täglich eine Inhalation (kontinuierlich)	365

Beclometason/Formoterol z.B. Foster® Nexthaler® 100 mcg/6 mcg	Patienten mit schwerer COPD (FEV ₁ <50% des Normwerts) und wiederholten Exazerbationen in der Vergangenheit, die trotz regelmäßiger Therapie mit langwirksamen Bronchodilatoren erhebliche Symptome aufweisen	2x täglich zwei Inhalationen (kontinuierlich)	365
Fixkombinationen aus ICS und LABA und LAMA			
Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium z.B. Trimbrow® 87 mcg/5 mcg/9 mcg	Erwachsene Patienten mit moderater bis schwerer COPD, die mit einer Kombination aus inhalativen Kortikosteroiden und langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika nicht adäquat behandelt sind	2x täglich zwei Inhalation (kontinuierlich)	365
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

Es gibt keine Unterschiede hinsichtlich der Behandlungstage pro Jahr zwischen der Zielpopulation und der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-26 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d.h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrundeliegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-26: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Trelegly Ellipta 92 mcg/55 mcg/22 mcg	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer COPD, die mit einer Kombination aus inhalativen Kortikosteroiden und langwirksamen Beta-2-Sympathomimetik a nicht adäquat behandelt sind.	365	1x täglich 92 mcg/ 55 mcg/ 22 mcg: 92 mcg/ 55 mcg/ 22 mcg	$\frac{365 \text{ Tage}}{\text{Jahr}} \times \frac{92\text{mcg}/55\text{mcg}/22\text{mcg}}{\text{Tag}}$ 33580mcg / 20075mcg/ 8030mcg Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Inhalative Kortikosteroide				
Beclometason z.B. Beclometason-ratiopharm® Dosieraerosol 100 mcg	Zur Behandlung von Patienten mit Atemwegserkrankungen, wenn die Anwendung von Glukokortikoiden erforderlich ist.	365	2x täglich 2-3x 100 mcg: 400-600 mcg	$\frac{365 \text{ Tage}}{\text{Jahr}} \times \frac{400\text{mcg}}{\text{Tag}}$ bis $\frac{365 \text{ Tage}}{\text{Jahr}} \times \frac{600\text{mcg}}{\text{Tag}}$ 146000mcg 219000mcg Jahr Jahr
Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)				
Formoterol z.B. Formoterol-ratiopharm® 12 mcg	Kinder ab 6 Jahren, jugendliche und erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung	365	2x täglich 12 mcg: 24 mcg	$\frac{365 \text{ Tage}}{\text{Jahr}} \times \frac{24\text{mcg}}{\text{Tag}}$ 8760mcg Jahr
Indacaterol z.B. Onbrez® Breezhaler® 150 mcg	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung	365	1x täglich 150 mcg: 150 mcg	$\frac{365 \text{ Tage}}{\text{Jahr}} \times \frac{150\text{mcg}}{\text{Tag}}$ 5470mcg Jahr

Salmeterol z.B. Serevent® 25 mcg	Patienten mit Verengung der Atemwege durch Krämpfe der Bronchialmuskulatur	365	2x täglich 2x 25 mcg: 100 mcg	$\frac{365 \text{ Tage}}{\text{Jahr}} \times \frac{100 \text{ mcg}}{\text{Tag}}$ <u>36500mcg</u> Jahr
Olodaterol z.B. Striverdi® Respimat® 2,5 mcg	Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	365	1x täglich 2x 2,5 mcg: 5 mcg	$\frac{365 \text{ Tage}}{\text{Jahr}} \times \frac{5 \text{ mcg}}{\text{Tag}}$ <u>1825mcg</u> Jahr
Langwirksame Muskarinrezeptor-Antagonisten (LAMA)				
Acclidinium z.B. Eklira® Genuair® 322 mcg	Erwachsene Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	365	2x täglich 322 mcg: 644 mcg	$\frac{365 \text{ Tage}}{\text{Jahr}} \times \frac{644 \text{ mcg}}{\text{Tag}}$ <u>235060mcg</u> Jahr
Tiotropium z.B. Spiriva® Respimat® 2,5 mcg	Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	365	1x täglich 2x 2,5 mcg: 5 mcg	$\frac{365 \text{ Tage}}{\text{Jahr}} \times \frac{5 \text{ mcg}}{\text{Tag}}$ <u>1825mcg</u> Jahr
Umeclidinium z.B. Incruse® 55 mcg	Erwachsene Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	365	1x täglich 55 mcg: 55 mcg	$\frac{365 \text{ Tage}}{\text{Jahr}} \times \frac{55 \text{ mcg}}{\text{Tag}}$ <u>20075mcg</u> Jahr
Glycopyrronium z.B. Seebri® Breezhaler® 44 mcg	Erwachsene Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	365	1x täglich 44 mcg: 44 mcg	$\frac{365 \text{ Tage}}{\text{Jahr}} \times \frac{44 \text{ mcg}}{\text{Tag}}$ <u>16060mcg</u> Jahr
Fixkombinationen aus LAMA und LABA				
Indacaterol/ Glycopyrronium z.B. Ultibro® Breezhaler® 85 mcg/43 mcg	Erwachsene Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	365	1x täglich 85 mcg/43 mcg: 85 mcg/ 43 mcg	$\frac{365 \text{ Tage}}{\text{Jahr}} \times \frac{85 \text{ mcg}/43 \text{ mcg}}{\text{Tag}}$ <u>31025mcg/ 15695mcg</u> Jahr
Umeclidinium/ Vilanterol z.B. Anoro® 55 mcg/22 mcg	Erwachsene Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	365	1x täglich 55 mcg/22 mcg: 55 mcg/ 22 mcg	$\frac{365 \text{ Tage}}{\text{Jahr}} \times \frac{55 \text{ mcg}/22 \text{ mcg}}{\text{Tag}}$ <u>20075mcg/ 8030mcg</u> Jahr

Acclidinium/ Formoterol z.B. Brimica® Genuair® 340 mcg/12 mcg	Erwachsene mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	365	2x täglich 340 mcg/ 12 mcg: 680 mcg/ 24 mcg	$\frac{365 \text{ Tage}}{\text{Jahr}} \times \frac{680 \text{ mcg}/24 \text{ mcg}}{\text{Tag}}$ <u>248200mcg/8760mcg</u> Jahr
Tiotropium/ Olodaterol z.B. Spiolto® Respimat® 2,5 mcg/2,5 mcg	Erwachsene Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	365	1x täglich 2x 2,5 mcg/ 2,5 mcg: 5 mcg/ 5 mcg	$\frac{365 \text{ Tage}}{\text{Jahr}} \times \frac{5 \text{ mcg}/5 \text{ mcg}}{\text{Tag}}$ <u>1825mcg/1825mcg</u> Jahr
Fixkombinationen aus ICS und LABA				
Budesonid/ Formoterol z.B. Symbicort® 160 mcg/4,5 mcg ^a	Erwachsene im Alter von 18 Jahren und älter mit COPD, die ein forciertes expiratorisches Einsekunden-volumen (FEV ₁) < 70% des Normwertes (nach Bronchodilatation) und Exazerbationen in der Vorgeschichte aufweisen, trotz einer regelmäßigen Behandlung mit Bronchodilatoren	365	2x täglich 2x 160 mcg/ 4,5 mcg: 640 mcg/ 18 mcg	$\frac{365 \text{ Tage}}{\text{Jahr}} \times \frac{800 \text{ mcg}/24 \text{ mcg}}{\text{Tag}}$ <u>292000mcg/8760mcg</u> Jahr
Salmeterol/ Fluticason z.B. Rolenium® 50 mcg/500 mcg	Patienten mit COPD, die eine FEV ₁ < 60% des vorhergesagten Normwertes (vor Anwendung eines Bronchodilatators) und wiederholt Exazerbationen aufweisen und trotz kontinuierlicher Therapie mit Bronchodilatoren an signifikanten Symptomen leiden	365	2x täglich 50mcg/500 mcg: 100 mcg/ 1000 mcg	$\frac{365 \text{ Tage}}{\text{Jahr}} \times \frac{100 \text{ mcg}/1000 \text{ mcg}}{\text{Tag}}$ <u>36500mcg/365000mcg</u> Jahr

Fluticason/ Vilanterol z.B. Relvar® 92 mcg/22 mcg ^a	Erwachsenen mit COPD mit einem FEV ₁ <70% des Normwerts (nach Anwendung eines Bronchodilatators), die trotz regelmäßiger bronchodilatatorischer Therapie Exazerbationen in der Vorgeschichte aufweisen	365	1x täglich 92 mcg/22 mcg: 92 mcg/ 22 mcg	$\frac{365 \text{ Tage}}{\text{Jahr}} \times \frac{100\text{mcg}/25\text{mcg}}{\text{Tag}}$ $\frac{36500\text{mcg}}{\text{Jahr}} / \frac{9125\text{mcg}}{\text{Jahr}}$
Beclometason/ Formoterol z.B. Foster® Nexthaler® 100 mcg/6 mcg	Patienten mit schwerer COPD (FEV ₁ <50% des Normwerts) und wiederholten Exazerbationen in der Vergangenheit, die trotz regelmäßiger Therapie mit langwirksamen Bronchodilatoren erhebliche Symptome aufweisen	365	2x täglich 2x 100 mcg/6 mcg: 400 mcg/ 24 mcg	$\frac{365 \text{ Tage}}{\text{Jahr}} \times \frac{400\text{mcg}/24\text{mcg}}{\text{Tag}}$ $\frac{146000\text{mcg}}{\text{Jahr}} / \frac{8760\text{mcg}}{\text{Jahr}}$
Fixkombinationen aus ICS und LABA und LAMA				
Beclometason/ Formoterol/ Glycopyrronium z.B. Trimbow® 87 mcg/5 mcg/9 mcg	Erwachsene Patienten mit moderater bis schwerer COPD, die mit einer Kombination aus inhalativen Kortikosteroiden und langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika nicht adäquat behandelt sind	365	2x täglich 2x 87 mcg/5 mcg/9 mcg: 348 mcg/ 20 mcg/ 36 mcg	$\frac{365 \text{ Tage}}{\text{Jahr}} \times \frac{348\text{mcg}/20\text{mcg}/36\text{mcg}}{\text{Tag}}$ $\frac{127020\text{mcg}}{\text{Jahr}} / \frac{7300\text{mcg}}{\text{Jahr}} / \frac{13140\text{mcg}}{\text{Jahr}}$
^a Der Verbrauch pro Gabe laut die Fachinformation ist nicht gleich die DDD laut WIDO				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-26 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Angaben zum Behandlungsmodus und Verbrauch pro Gabe des zu bewertenden Arzneimittels Trelegy Ellipta und der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehend aus ICS

(Beclometason), LABA (Formoterol, Indacaterol, Salmeterol, Olodaterol), LAMA (Aclidinium, Tiotropium, Umeclidinium, Glycopyrronium), LAMA+LABA Fixkombinationen (Indacaterol/Glycopyrronium, Umeclidinium/Vilanterol, Aclidinium/Formoterol, Tiotropium/Olodaterol), ICS+LABA Fixkombinationen (Budesonid/Formoterol, Salmeterol/Fluticason, Fluticason/Vilanterol, Beclometason/Formoterol) und ICS+LABA+LAMA Fixkombinationen (Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium) wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen (³GSK, 2017;⁴Ratiopharm, 2017;⁵ratiopharm, 2014;⁶Novartis, 2017;⁷GSK, 2015;⁸BI, 2016;⁹AZ, 2017;¹⁰BI, 2017;¹¹GSK, 2017;¹²Novartis, 2017;¹³Novartis, 2017;¹⁴GSK, 2017;¹⁵B-C M, 2017;¹⁶BI, 2017;¹⁷AZ, 2017;¹⁸Elpen, 2016;¹⁹GSK, 2017;²⁰Chiesi, 2017;²¹Chiesi, 2017).

Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient wurde anhand der DDD-Angaben aus der 2017 veröffentlichten Fassung der „Anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt“ (ATC-Index) berechnet (²²WidO, 2017) und mit 365 Tagen pro Jahr multipliziert.

Für die LAMA+LABA Fixkombinationen (Indacaterol/Glycopyrronium, Umeclidinium/Vilanterol, Aclidinium/Formoterol, Tiotropium/Olodaterol) wurden die Informationen zu den Dosiseinheiten zusätzlichen aus den jeweiligen Fachinformationen entnommen, da im ATC-Index keine DDD-Empfehlungen angegeben waren.

Der Verbrauch pro Behandlungstag wurden aus den Empfehlungen der Fachinformationen berechnet. Falls die Angaben zum Verbrauch pro Tag nicht gleich der vom WIdO angegebenen DDD war (trifft nur zu für Relvar und Symbicort[®]), wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch anhand der vom WIdO angegebenen DDDs berechnet (²²WidO, 2017).

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

Geben Sie in Tabelle 3-27 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-27: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Trelegy Ellipta 92 mcg/55 mcg/22 mcg, 1St., PZN: 13571589	95,57	89,12 [1,77 ^b , 4,68 ^c]
Trelegy Ellipta 92 mcg/55 mcg/22 mcg, 3St. PZN: 13571632	264,73	248,91 [1,77 ^b , 14,05 ^c]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Inhalative Kortikosteroide		
Beclometason z.B. Beclometason-ratiopharm® Dosieraerosol 100 mcg PZN: 1660247	36,88 ^a	35,11 [1,77 ^b , 0,00 ^c]
Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)		
Formoterol z.B. Formoterol-ratiopharm® 12 mcg PZN: 06718690	79,98 ^a	72,76 [1,77 ^b , 5,45 ^c]
Indacaterol z.B. Onbrez® Breezhaler® 150 mcg PZN: 05742516	56,86 ^d	55,09 [1,77 ^b , 0,00 ^c]
Salmeterol z.B. Serevent® 25 mcg PZN: 07533076	80,67 ^d	70,95 [1,77 ^b , 7,95 ^c]
Olodaterol z.B. Striverdi® Respimat® 2,5 mcg PZN: 10177018	83,67 ^d	81,90 [1,77 ^b , 0,00 ^c]
Langwirksame Muskarinrezeptor-Antagonisten (LAMA)		
Acclidinium z.B. Eklira® Genuair® 322 mcg PZN: 02290568	122,50 ^a	120,73 [1,77 ^b , 0,00 ^c]
Tiotropium z.B. Spiriva® Respimat® 2,5 mcg PZN: 04913625	176,30 ^a	165,38 [1,77 ^b , 9,15 ^c]

Umeclidinium z.B. Incruse® 55 mcg PZN: 10389364	117,91 ^a	110,22 [1,77 ^b , 5,92 ^c]
Glycopyrronium z.B. Seebri® Breezhaler® 44 mcg PZN: 09632894	166,87 ^a	156,47 [1,77 ^b , 8,63 ^c]
Fixkombinationen aus LAMA und LABA		
Indacaterol/Glycopyrronium z.B. Ultibro® Breezhaler® 85 mcg/43 mcg PZN: 04857714	236,22 ^a	221,98 [1,77 ^b , 12,47 ^c]
Umeclidinium/Vilanterol z.B. Anoro® 55 mcg/22 mcg PZN: 10045156	155,07 ^a	145,32 [1,77 ^b , 7,98 ^c]
Acclidinium/Formoterol z.B. Brimica® Genuair® 340 mcg/12 mcg PZN: 10744724	204,43 ^a	191,95 [1,77 ^b , 10,71 ^c]
Tiotropium/Olodaterol z.B. Spiolto® Respimat® 2,5 mcg/2,5 mcg PZN: 11024452	204,43 ^a	191,95 [1,77 ^b , 10,71 ^c]
Fixkombinationen aus ICS und LABA		
Budesonid/Formoterol z.B. Symbicort® 160 mcg/4,5 mcg PZN: 04968193	109,88 ^a	100,29 [1,77 ^b , 7,82 ^c]
Fluticason/Salmeterol z.B. Rolenium® 50 mcg/500 mcg PZN: 09780057	136,34 ^d	134,57 [1,77 ^b , 0,00 ^c]
Fluticason/Vilanterol z.B. Relvar® 92 mcg/22 mcg PZN: 02359981	108,94 ^d	107,17 [1,77 ^b , 0,00 ^c]
Beclometason/Formoterol z.B. Foster® Nexthaler® 100 mcg/6 mcg PZN: 09469106	108,24 ^a	106,47 [1,77 ^b , 0,00 ^c]
Fixkombinationen aus ICS und LABA und LAMA		
Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium z.B. Trimbow® 87 mcg/5 mcg/9 mcg PZN: 12777395	268,19 ^a	252,18 [1,77 ^b , 14,24 ^c]
^a Taxe-Verkaufspreis für Festbetragsfreie Arzneimittel oder Arzneimittel mit Verkaufspreis niedriger als dessen Festbetrag ^b Apothekenabschlag nach §130 Abs. 1 SGB V ^c Herstellerrabatt nach §130a SGB V Abs. 1 Abs. 3b Abs. 3a ^d Festbetrag		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-27 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zu den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben den Stand zum 04.01.2018 wieder und wurden der deutschen Lauer-Taxe entnommen (²³Lauer, 2018). Für Trelegy Ellipta werden die Preise mit Veröffentlichung zum 01.03.2018 in der Lauer-Taxe an die Informationsstelle für Arzneispezialitäten (IFA) gemeldet.

Die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ergeben sich durch Abzug des Pflichtrabatts der Apotheke nach §130 Absatz 1 SGB V in Höhe von 1,77€ pro Packung (²⁴GSK-SV, et al., 2013) sowie des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Unternehmers nach §130a Absatz 1 Satz 1 SGB V in Höhe von 7% (6% bei generischen Substanzen) auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Umsatzsteuer und ggf. den Rabatt durch das Preismoratorium nach §130a Absatz 3a SGB V und ggf. den Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel nach §130a Absatz 3b SGB V. Bei festbetragsgeregelten Produkten wurde der Festbetrag herangezogen.

Trelegy Ellipta

Der Apothekenabgabepreis für Trelegy Ellipta 92 mcg/55 mcg/22 mcg, 1 St., PZN 13571589, beträgt 95,57€. Nach dem Abzug des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Unternehmers nach §130a Absatz 1 Satz 1 SGB V in Höhe von 7% (4,68€) sowie des Pflichtrabatts der Apotheke nach §130 Absatz 1 SGB V in Höhe von 1,77€ pro Packung entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 89,12€.

Der Apothekenabgabepreis für Trelegy Ellipta 92 mcg/55 mcg/22 mcg, 3 St., PZN 13571632, beträgt 264,73€. Nach dem Abzug des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Unternehmers nach §130a Absatz 1 Satz 1 SGB V in Höhe von 7% (14,05€) sowie des Pflichtrabatts der Apotheke nach §130 Absatz 1 SGB V in Höhe von 1,77€ pro Packung entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 248,91€.

Inhalative Kortikosteroide

Der Apothekenabgabepreis für die größte verfügbare Packung Beclometason-ratiopharm[®] Dosieraerosol 100 mcg beläuft sich auf 36,88€ (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Nach Abzug des unterstellten Herstellerrabattes nach §130a Abs. 3b und Abs. 3a SGB V SGB V (0,00€) und des Apothekenabschlages nach §130 Abs.1 SGB V (1,77€) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 35,11€.

Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)

Der Apothekenabgabepreis für die größte verfügbare Packung Formoterol-ratiopharm® 12 mcg beläuft sich auf 79,98€ (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Nach Abzug des unterstellten Herstellerrabattes nach §130a Abs. 3b und Abs. 3a SGB V SGB V (5,45€) und des Apothekenabschlages nach §130 Abs.1 SGB V (1,77€) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 72,76€.

Der Festbetrag für die größte verfügbare Packung Onbrez® Breezhaler® 150 mcg beläuft sich auf 56,86€ (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Nach Abzug des unterstellten Herstellerrabattes nach §130a Abs. 3b und Abs. 3a SGB V SGB V (0,00€) und des Apothekenabschlages nach §130 Abs.1 SGB V (1,77€) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 55,09€.

Der Festbetrag für die größte verfügbare Packung Serevent® 25 mcg beläuft sich auf 80,67€ (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Nach Abzug des unterstellten Herstellerrabattes nach §130a Abs. 3b und Abs. 3a SGB V SGB V (7,95€) und des Apothekenabschlages nach §130 Abs.1 SGB V (1,77€) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 70,95€.

Der Festbetrag für die größte verfügbare Packung Striverdi® Respimat® 2,5 mcg beläuft sich auf 83,67€ (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Nach Abzug des unterstellten Herstellerrabattes nach §130a Abs. 3b und Abs. 3a SGB V SGB V (0,00€) und des Apothekenabschlages nach §130 Abs.1 SGB V (1,77€) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 81,90€.

Langwirksame Muskarinrezeptor-Antagonisten (LAMA)

Der Apothekenabgabepreis für die größte verfügbare Packung Eklira® Genuair® 322 mcg beläuft sich auf 122,5€ (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Nach Abzug des unterstellten Herstellerrabattes nach §130a Abs. 1, Abs. 3b und Abs. 3a SGB V SGB V (0,00€) und des Apothekenabschlages nach §130 Abs.1 SGB V (1,77€) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 120,73€.

Der Apothekenabgabepreis für die größte verfügbare Packung Spiriva® Respimat® 2,5 mcg beläuft sich auf 176,30€ (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Nach Abzug des unterstellten Herstellerrabattes nach §130a Abs. 1, Abs. 3b und Abs. 3a SGB V (9,15€) und des Apothekenabschlages nach §130 Abs.1 SGB V (1,77€) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 165,38€.

Der Apothekenabgabepreis für die größte verfügbare Packung Incruse® 55 mcg beläuft sich auf 117,91€ (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Nach Abzug des unterstellten Herstellerrabattes nach §130a Abs. 1, Abs. 3b und Abs. 3a SGB V SGB V (5,92€) und des Apothekenabschlages nach §130 Abs.1 SGB V (1,77€) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 110,22€.

Der Apothekenabgabepreis für die größte verfügbare Packung Seebri® Breezhaler® 44 mcg beläuft sich auf 166,87€ (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Nach Abzug des unterstellten Herstellerrabattes nach §130a Abs. 1, Abs. 3b und Abs. 3a SGB V SGB V (8,63€) und des Apothekenabschlages nach §130 Abs.1 SGB V (1,77€) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 156,47€.

Fixkombinationen aus LAMA und LABA

Der Apothekenabgabepreis für die größte verfügbare Packung Ultibro[®] Breezhaler[®] 85 mcg/43 mcg beläuft sich auf 236,22€ (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Nach Abzug des unterstellten Herstellerrabattes nach §130a Abs. 1, Abs. 3b und Abs. 3a SGB V SGB V (12,47€) und des Apothekenabschlages nach §130 Abs.1 SGB V (1,77€) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 221,98€.

Der Apothekenabgabepreis für die größte verfügbare Packung Anoro[®] 55 mcg/22 mcg beläuft sich auf 155,07€ (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Nach Abzug des unterstellten Herstellerrabattes nach §130a Abs. 1, Abs. 3b und Abs. 3a SGB V SGB V (7,98€) und des Apothekenabschlages nach §130 Abs.1 SGB V (1,77€) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 145,32€.

Der Apothekenabgabepreis für die größte verfügbare Packung Brimica[®] Genuair[®] 340 mcg/12 mcg beläuft sich auf 204,43€ (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Nach Abzug des unterstellten Herstellerrabattes nach §130a Abs. 1, Abs. 3b und Abs. 3a SGB V SGB V (10,71€) und des Apothekenabschlages nach §130 Abs.1 SGB V (1,77€) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 191,95€.

Der Apothekenabgabepreis für die größte verfügbare Packung Spiolto[®] Respimat[®] 2,5 mcg/2,5 mcg beläuft sich auf 204,43€ (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Nach Abzug des unterstellten Herstellerrabattes nach §130a Abs. 1, Abs. 3b und Abs. 3a SGB V SGB V (10,71€) und des Apothekenabschlages nach §130 Abs.1 SGB V (1,77€) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 191,95€.

Fixkombinationen aus ICS und LABA

Der Apothekenabgabepreis für die größte Packung Symbicort[®] 160 mcg/4,5 mcg mit 60 Einzeldosen beläuft sich auf 109,88€ (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Nach Abzug des unterstellten Herstellerrabattes nach §130a Abs. 1, Abs. 3b und Abs. 3a SGB V SGB V (7,82€) und des Apothekenabschlages nach §130 Abs.1 SGB V (1,77€) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 100,29€.

Der Festbetrag für die größte verfügbare Packung Rolenium[®] 50 mcg/500 mcg beläuft sich auf 136,34€ (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Nach Abzug des unterstellten Herstellerrabattes nach §130a Abs. 3b und Abs. 3a SGB V SGB V (0,00€) und des Apothekenabschlages nach §130 Abs.1 SGB V (1,77€) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 134,57€.

Der Festbetrag für die größte verfügbare Packung Relvar[®] 92 mcg/22 mcg beläuft sich auf 108,94€ (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Nach Abzug des unterstellten Herstellerrabattes nach §130a Abs. 3b und Abs. 3a SGB V SGB V (0,00€) und des Apothekenabschlages nach §130 Abs.1 SGB V (1,77€) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 107,17€.

Der Festbetrag für die größte verfügbare Packung Foster[®] Nexthaler[®] 100 mcg/6 mcg beläuft sich auf 108,24€ (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Nach Abzug des unterstellten Herstellerrabattes

nach §130a Abs. 3b und Abs. 3a SGB V SGB V (0,00€) und des Apothekenabschlages nach §130 Abs.1 SGB V (1,77€) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 106,47€.

Fixkombinationen aus ICS und LABA und LAMA

Der Apothekenabgabepreis für die größte verfügbare Packung Trimbow® 87 mcg/5 mcg/9 mcg beläuft sich auf 268,19€ (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Nach Abzug des unterstellten Herstellerrabattes nach §130a Abs. 1, Abs. 3b und Abs. 3a SGB V SGB V (14,24€) und des Apothekenabschlages nach §130 Abs.1 SGB V (1,77€) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 252,18€.

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 Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-28 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-28: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV- Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Trelegy Ellipta 92 mcg/55 mcg/22 mcg	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer COPD, die mit einer Kombination aus inhalativen Kortikosteroiden und langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika nicht adäquat behandelt sind.	Keine	0	0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Inhalative Kortikosteroide (ICS)				
Beclometason z.B. Beclometason-ratiopharm® Dosieraerosol 100 mcg	Zur Behandlung von Patienten mit Atemwegserkrankungen, wenn die Anwendung von Glukokortikoiden erforderlich ist.	Keine	0	0
Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)				
Formoterol z.B. Formoterol-ratiopharm® 12 mcg	Kinder ab 6 Jahren, jugendliche und erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung	Keine	0	0
Indacaterol z.B. Onbrez® Breezhaler® 150 mcg	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung	Keine	0	0
Salmeterol z.B. Serevent® 25 mcg	Patienten mit Verengung der Atemwege durch Krämpfe der Bronchialmuskulatur	Keine	0	0
Olodaterol z.B. Striverdi® Respimat® 2,5 mcg	Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	Keine	0	0
Langwirksame Muskarinrezeptor-Antagonisten (LAMA)				
Acclidinium z.B. Eklira® Genuair® 322 mcg	Erwachsene Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	Keine	0	0

Tiotropium z.B. Spiriva® Respimat® 2,5 mcg	Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	Keine	0	0
Umeclidinium z.B. Incruse® 55 mcg	Erwachsene Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	Keine	0	0
Glycopyrronium z.B. Seebri® Breezhaler® 44 mcg	Erwachsene Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	Keine	0	0
Fixkombinationen aus LAMA und LABA				
Indacaterol/Glycopyrronium z.B. Ultibro® Breezhaler® 85 mcg/43 mcg	Erwachsene Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	Keine	0	0
Umeclidinium/Vilanterol z.B. Anoro® 55 mcg/22 mcg	Erwachsene Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	Keine	0	0
Acidinium/Formoterol z.B. Brimica® Genuair® 340 mcg/12 mcg	Erwachsene mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	Keine	0	0
Tiotropium/Olodaterol z.B. Spiolto® Respimat® 2,5 mcg/2,5 mcg	Erwachsene Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	Keine	0	0
Fixkombinationen aus ICS und LABA				
Budesonid/Formoterol z.B. Symbicort® 160 mcg/4,5 mcg	Erwachsene im Alter von 18 Jahren und älter mit COPD, die ein forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen (FEV ₁) <70% des Normwertes (nach Bronchodilatation) und Exazerbationen in der Vorgeschichte aufweisen, trotz einer regelmäßigen Behandlung mit Bronchodilatoren	Keine	0	0

Fluticason/Salmeterol z.B. Rolenium® 50 mcg/500 mcg	Patienten mit COPD, die eine FEV ₁ <60% des vorhergesagten Normwerts (vor Anwendung eines Bronchodilatators) und wiederholt Exazerbationen aufweisen und trotz kontinuierlicher Therapie mit Bronchodilatoren an signifikanten Symptomen leiden	Keine	0	0
Fluticason/Vilanterol z.B. Relvar® 92 mcg/22 mcg	Erwachsenen mit COPD mit einem FEV ₁ <70% des Normwerts (nach Anwendung eines Bronchodilatators), die trotz regelmäßiger bronchodilatatorischer Therapie Exazerbationen in der Vorgeschichte aufweisen	Keine	0	0
Beclometason/Formoterol z.B. Foster® Nexthaler® 100 mcg/6 mcg	Patienten mit schwerer COPD (FEV ₁ <50% des Normwerts) und wiederholten Exazerbationen in der Vergangenheit, die trotz regelmäßiger Therapie mit langwirksamen Bronchodilatoren erhebliche Symptome aufweisen	Keine	0	0
Fixkombinationen aus ICS und LABA und LAMA				
Beclometason/Formoterol/ Glycopyrronium z.B. Trimbow® 87 mcg/5 mcg/9 mcg	Erwachsene Patienten mit moderater bis schwerer COPD, die mit einer Kombination aus inhalativen Kortikosteroiden und langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika nicht adäquat behandelt sind	Keine	0	0

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-28 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Aus den Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien ergeben sich keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (³GSK,

2017;⁴Ratiopharm, 2017;⁵ratiopharm, 2014;⁶Novartis, 2017;⁷GSK, 2015;⁸BI, 2016;⁹AZ, 2017;¹⁰BI, 2017;¹¹GSK, 2017;¹²Novartis, 2017;¹³Novartis, 2017;¹⁴GSK, 2017;¹⁵B-C M, 2017;¹⁶BI, 2017;¹⁷AZ, 2017;¹⁸Elpen, 2016;¹⁹GSK, 2017;²⁰Chiesi, 2017;²¹Chiesi, 2017).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-29 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-28 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-29: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

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

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-29 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Es entstehen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen.

Geben Sie in Tabelle 3-30 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 3-28 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-29 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-19 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-23 (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 3-30: 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 zusätzlichen GKV- Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel				
Trelegy Ellipta 92 mcg/55 mcg/22 mcg	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer COPD, die mit einer Kombination aus inhalativen Kortikosteroiden und langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika nicht adäquat behandelt sind.	Keine	0	0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Inhalative Kortikosteroide				
Beclometason z.B. Beclometason-ratiopharm® Dosieraerosol 100 mcg	Zur Behandlung von Patienten mit Atemwegserkrankungen, wenn die Anwendung von Glukokortikoiden erforderlich ist.	Keine	0	0
Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)				
Formoterol z.B. Formoterol-ratiopharm® 12 mcg	Kinder ab 6 Jahren, jugendliche und erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung	Keine	0	0
Indacaterol z.B. Onbrez® Breezhaler® 150 mcg	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung	Keine	0	0
Salmeterol z.B. Serevent® 25 mcg	Patienten mit Verengung der Atemwege durch Krämpfe der Bronchialmuskulatur	Keine	0	0
Olodaterol z.B. Striverdi® Respimat® 2,5 mcg	Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	Keine	0	0
Langwirksame Muskarinrezeptor-Antagonisten (LAMA)				
Acclidinium z.B. Eklira® Genuair® 322 mcg	Erwachsene Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	Keine	0	0

Tiotropium z.B. Spiriva® Respimat® 2,5 mcg	Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	Keine	0	0
Umeclidinium z.B. Incruse® 55 mcg	Erwachsene Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	Keine	0	0
Glycopyrronium z.B. Seebri® Breezhaler® 44 mcg	Erwachsene Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	Keine	0	0
Fixkombinationen aus LAMA und LABA				
Indacaterol/Glycopyrronium z.B. Ultibro® Breezhaler® 85 mcg/43 mcg	Erwachsene Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	Keine	0	0
Umeclidinium/Vilanterol z.B. Anoro® 55 mcg/22 mcg	Erwachsene Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	Keine	0	0
Acidinium/Formoterol z.B. Brimica® Genuair® 340 mcg/12 mcg	Erwachsene mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	Keine	0	0
Tiotropium/Olodaterol z.B. Spiolto® Respimat® 2,5 mcg/2,5 mcg	Erwachsene Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	Keine	0	0
Fixkombinationen aus ICS und LABA				
Budesonid/Formoterol z.B. Symbicort® 160 mcg/4,5 mcg	Erwachsene im Alter von 18 Jahren und älter mit COPD, die ein forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen (FEV ₁) <70% des Normwertes (nach Bronchodilatation) und Exazerbationen in der Vorgeschichte aufweisen, trotz einer regelmäßigen Behandlung mit Bronchodilatoren	Keine	0	0

Fluticason/Salmeterol z.B. Rolenium® 50 mcg/500 mcg	Patienten mit COPD, die eine FEV ₁ <60% des vorhergesagten Normwerts (vor Anwendung eines Bronchodilatators) und wiederholt Exazerbationen aufweisen und trotz kontinuierlicher Therapie mit Bronchodilatoren an signifikanten Symptomen leiden	Keine	0	0
Fluticason/Vilanterol z.B. Relvar® 92 mcg/22 mcg	Erwachsenen mit COPD mit einem FEV ₁ <70% des Normwerts (nach Anwendung eines Bronchodilatators), die trotz regelmäßiger bronchodilatatorischer Therapie Exazerbationen in der Vorgeschichte aufweisen	Keine	0	0
Beclometason/Formoterol z.B. Foster® Nexthaler® 100 mcg/6 mcg	Patienten mit schwerer COPD (FEV ₁ <50% des Normwerts) und wiederholten Exazerbationen in der Vergangenheit, die trotz regelmäßiger Therapie mit langwirksamen Bronchodilatoren erhebliche Symptome aufweisen	Keine	0	0
Fixkombinationen aus ICS und LABA und LAMA				
Beclometason/Formoterol/ Glycopyrronium z.B. Trimbow® 87 mcg/5 mcg/9 mcg	Erwachsene Patienten mit moderater bis schwerer COPD, die mit einer Kombination aus inhalativen Kortikosteroiden und langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika nicht adäquat behandelt sind	Keine	0	0

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-31 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-19, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-23) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern soll in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-31: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapie--kosten pro Patient in Euro	Jahrestherapie-kosten GKV insgesamt für die Zielpopulation in Euro ^a	Jahrestherapie-kosten GKV insgesamt für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen in Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel				
Trelegy Ellipta 92 mcg/55 mcg/22 mcg	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer COPD, die mit einer Kombination aus inhalativen Kortikosteroiden und langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika nicht adäquat behandelt sind.	1.009,47€/Jahr	791.358.567 € [untere Grenze: 418.049.102 – obere Grenze 1.268.475.699]	150.420.876 € [untere Grenze 50.706.604 – obere Grenze 282.608.736]
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Inhalative Kortikosteroide				
Beclometason z.B. Beclometason-ratiopharm® Dosieraerosol 100 mcg PZN: 01660247	Zur Behandlung von Patienten mit Atemwegserkrankungen, wenn die Anwendung von Glukokortikoiden erforderlich ist.	128,15€/Jahr - 192,23€/Jahr	100.462.574,30€ - 150.693.861,46€	19.095.855,02€ - 28.643.782,52€
Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)				
Formoterol z.B. Formoterol-ratiopharm® 12 mcg PZN: 06718690	Kinder ab 6 Jahren, jugendliche und erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung	295,08€/Jahr	231.325.576,96€	43.970.201,93€
Indacaterol z.B. Onbrez® Breezhaler® 150 mcg PZN: 05742516	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung	223,42€/Jahr	175.147.416,64€	33.291.896,98€
Salmeterol z.B. Serevent® 25 mcg	Patienten mit Verengung der Atemwege durch Krämpfe der Bronchialmuskulatur	431,61€/Jahr	338.356.576,80€	64.314.578,63€
Olodaterol z.B. Striverdi® Respimat® 2,5 mcg PZN: 10177018	Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	670,71€/Jahr	260.384.342,40€	49.493.671,50€
Langwirksame Muskarinrezeptor-Antagonisten (LAMA)				

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

Acclidinium z.B. Eklira® Genuair® 322 mcg PZN: 02290568	Erwachsene Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	498,63€/Jahr	383.836.406,08€	72.959.352,38€
Tiotropium z.B. Spiriva® Respimat® 2,5 mcg PZN: 04913625	Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	670,71€/Jahr	525.791.972,48€	99.942.165,97€
Umeclidinium z.B. Incruse® 55 mcg PZN: 10389364	Erwachsene Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	447,00€/Jahr	350.422.005,12€	66.607.966,70€
Glycopyrronium z.B. Seebri® Breezhaler® 44 mcg PZN: 09632894	Erwachsene Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	634,57€/Jahr	497.464.445,12€	94.557.689,62€
Fixkombinationen aus LAMA und LABA				
Indacaterol/Glycopyrronium z.B. Ultibro® Breezhaler® 85 mcg/43 mcg PZN: 04857714	Erwachsene Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	900,25€/Jahr	705.740.126,08€	134.146.583,63€
Umeclidinium/ Vilanterol z.B. Anoro® 55 mcg/22 mcg PZN: 10045156	Erwachsene Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	589,35€/Jahr	462.015.294,72€	87.819.540,20€
Acclidinium/ Formoterol z.B. Brimica® Genuair® 340 mcg/12 mcg PZN: 10744724	Erwachsene mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	778,46€/Jahr	610.265.867,20€	115.998.904,08€
Tiotropium/Olodaterol z.B. Spiolto® Respimat® 2,5 mcg/2,5 mcg PZN: 11024452	Erwachsene Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	778,46€/Jahr	610.265.867,20€	115.998.904,08€
Fixkombinationen aus ICS und LABA				

Budesonid/Formoterol z.B. Symbicort® 160 mcg/4,5 mcg PZN: 04968193	Erwachsene im Alter von 18 Jahren und älter mit COPD, die ein forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen (FEV ₁) <70% des Normwertes (nach Bronchodilatation) und Exazerbationen in der Vorgeschichte aufweisen, trotz einer regelmäßigen Behandlung mit Bronchodilatoren	813,46€/Jahr	637.703.191,68€	121.214.171,30€
Fluticason/Salmeterol z.B. Rolenium® 50 mcg/500 mcg PZN: 09780057	Patienten mit COPD, die eine FEV ₁ <60% des vorhergesagten Normwertes (vor Anwendung eines Bronchodilatators) und wiederholt Exazerbationen aufweisen und trotz kontinuierlicher Therapie mit Bronchodilatoren an signifikanten Symptomen leiden	545,76€/Jahr	427.837.862,72€	81.323.118,12€
Fluticason/Vilanterol z.B. Relvar® 92 mcg/22 mcg PZN: 02359981	Erwachsenen mit COPD mit einem FEV ₁ <70% des Normwertes (nach Anwendung eines Bronchodilatators), die trotz regelmäßiger bronchodilatatorischer Therapie Exazerbationen in der Vorgeschichte aufweisen	434,63€/Jahr	340.725.152,32€	64.764.795,78€
Beclometason/Formoterol z.B. Foster® Nexthaler® 100 mcg/6 mcg PZN: 09469106	Patienten mit schwerer COPD (FEV ₁ <50% des Normwertes) und wiederholten Exazerbationen in der Vergangenheit, die trotz regelmäßiger Therapie mit langwirksamen Bronchodilatoren erhebliche Symptome aufweisen	647,69€/Jahr	507.749.467,68€	96.512.659,43€
Fixkombinationen aus ICS und LABA und LAMA				

Beclometason/ Formoterol/ Glycopyrronium z.B. Trimbow® 87 mcg/5 mcg/9 mcg PZN: 12777395	Erwachsene Patienten mit moderater bis schwerer COPD, die mit einer Kombination aus inhalativen Kortikosteroiden und langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika nicht adäquat behandelt sind	1022,73€/Jahr	801.754.865,28€	152.396.997,30€
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-19 , sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-23 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.				

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der erwartete Versorgungsanteil des zu bewertenden Arzneimittels wird deutlich niedriger sein als die in Kapitel 3.2.3. hergeleitete maximale Anzahl an potentiellen Patienten gemäß Zulassung. Die wichtigste Begründung stellt hierbei der hohe Anteil an undiagnostizierten COPD-Patienten dar. Diese könnten zwar als potentielle Patienten für eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Frage kommen und sind daher bei der Herleitung der Größe der Zielpopulation berücksichtigt worden, erhalten aber ohne Diagnose keine medikamentöse Therapie.

Ferner wird der erwartete Versorgungsanteil durch vorhandene Therapiealternativen, ein kompetitives Marktumfeld und den Einfluss nationaler und regionaler Steuerungsmechanismen des deutschen Gesundheitswesens beeinflusst werden. Aufgrund mangelnder Datenlage ist eine belastbare Quantifizierung allerdings nicht möglich.

Des Weiteren kann das maximale Potenzial des zu bewertenden Arzneimittels durch mögliche Kontraindikationen reduziert werden, wie durch Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile (³GSK, 2017). Zugleich wird davon ausgegangen, dass Fälle von Kontraindikationen nur selten auftreten, so dass die Auswirkungen auf die Patientenzahlen gering ausfallen und nicht weiter zu betrachtend sind.

Auch Therapieabbrüche können die Versorgungsanteile einschränken. Da keine Daten aus dem Versorgungsalltag zur Verfügung stehen, geben die Abbruchraten aus der pivotalen klinischen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Anhaltspunkte für die Größenordnung. Von den Patienten, die in den vorliegenden Studien im Verum-Arm mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt wurden, brachen 3% in der FULFIL-Studie, 6% in der IMPACT-Studie und 4% in der 200812-Studie die Therapie vorzeitig wegen unerwünschter Ereignisse ab. Da sich diese Werte aber aus einer Studiensituation ableiten, ist die Verwendung in der täglichen Praxis fraglich. In Ermangelung anderer Zahlen wird dennoch von dieser Größenordnung ausgegangen.

Auch Präferenzen des Patienten bezüglich des Inhalationsgerätes und des Anwendungsmodus können den Versorgungsanteil des zu bewertenden Arzneimittels beeinflussen. Hinsichtlich des Einnahmemodus kann davon ausgegangen werden, dass eine einmal tägliche Anwendung (wie beim zu bewertenden Arzneimittel angezeigt) mit Adhärenz-Vorteilen assoziiert ist. In aktuellen Studien konnte gezeigt werden, dass das Ellipta Inhalationsgerät des zu bewertenden Arzneimittels anderen Inhalationsgeräten vorgezogen wird (²⁵Collison, et al., 2017) und mit weniger Fehlern bei der Anwendung assoziiert war (²⁶Van Der Palen, et al., 2016). Diese angenommenen Patientenpräferenzen könnten zu einer Erhöhung des Versorgungsanteils beitragen, auch wenn eine genauere Quantifizierung nicht möglich ist.

Insgesamt kann zum jetzigen Zeitpunkt (d.h. vor Markteinführung) weder eine realistische noch belastbare Schätzung des erwarteten Versorgungsanteils des zu erwartenden Arzneimittels abgegeben werden.

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

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

Die in Abschnitt 3.2.4 hergeleitete Anzahl an GKV-versicherten Patienten in der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels nach Fachinformation stellt das maximale Marktpotenzial im Rahmen der GKV dar. Wegen des möglichen zukünftigen Wettbewerbs und weiterer oben beschriebener Faktoren wird nach derzeitigen Abschätzungen nur ein Teil der für die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Frage kommenden Patienten mit dieser Therapie behandelt werden.

Gegenüber der abgeleiteten maximalen Zielpopulation und den in Kapitel 3.3.5 dargestellten Kosten werden deutlich geringere Gesamtkosten in der Versorgungsrealität erwartet. Aufgrund des zum jetzigen Zeitpunkt (d.h. vor Markteinführung) konkret schwer einschätzbaren Versorgungsanteil verzichtet GSK auch auf eine Bezifferung der Änderung der Jahrestherapiekosten für die GKV.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

Es wurden Informationen aus der großen deutschen Spezialitätentaxe (LauerTaxe[®]), dem ATC-Index mit DDD-Angaben von dem Wissenschaftliches Institut der AOK (WiO), den Fachinformationen, der letzten Mitteilung des G-BA über die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (mit Schreiben vom 10-10-2017), sowie eigene Berechnungen herangezogen. Angaben zu Patientenpräferenzen hinsichtlich des Inhalators wurden der publizierten Literatur entnommen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Umeclidinium/Vilanterol/Fluticason zur Behandlung der COPD - Beratungsanforderung 2016-B-187 - Hier: Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie infolge der Positive Opinion. 10.10.2017.
2. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V (Vorgang: 2016-B-187 Fluticasonfuroat/Umeclidiniumbromid/Vilanteroltrifenatat). Feb. 2017.
3. GSK, GlaxoSmithKline. Fachinformation Trelegy Ellipta. Nov. 2017.
4. Ratiopharm. Fachinformation Beclometason-ratiopharm® Dosieraerosol 2017 23.01.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/001546>.
5. ratiopharm. Fachinformation Formoterol-ratiopharm® 12 Mikrogramm Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation 2014 24.01.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/008720>.
6. Novartis. Fachinformation Onbrez® Breezhaler® 2017 30.11.2017. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/012138>.
7. GSK, GlaxoSmithKline. Fachinformation Serevent® Dosier-Aerosol Serevent® Diskus® 2015 30.11.2017. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/004526>.
8. BI, Boehringer Ingelheim. Fachinformation Striverdi® Respimat® 2016 30.11.2017. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020033>.
9. AZ, Astra Zeneca. Fachinformation Eklira® Genuair® 322 Mikrogramm Pulver zur Inhalation 2017 24.01.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014061>.
10. BI, Boehringer Ingelheim. Fachinformation Spiriva® Respimat® 2017 24.01.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/010518>.
11. GSK, GlaxoSmithKline. Fachinformation Incruse 2017 24.01.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020176>.
12. Novartis. Fachinformation Seebri® Breezhaler® 44 Mikrogramm 2017 30.11.2017. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014249>.

13. Novartis. Fachinformation Ultibro® Breezhaler® 2017 30.11.2017. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014934>.

14. GSK, GlaxoSmithKline. Fachinformation Anoro 2017 24.01.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020152>.

15. B-C M, Berlin-Chemie Menarini. Fachinformation Brimica® Genuair® 340 Mikrogramm/12 Mikrogramm Pulver zur Inhalation 2017 24.01.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020562>.

16. BI, Boehringer Ingelheim. Fachinformation Spiolto® Respiamat® 2017 24.01.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020738>.

17. AZ, Astra Zeneca. Fachinformation Symbicort® Turbohaler® 160/4,5 Mikrogramm/Dosis Pulver zur Inhalation 2017 24.01.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/006746>

18. Elpen. Fachinformation Rolenium® 2016 24.01.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014148>.

19. GSK, GlaxoSmithKline. Fachinformation Relvar Ellipta 92 Mikrogramm/22 Mikrogramm Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation 2017 30.11.2017. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/015000>.

20. Chiesi. Fachinformation FOSTER® NEXThaler® 100 Mikrogramm/6 Mikrogramm pro Dosis 2017 24.01.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014153>.

21. Chiesi. Fachinformation Trimbow® 87 Mikrogramm/5 Mikrogramm/9 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung 2017 26.09.2017. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021665>.

22. WidO, Wissenschaftliches Institut der AOK. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Markt 2017 25.08.2017. Available from: http://www.wido.de/arz_atcddd-klassifi.html.

23. Lauer, Lauer Fischer GmbH. Auszug LauerTaxe Atemwegsprodukte mit Indikation COPD 2018 04.01.2018. Available from: <https://www.cgm.com/lauer-fischer/index.de.jsp>.

24. GSK-SV, GKV-Spitzenverband; DAV, Deutscher Apothekerverband. Vereinbarung zum Apothekenabschlag nach § 130 SGB V 2013 23.06.2015. Available from: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/apotheken/AM_2013-06-20_Vereinbarung_Apothekenabschlag_130.pdf.

25. Collison KA; Patel P; Preece AF; Stanford RH; Sharma RK; Feldman G. A Randomized Clinical Trial Comparing the ELLIPTA and HandiHaler Dry Powder Inhalers in Patients With COPD: Inhaler-Specific Attributes and Overall Patient Preference. COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2017: 1-5.

26. Van Der Palen J; Thomas M; Chrystyn H; Sharma RK; Van Der Valk PD; Goosens M, et al. A randomised open-label cross-over study of inhaler errors, preference and time to achieve correct inhaler use in patients with COPD or asthma: comparison of ELLIPTA with other inhaler devices. NPJ Primary Care Respiratory Medicine. 2016; 26: 16079.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

Die folgenden Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung sind der Fachinformation und Gebrauchsinformation von Trelegy Ellipta (Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol) entnommen (dabei ist jeweils angegeben ob sich der Verweis auf die Fach- oder Gebrauchsinformation bezieht) (¹GSK, 2017;²EMA, 2018).

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 (¹GSK, 2017).

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

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.

Anforderungen an die Diagnostik

Aus der Fach- und Gebrauchsinformation ergeben sich keine besonderen Anforderungen für die Diagnostik von Trelegy Ellipta.

Anforderungen in Bezug auf Überwachungsmaßnahmen

Aus der Fachinformation ergeben sich keine besonderen Anforderungen für die qualitätsgesicherte Anwendung in Bezug auf kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen. Außerdem ergeben sich keine besonderen Anforderungen bezüglich der behandelnden Personen oder Einrichtungen hinsichtlich der Ausrüstung für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen. 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: Siehe Fachinformation unter 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:

„Es liegen keine klinischen Daten vor, die die Anwendung von Trelegy Ellipta zur Behandlung von akuten Episoden eines Bronchospasmus oder zur Behandlung einer akuten COPD Exazerbation (d. h. als Notfallmedikation) stützen.“

Sowie in der Gebrauchsinformation in verschiedenen Abschnitten:

„Trelegy Ellipta ist täglich anzuwenden und nicht nur, wenn Sie akute Atembeschwerden oder andere COPD Symptome haben. Es darf nicht angewendet werden, um einen plötzlichen Anfall von Atemnot oder pfeifenden Atemgeräuschen zu lindern. Wenn Sie einen solchen Anfall bekommen, müssen Sie ein schnell wirkendes Akutarztneimittel (wie z. B. Salbutamol) inhalieren“.

Weiterhin:

*„Trelegy Ellipta darf **nicht** angewendet werden, um einen **plötzlichen Anfall von Atemnot oder pfeifenden Atemgeräuschen** zu lindern. Wenn Sie einen solchen Anfall bekommen, müssen Sie ein schnell wirkendes Akutarztneimittel (wie z. B. Salbutamol) inhalieren.“*

Auch im Falle eines paradoxen Bronchospasmus ist sofort die schnell wirksame Akutmedikation zu inhalieren. Außerdem ist die Behandlung mit Trelegy Ellipta sofort abzusetzen. Siehe Fachinformation unter 4.4 *Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:*

„Paradoxe Bronchospasmus

Nach der Anwendung von Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol kann ein paradoxer Bronchospasmus mit sofortigem Giemen und Kurzatmigkeit auftreten, der lebensbedrohlich sein kann. Wenn ein paradoxer Bronchospasmus auftritt, muss die Behandlung mit Trelegy Ellipta sofort abgesetzt werden. Der Patient sollte untersucht und, falls erforderlich, eine alternative Therapie eingeleitet werden.“

und Gebrauchsinformation Abschnitt 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Trelegy Ellipta beachten?, sowie Abschnitt 4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?:

„Akute Atembeschwerden

Wenn bei Ihnen direkt nach der Anwendung Ihres Trelegy Ellipta Inhalators ein Engegefühl in der Brust, Husten, pfeifende Atemgeräusche oder Atemnot auftreten:

Brechen Sie die Anwendung dieses Arzneimittels ab und begeben Sie sich sofort in ärztliche Betreuung, da Sie sich in einem ernsthaften Zustand befinden können, der als paradoxer Bronchospasmus bezeichnet wird.“

Anforderungen in Bezug auf die Behandlungsdauer

Das Anwendungsgebiet von Trelegy Ellipta lautet gemäß der Fachinformation Abschnitt 4.1: *„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 Beta2 Agonisten nicht ausreichend eingestellt sind (zu den Wirkungen hinsichtlich Symptomkontrolle siehe Abschnitt 5.1)“*. Damit wird deutlich, dass Trelegy Ellipta eine Dauertherapie darstellt.

Dosierung und Art der Anwendung (siehe Abschnitt 4.2 der Trelegy Ellipta Fachinformation (¹GSK, 2017))

„Dosierung

Erwachsene

Die empfohlene Dosis und Höchstdosis ist eine Inhalation von Trelegy Ellipta 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.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Einschränkung der Nierenfunktion

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

Einschränkung der Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter, 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 (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Trelegy Ellipta ist ausschließlich zur Inhalation bestimmt.

Hinweise für die Anwendung:

Die folgende Anleitung für den Ellipta-Inhalator mit 30 Dosen (Bedarf für 30 Tage) gilt auch für den Ellipta-Inhalator mit 14 Dosen (Bedarf für 14 Tage).

a) Vorbereitung einer Dosis

Öffnen Sie die Schutzkappe erst, wenn Sie für die Anwendung einer Dosis bereits sind. Schütteln Sie den Inhalator jetzt nicht.

Schieben Sie die Schutzkappe herunter, bis ein „Klicken“ zu hören ist. Das Arzneimittel ist jetzt zum Inhalieren bereit.

Zur Bestätigung zählt das Zählwerk um 1 herunter. Wenn das Zählwerk nicht herunterzählt, wenn das „Klicken“ zu hören ist, gibt der Inhalator keine Dosis ab. In diesem Fall ist der Inhalator in die Apotheke zurückzubringen und dort um Rat zu fragen.

b) Wie das Arzneimittel zu inhalieren ist

Der Inhalator ist vom Mund entfernt zu halten und es ist so weit wie möglich auszuatmen. Dabei darf aber nicht in den Inhalator hinein geatmet werden.

Das Mundstück ist zwischen die Lippen zu nehmen und dann fest mit den Lippen zu umschließen. Während der Anwendung dürfen die Lüftungsschlitze nicht mit den Fingern blockiert werden.

- *Atmen Sie in einem langen, gleichmäßigen und tiefen Atemzug ein. Der Atem ist so lange wie möglich anzuhalten (mindestens 3 4 Sekunden).*
- *Nehmen Sie den Inhalator vom Mund.*
- *Atmen Sie langsam und ruhig aus.*

Möglicherweise kann das Arzneimittel weder geschmeckt noch gefühlt werden, auch wenn der Inhalator richtig angewendet wurde.

Das Mundstück des Inhalators kann unter Verwendung eines trockenen Tuchs vor dem Schließen der Schutzkappe gereinigt werden.

c) Schließen Sie den Inhalator und spülen Sie den Mund aus

Schieben Sie die Schutzkappe vollständig nach oben, um das Mundstück abzudecken.

Spülen Sie Ihren Mund mit Wasser aus, nachdem Sie den Inhalator angewendet haben. Schlucken Sie das Wasser nicht.

Dadurch wird die Gefahr verringert, dass als Nebenwirkung ein wunder Mund oder Rachen auftritt.

Weitere Hinweise zur Bedienung des Geräts, siehe Abschnitt 6.6.“

Gegenanzeigen (siehe Abschnitt 4.3 der Trelegy Ellipta Fachinformation (¹GSK, 2017))

„Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.“

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (siehe Abschnitt 4.4 der Trelegy Ellipta Fachinformation (¹GSK, 2017))

„Asthma

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

Nicht zur Anwendung im Akutfall

Es liegen keine klinischen Daten vor, die die Anwendung von Trelegy Ellipta zur Behandlung von akuten Episoden eines Bronchospasmus oder zur Behandlung einer akuten COPD Exazerbation (d. h. als Notfallmedikation) stützen.

Verschlechterung der Erkrankung

Ein erhöhter Gebrauch von kurzwirksamen Bronchodilatoren zur Symptomlinderung kann ein Anzeichen für eine Verschlechterung der Krankheitskontrolle sein. Bei einer Verschlechterung der COPD während der Behandlung mit Trelegy Ellipta sollte der Patient erneut untersucht und die COPD Behandlung überdacht werden.

Die Patienten sollten die Therapie mit Trelegy Ellipta nicht ohne ärztliche Überwachung abbrechen, da nach Absetzen des Arzneimittels wieder Symptome auftreten können.

Paradoxe Bronchospasmus

Nach der Anwendung von Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol kann ein paradoxer Bronchospasmus mit sofortigem Giemen und Kurzatmigkeit auftreten, der lebensbedrohlich sein kann. Wenn ein paradoxer Bronchospasmus auftritt, muss die Behandlung mit Trelegy Ellipta sofort abgesetzt werden. Der Patient sollte untersucht und, falls erforderlich, eine alternative Therapie eingeleitet werden.

Kardiovaskuläre Wirkungen

Kardiovaskuläre Wirkungen wie Herzrhythmusstörungen (z. B. Vorhofflimmern und Tachykardie) können nach Anwendung von Muscarinrezeptor-Antagonisten und Sympathomimetika, einschließlich Umeclidinium bzw. Vilanterol, auftreten. Deshalb soll

Trelegy Ellipta bei Patienten mit instabilen oder lebensbedrohlichen kardiovaskulären Erkrankungen mit Vorsicht angewendet werden.

Patienten mit Einschränkung der Leberfunktion

Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Einschränkung der Leberfunktion, die Trelegy Ellipta erhalten, sollten hinsichtlich systemischer Kortikosteroidbedingter Nebenwirkungen überwacht werden (siehe Abschnitt 5.2).

Systemische Kortikosteroidwirkungen

Systemische Wirkungen können bei jedem inhalativen Kortikosteroid auftreten, insbesondere unter hohen Dosierungen, die über einen langen Zeitraum verordnet werden. Die Wahrscheinlichkeit, dass diese Wirkungen auftreten, ist jedoch deutlich geringer als unter oralen Kortikosteroiden.

Sehstörung

Bei der systemischen und topischen Anwendung von Kortikosteroiden können Sehstörungen auftreten. Wenn ein Patient mit Symptomen wie verschwommenem Sehen oder anderen Sehstörungen vorstellig wird, sollte eine Überweisung des Patienten an einen Augenarzt zur Bewertung möglicher Ursachen in Erwägung gezogen werden; diese umfassen unter anderem Katarakt, Glaukom oder seltene Erkrankungen, wie z. B. zentrale seröse Chorioretinopathie (CSC), die nach der Anwendung systemischer oder topischer Kortikosteroide gemeldet wurden.

Begleiterkrankungen

Trelegy Ellipta sollte bei Patienten mit konvulsiven Erkrankungen oder Thyreotoxikose und bei Patienten, die ungewöhnlich stark auf beta2 adrenerge Agonisten ansprechen, mit Vorsicht angewendet werden.

Trelegy Ellipta sollte bei Patienten mit Lungentuberkulose oder bei Patienten mit chronischen oder unbehandelten Infektionen mit Vorsicht angewendet werden.

Anticholinerge Aktivität

Trelegy Ellipta sollte bei Patienten mit Engwinkelglaukom oder Harnretention mit Vorsicht angewendet werden. Die Patienten sollen über die Anzeichen und Symptome eines akuten Engwinkelglaukoms informiert und angewiesen werden, die Anwendung von Trelegy Ellipta bei Auftreten dieser Anzeichen oder Symptome abubrechen und unverzüglich ihren Arzt aufzusuchen.

Pneumonie bei COPD Patienten

Eine Zunahme der Inzidenz von Pneumonien, einschließlich Pneumonien, die eine Krankenhauseinweisung erfordern, wurde bei COPD Patienten, die inhalative Kortikosteroide erhalten, beobachtet. Es gibt einige Hinweise darauf, dass ein erhöhtes Risiko für Pneumonien

mit einer erhöhten Steroid-Dosierung einhergeht. Dies konnte jedoch nicht eindeutig in allen Studien gezeigt werden.

Es gibt keinen eindeutigen klinischen Nachweis für Unterschiede im Ausmaß des Pneumonierisikos innerhalb der Klasse der inhalativen Kortikosteroide.

Ärzte sollten bei COPD Patienten auf eine mögliche Entwicklung einer Pneumonie achten, da sich die klinischen Merkmale einer solchen Entzündung mit den Symptomen von COPD Exazerbationen überschneiden.

Risikofaktoren für eine Pneumonie bei COPD Patienten umfassen aktuelles Rauchen, höheres Alter, niedrigen Body-Mass-Index (BMI) und schwere COPD-Ausprägungen.

Hypokaliämie

Beta2 adrenerge Agonisten können bei einigen Patienten eine signifikante Hypokaliämie verursachen, die möglicherweise unerwünschte kardiovaskuläre Wirkungen hervorrufen kann. Die Abnahme des Serumkaliums ist üblicherweise vorübergehend und erfordert keine Supplementierung.

In klinischen Studien mit Trelegy Ellipta wurden in der empfohlenen therapeutischen Dosis keine klinisch relevanten Auswirkungen einer Hypokaliämie beobachtet. Vorsicht ist angezeigt bei Anwendung von Trelegy Ellipta mit anderen Arzneimitteln, die ebenfalls eine Hypokaliämie verursachen können (siehe Abschnitt 4.5).

Hyperglykämie

Beta2 adrenerge Agonisten können bei einigen Patienten zu einem vorübergehenden Anstieg des Blutzuckerspiegels führen. In klinischen Studien mit Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol wurden bei der empfohlenen therapeutischen Dosis keine klinisch relevanten Wirkungen auf den Blutzuckerspiegel beobachtet. Bei Diabetikern, die mit Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol behandelt wurden, wurde über einen Anstieg des Blutzuckerspiegels berichtet. Dies sollte bei der Verordnung für Patienten mit Diabetes mellitus in der Vorgeschichte berücksichtigt werden. Bei Patienten mit Diabetes sollte der Blutzuckerspiegel nach Beginn der Behandlung mit Trelegy Ellipta engmaschiger überwacht werden.

Sonstige Bestandteile

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

Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln (siehe Abschnitt 4.5 der Trelegy Ellipta Fachinformation (¹GSK, 2017))

„Durch Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol in klinischen Dosen hervorgerufene klinisch bedeutsame Arzneimittelwechselwirkungen sind wegen der niedrigen Plasmakonzentrationen nach inhalativer Anwendung als unwahrscheinlich anzusehen.

Wechselwirkungen mit Betablockern

Beta2 Blocker können die Wirkung von beta2 adrenergen Agonisten wie Vilanterol abschwächen oder aufheben. Falls Betablocker erforderlich sind, sollten kardioselektive Betablocker in Betracht gezogen werden. Bei gleichzeitiger Anwendung sowohl nichtselektiver als auch selektiver Betablocker ist jedoch Vorsicht geboten.

Wechselwirkungen mit CYP3A4 Inhibitoren

Fluticasonfuroat und Vilanterol unterliegen beide einer raschen Clearance aufgrund eines ausgeprägten First Pass-Metabolismus durch das Enzym CYP3A4.

Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Anwendung starker CYP3A4 Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Ritonavir, oder cobicistalthaltiger Produkte), da die Möglichkeit einer erhöhten systemischen Exposition von Fluticasonfuroat und Vilanterol besteht, die zu vermehrten Nebenwirkungen führen könnte. Die Kombination sollte vermieden werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt das erhöhte Risiko systemischer Nebenwirkungen der Kortikosteroide; in diesem Fall sollten die Patienten auf systemische Kortikosteroidnebenwirkungen überwacht werden. Bei gesunden Probanden wurde mit der Kombination Fluticasonfuroat/Vilanterol (184/22 Mikrogramm) und dem starken CYP3A4-Inhibitor Ketoconazol (400 mg) eine Studie mit wiederholter Anwendung durchgeführt. Die gleichzeitige Anwendung erhöhte die Mittelwerte der AUC (0-24) und der C_{max} von Fluticasonfuroat um 36 % bzw. 33 %. Die Zunahme der Exposition von Fluticasonfuroat ging mit einer Abnahme des über 0-24 Stunden gewichteten mittleren Serumcortisolspiegels um 27 % einher. Die gleichzeitige Anwendung erhöhte die Mittelwerte der AUC(0-t) und der C_{max} von Vilanterol um 65 % bzw. 22 %. Die Zunahme der Vilanterol-Exposition war nicht mit einer Zunahme der durch den Beta2 Agonisten bedingten systemischen Wirkungen auf Herzfrequenz oder Blutkaliumspiegel verbunden.

Wechselwirkungen mit CYP2D6 Inhibitoren/CYP2D6 Polymorphismus

Umeclidinium ist ein Substrat des Cytochrom-P450-Isoenzym 2D6 (CYP2D6). Die Steady-State-Pharmakokinetik von Umeclidinium wurde bei gesunden Probanden untersucht, denen CYP2D6 fehlt (schlechte Metabolisierer). Bei einer im Vergleich zur therapeutischen Dosis um das 8-Fache höheren Dosis wurde keine Auswirkung auf die AUC oder C_{max} von Umeclidinium beobachtet. Bei einer um das 16-Fache höheren Dosis wurde eine Zunahme der AUC von Umeclidinium auf das ca. 1,3 Fache festgestellt, während keine Auswirkung auf die C_{max} von Umeclidinium erkennbar war. Aufgrund der Größenordnung dieser Veränderungen ist keine klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkung zu erwarten, wenn Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol gleichzeitig mit CYP2D6 Inhibitoren oder bei Patienten mit genetischem Defekt der CYP2D6-Aktivität (schlechte Metabolisierer) angewendet wird.

Wechselwirkungen mit P Glycoprotein-Inhibitoren

Fluticasonfuroat, Umeclidinium und Vilanterol sind Substrate des P Glycoprotein (P gp)-Transporters. Der Effekt des moderaten P gp-Inhibitors Verapamil (240 mg einmal täglich) auf die Steady-State-Pharmakokinetik von Umeclidinium und Vilanterol wurde bei gesunden Probanden untersucht. Es wurde keine Auswirkung von Verapamil auf die Cmax von Umeclidinium oder Vilanterol festgestellt. Es wurde ein Anstieg der AUC von Umeclidinium auf das 1,4-fache beobachtet, ohne dass sich eine Auswirkung auf die AUC von Vilanterol zeigte. Aufgrund der Größenordnung dieser Veränderungen ist keine klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkung zu erwarten, wenn Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol gleichzeitig mit P gp-Inhibitoren angewendet wird. Klinische Studien zur Pharmakologie mit einem spezifischen P gp-Inhibitor und Fluticasonfuroat wurden nicht durchgeführt.

Andere langwirksame Antimuscarinergika und langwirksame beta2 adrenerge Agonisten

Die gleichzeitige Anwendung von Trelegy Ellipta mit anderen langwirksamen muscarinergen Antagonisten oder langwirksamen beta2 adrenergen Agonisten ist nicht untersucht worden und wird nicht empfohlen, da sie die Nebenwirkungen verstärken kann (siehe Abschnitte 4.8 und 4.9).

Hypokaliämie

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

Es sind keine Interaktionen mit Lebensmitteln zu beachten.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6 der Trelegy Ellipta Fachinformation (¹GSK, 2017))

„Schwangerschaft

Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen zur Anwendung von Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität bei Expositionen gezeigt, die klinisch nicht relevant sind (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Trelegy Ellipta bei Schwangeren sollte nur in Erwägung gezogen werden, wenn der erwartete Nutzen für die Mutter das potenzielle Risiko für das ungeborene Kind rechtfertigt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Fluticasonfuroat, Umeclidinium, Vilanterol oder deren Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Jedoch sind andere Kortikosteroide, muscarinerge Antagonisten und beta2 adrenerge Agonisten in der Muttermilch nachweisbar. Ein Risiko für das

Neugeborene/Kleinkind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Trelegy Ellipta verzichtet werden soll. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol auf die Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien zeigen keine Auswirkungen von Fluticasonfuroat, Umeclidinium oder Vilanterol auf die männliche oder weibliche Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).“

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (siehe Abschnitt 4.7 der Trelegy Ellipta Fachinformation (¹GSK, 2017))

„Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.“

Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8 der Trelegy Ellipta Fachinformation (¹GSK, 2017))

„Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen von Trelegy Ellipta waren Nasopharyngitis (7 %), Kopfschmerzen (5 %) und Infektion der oberen Atemwege (2 %).

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Das Sicherheitsprofil von Trelegy Ellipta beruht auf Sicherheitsdaten von 911 Patienten mit COPD, die während einer klinischen Phase-III-Studie mit einem aktiven Vergleichspräparat (Studie CTT116853) Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol 92/55/22 Mikrogramm einmal täglich für bis zu 24 Wochen erhielten. 210 dieser Patienten erhielten Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol 92/55/22 Mikrogramm für bis zu 52 Wochen. Die während dieser klinischen Studie festgestellten Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklasse aufgeführt.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 3-32: Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

<i>Systemorganklasse</i>	<i>Nebenwirkungen</i>	<i>Häufigkeit</i>
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>	<i>Pneumonie Infektion der oberen Atemwege Pharyngitis Rhinitis Influenza Nasopharyngitis</i>	<i>Häufig</i>
	<i>Candidiasis im Mund- und Rachenraum Virale Infektion der Atemwege</i>	<i>Gelegentlich</i>
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	<i>Kopfschmerzen</i>	<i>Häufig</i>
<i>Augenerkrankungen</i>	<i>Verschwommenes Sehen (siehe Abschnitt 4.4)</i>	<i>Nicht bekannt</i>
<i>Herzkrankungen</i>	<i>Supraventrikuläre Tachyarrhythmie Tachykardie Vorhofflimmern</i>	<i>Gelegentlich</i>
	<i>Husten</i>	<i>Häufig</i>
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	<i>Schmerzen im Oropharynx</i>	<i>Gelegentlich</i>
	<i>Arthralgie Rückenschmerzen</i>	<i>Häufig</i>
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>	<i>Frakturen</i>	<i>Gelegentlich</i>

Beschreibung ausgewählter NebenwirkungenPneumonie

Bei insgesamt 1.810 Patienten mit fortgeschrittener COPD (mittleres prognostiziertes postbronchodilatatorisches FEV₁ beim Screening 45%, Standardabweichung [SD] 13%), von denen 65% in dem Jahr vor Studieneintritt eine moderate/schwere COPD Exazerbation hatten, war die Inzidenz der bis zu 24 Wochen berichteten Pneumonieereignisse bei den mit Trelegy Ellipta behandelten Patienten höher (20 Patienten, 2%) als bei den Patienten, die Budesonid/Formoterol erhielten (7 Patienten, <1%). Pneumonien, die eine Krankenhauseinweisung erforderten, traten im Zeitraum bis zu 24 Wochen bei 1 % der mit Trelegy Ellipta behandelten Patienten und bei <1% der Patienten auf, die Budesonid/Formoterol erhielten. Bei einem Patienten, der Trelegy Ellipta erhielt, wurde über eine Pneumonie mit tödlichem Ausgang berichtet. In der Untergruppe von 430 Patienten, die bis zu 52 Wochen behandelt wurden, betrug die Inzidenz von Pneumonieereignissen sowohl im Behandlungsarm mit Trelegy Ellipta als auch im Budesonid/Formoterol-Behandlungsarm 2%. Die Inzidenz von Pneumonien unter Trelegy Ellipta ist mit der vergleichbar, die im Behandlungsarm mit Fluticasonfuroat/Vilanterol (FF/VI) 100/25 in klinischen FF/VI Studien zu COPD beobachtet wurde.“

Überdosierung (siehe Abschnitt 4.9 der Trelegy Ellipta Fachinformation (¹GSK, 2017))

„Eine Überdosierung wird wahrscheinlich Anzeichen, Symptome oder Nebenwirkungen hervorrufen, die mit den pharmakologischen Wirkungen der Einzelbestandteile assoziiert sind (z. B. Cushing-Syndrom, cushingoide Erscheinungen, Nebennierenrindensuppression, Verminderung der Knochenmineraldichte, trockener Mund, visuelle Akkommodationsstörungen, Tachykardie, Herzrhythmusstörungen, Tremor, Kopfschmerzen, Palpitationen, Übelkeit, Hyperglykämie und Hypokaliämie).

Es gibt keine spezifische Behandlung für eine Überdosierung von Trelegy Ellipta. Bei einer Überdosierung sollte der Patient bedarfsgerecht supportiv behandelt und entsprechend überwacht werden.

Eine kardioselektive Betablockade sollte nur bei starken Anzeichen einer Überdosierung von Vilanterol, die klinisch besorgniserregend sind und nicht auf supportive Maßnahmen ansprechen, erwogen werden. Kardioselektive Betablocker sollten bei Patienten mit Bronchospasmen in der Vorgeschichte mit Vorsicht angewendet werden.

Die weitere Behandlung sollte wie klinisch angezeigt oder gegebenenfalls entsprechend den Empfehlungen des nationalen Giftinformationszentrums erfolgen.“

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung (siehe Abschnitt 6.4 und 6.3 der Trelegy Ellipta Fachinformation (¹GSK, 2017))

„Nicht über 30°C lagern.

Bei Aufbewahrung im Kühlschranks sollte der Inhalator vor der Anwendung über mindestens eine Stunde wieder auf Raumtemperatur gebracht werden.

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

Das Datum, ab dem der Inhalator zu verwerfen ist, auf das Etikett und die Faltschachtel auf den dafür vorgesehenen Platz schreiben. Dieses Datum sollte ergänzt werden, sobald der Inhalator aus der Schale genommen wird.“

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung (siehe Abschnitt 6.6 der Trelegy Ellipta Fachinformation (¹GSK, 2017))

„Nach der Inhalation sollten die Patienten den Mund mit Wasser ausspülen, ohne dieses zu schlucken.

Der Ellipta-Inhalator enthält Einzeldosen und ist einsatzbereit.

Der Inhalator ist in einer Schale verpackt, die zur Verringerung der Feuchtigkeit einen Beutel mit Trockenmittel enthält. Der Beutel mit dem Trockenmittel ist wegzuwerfen. Er darf nicht geöffnet, gegessen oder inhaliert werden. Der Patient sollte angewiesen werden, die Schale erst zu öffnen, wenn er bereit ist, eine Dosis zu inhalieren.

Wenn der Inhalator erstmals aus seiner versiegelten Schale genommen wird, befindet er sich in geschlossenem Zustand. Das Datum, ab dem das Arzneimittel zu verwerfen ist, ist auf das Etikett des Inhalators und auf die Faltschachtel auf den dafür vorgesehenen Platz zu schreiben. Das Datum sollte eingetragen werden, sobald der Inhalator aus der Schale genommen wurde. Das Datum, ab dem das Arzneimittel zu verwerfen ist, ist 6 Wochen nach dem Datum des Öffnens der Schale. Nach diesem Datum soll der Inhalator nicht mehr verwendet werden. Die Schale kann nach dem ersten Öffnen weggeworfen werden.

Wenn die Schutzkappe des Inhalators geöffnet und geschlossen wird, ohne dass das Arzneimittel inhaliert wird, geht diese Dosis verloren. Die verlorene Dosis verbleibt sicher im Inhalator, steht aber nicht mehr zur Inhalation zur Verfügung.

Es ist somit nicht möglich, bei einer Inhalation versehentlich zu viel Arzneimittel oder die doppelte Dosis zu inhalieren.

Weitere Hinweise für die Anwendung und Bedienung, siehe Abschnitt 4.2.

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

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

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Im Anhang II B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH der Produktinformation des zu bewertenden Arzneimittels ist beschrieben, dass Trelegy Ellipta der Verschreibungspflicht unterliegt (³EMA, 2017).

Im Anhang II C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN der Produktinformation des zu bewertenden Arzneimittels ist der Rhythmus zur Vorlage der regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichte für Trelegy Ellipta beschrieben (³EMA, 2017).

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

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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

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

Für 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.

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

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung (siehe Abschnitt 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 (⁴GSK, 2017).

In der folgenden Tabelle werden die einzelnen Sicherheitsbedenken aufgeführt und angegeben, wie sie in der Fachinformation (bzw. der EU SmPC) für Trelegy Ellipta umgesetzt sind (¹GSK, 2017).

Tabelle 3-33: Zusammenfassung - Maßnahmen zur Risikominimierung

(Bei der Tabelle handelt es sich um die deutsche Übersetzung der Tabelle „VI.1.4 Summary table of risk minimisation measures“ des Moduls 1.8.2 *European Union Risk Management Plan*; in kursiver Schrift sind die entsprechenden Passagen aus der Fachinformation zu Trelegy Ellipta eingefügt.)

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung
Pneumonie	Arzneimittel unterliegt der ärztlichen Verschreibung. Siehe EU Fachinformation: Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Das Ereignis wird unter Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen aufgeführt: <i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> <i>Häufig: Pneumonie</i> <i>Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen</i>
Schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse	Arzneimittel unterliegt der ärztlichen Verschreibung. Siehe EU Fachinformation: Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Kardiovaskuläre Ereignisse werden in der Fachinformation unter Abschnitt 4.8 aufgeführt: <i>Herzerkrankungen</i> <i>Gelegentlich: Supraventrikuläre Tachyarrhythmie, Tachykardie, Vorhofflimmern</i>
Reduzierte Knochenmineraldichte und damit assoziierte Frakturen	Arzneimittel unterliegt der ärztlichen Verschreibung. Siehe EU Fachinformation: Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Frakturereignisse werden in der Fachinformation unter Abschnitt 4.8 aufgeführt: <i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i> <i>Gelegentlich: Frakturen</i>
Sicherheit während der Schwangerschaft und Stillzeit	Arzneimittel unterliegt der ärztlichen Verschreibung. Siehe EU Fachinformation: Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Sicherheit bei schwerer Einschränkung der Leberfunktion	Arzneimittel unterliegt der ärztlichen Verschreibung. Siehe EU Fachinformation: Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung Einschränkung der Leberfunktion Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften Einschränkung der Leberfunktion
---	--

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

Nicht zutreffend.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Gegenwärtig sind keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die über die in der Fach- und Gebrauchsinformation von Trelegy Ellipta benannten hinausgehen, bekannt (³EMA, 2017).

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

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Es wurden die Fach- und Gebrauchsinformation, sowie Anhang I, Anhang IIB-C und Anhang IIIB der Produktinformationstexte von Trelegy Ellipta für die Informationsbeschaffung herangezogen (¹GSK, 2017;²EMA, 2018;³EMA, 2017). Darüber hinaus wurde der finale EU-RMP (Versionsnummer: V1.2) bei der Informationsbeschaffung verwendet (⁴GSK, 2017).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. GSK, GlaxoSmithKline. Fachinformation Trelegy Ellipta. Nov. 2017.

2. EMA, European Medicines Agency. Packungsbeilage (Trelegy Ellipta CHMP EPAR) 2018 18.01.2018. Available from:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004363/human_med_002191.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.

3. EMA, European Medicines Agency. Anhang 1 - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Trelegy Ellipta CHMP EPAR) 2017 12.11.2017. Available from:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004363/human_med_002191.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.

4. GSK, GlaxoSmithKline. Module 1.8.2 European Union Risk Management Plan for Fluticasone furoate /Umeclidinium/Vilanterol. 04.08.2017.