

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol
(Trelegy Ellipta / Elebrato Ellipta)*

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 14.11.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	16
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	20
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	23
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	28

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	23
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)	23
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)	24
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

1.1 Administrative Informationen

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

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

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

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol
Handelsname:	Trelegy Ellipta* Elebrato Ellipta*
ATC-Code:	R03AL08
*ist eine eingetragene Marke oder lizenziert unter der GSK Unternehmens-Gruppe. Alle Angaben zu Trelegy Ellipta gelten analog für Elebrato Ellipta.	

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

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

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Adrenorezeptoren. Zugleich fördern Beta-2-Sympathomimetika die Translokation des Glucocorticoidrezeptors in den Nukleus und stimulieren so die Kortikosteroidwirkung.

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

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Trelegly Ellipta ist angezeigt für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die mit einer Kombination aus einem langwirksamen Beta-2-Agonisten und einem langwirksamen Muskarinrezeptor-Antagonisten nicht ausreichend eingestellt sind (zu den Wirkungen hinsichtlich Symptomkontrolle und Vermeidung von Exazerbationen siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).	31.10.2018	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Durch den Beschluss der Europäischen Kommission vom 31.10.2018 wurde das bisher zugelassene Anwendungsgebiet:

„Trelegly Ellipta ist angezeigt für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die mit einer Kombination aus einem inhalativen Kortikosteroid und einem langwirksamen Beta-2-Agonisten nicht ausreichend eingestellt sind (zu den Wirkungen hinsichtlich Symptomkontrolle siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation)“.

wie folgt erweitert (Erweiterungen sind in **fett** hervorgehoben):

*„Trelegly 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 **oder mit einer Kombination aus einem langwirksamen Beta-2-***

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Agonisten und einem langwirksamem Muscarinrezeptor-Antagonisten nicht ausreichend eingestellt sind (zu den Wirkungen hinsichtlich Symptomkontrolle und Vermeidung von Exazerbationen siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).“

Die Zulassungserweiterung, auf die sich vorliegendes Dossier bezieht, umfasst somit erwachsene Patienten mit moderater bis schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die mit einer Kombination aus einem LAMA und einem LABA nicht ausreichend eingestellt sind.

In diesem Dossier wird die Fragestellung untersucht, ob für die Patientengruppe, die durch die Indikationserweiterung zusätzlich abgedeckt wird, ein Zusatznutzen gegenüber der ZVT vorliegt.

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

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

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

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Instabile COPD mit vorheriger Erhaltungstherapie aus LAMA+LABA	„eine patientenindividuelle Therapieoptimierung der bestehenden LAMA+LABA Therapie mit LAMA+LABA und ggf. ICS “ „Auch wenn in der zweckmäßigen Vergleichstherapie und anhand der derzeit vorliegenden Evidenz eine Eskalation der vorangegangenen LABA/LAMA Therapie mit ICS vorrangig empfohlen wird, können die Ergebnisse der Studie, die eine Umstellung der LABA/LAMA-Therapie auf LABA/ICS [untersuchen] im Dossier dargestellt und diskutiert werden.“ (ergänzender Hinweis vom G-BA)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

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

Für Patienten mit moderater bis schwerer COPD, die mit einer Behandlung aus LAMA+LABA nicht ausreichend eingestellt sind, bestehen laut Leitlinien und klinischer Praxis folgende Behandlungsoptionen:

- 1) eine Erweiterung der bestehenden LAMA+LABA-Therapie um ein ICS auf eine ICS/LAMA/LABA-Dreifachbehandlung;

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- 2) eine Umstellung der bestehenden LAMA+LABA-Therapie auf eine andere Kombination innerhalb der LAMA+LABA-Wirkstoffklasse;
- 3) eine Umstellung der bestehenden LAMA+LABA-Therapie auf eine ICS/LABA-Therapie unter der Annahme einer klinisch relevanten entzündlichen Komponente von Symptomatik und Exazerbationen.

Genau diese Behandlungsoptionen werden im vorliegenden Dossier untersucht; Option 2) und 3) stellen die Vergleichstherapien dar. Es existiert bislang kein etablierter prognostischer Faktor für den Behandlungserfolg dieser drei Optionen.

Der Vergleich der Wirkstoffkombination FF/UMEC/VI zur Option 2 (LAMA/LABA) und Option 3 (ICS/LABA) entspricht der aktuellen ZVT-Festlegung des G-BA.

Der Vergleich zur Option 3 (ICS/LABA) entspricht darüber hinaus auch eindeutig der ursprünglichen Definition der ZVT aus dem Jahr 2015 (siehe 3.1).

GSK weist auf folgenden Sachverhalt hin:

Der G-BA hat GSK in einer frühen Beratung 2015 die Eignung der maßgeblichen Studien mit mehr als 12.000 Patienten für die frühe Nutzenbewertung bestätigt. Leider wurde die ZVT danach innerhalb von 12 Monaten dreimal geändert. In ähnlichen Verfahren wurde trotz Änderungen der ZVT vielfach die ursprünglich definierte ZVT zur Zusatznutzenbewertung herangezogen.

Zur Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) für die Erweiterung des Anwendungsgebietes von FF/UMEC/VI auf LAMA+LABA-vorbehandelte Patienten wurde am 16.02.2018 eine Beratungsanfrage an den G-BA gestellt (Vorgangsnummer: 2018-B-025). Das entsprechende Beratungsgespräch fand am 04.05.2018 statt. In der Niederschrift zum Beratungsgespräch wurde die o.g. ZVT festgelegt (Tabelle 1-7).

Für GSK war es von großer Wichtigkeit, dass das umfangreiche Phase-III-Studienprogramm (vor allem die pivotalen Studien FULFIL und IMPACT mit mehr als 12.000 Patienten) für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V in Deutschland geeignet ist. Deshalb hatte GSK um eine frühe Beratung im Jahr 2015 beim G-BA gebeten, bei der bestätigt wurde, dass die ZVT-Anforderungen des G-BA dem Phase-III-Studienprogramm entsprechen. (FULFIL zu 100%, IMPACT zu 80%)

Folglich bestand für GSK keine Notwendigkeit, Maßnahmen zur Änderung der Studiendesigns zu veranlassen.

In der Folgezeit wurden GSK für das damals vorliegende Anwendungsgebiet zwei Änderungen der ZVT durch den G-BA mitgeteilt (28.10.2016, 01.03.2017) sowie eine weitere Änderung

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(10.10.2017) in Folge einer Anpassung des Anwendungsgebietes von FF/UMEC/VI, wie bereits im ersten Dossier zur Nutzenbewertung dargelegt.

GSK folgt der aktuellen Festlegung der ZVT des G-BA für die Erweiterung des Anwendungsgebietes von FF/UMEC/VI; somit wird sowohl die Therapieoptimierung durch Wechsel innerhalb der LAMA/LABA-Klasse sowie durch Umstellung auf ICS/LABA gleichberechtigt dargestellt. Die Fokussierung auf die durch das neue Anwendungsgebiet zusätzlich umfassten Patienten, die mit einer LAMA und LABA-Vorthherapie nicht ausreichend eingestellt waren, wurde mit dem G-BA im Rahmen des letzten Beratungsgesprächs abgestimmt.

Therapieoptimierung durch Wechsel innerhalb der LAMA/LABA-Klasse

Eine Optimierung einer bestehenden LAMA+LABA-Therapie kann in der klinischen Praxis durch eine Umstellung auf andere Wirkstoffe innerhalb der LAMA/LABA-Klasse erfolgen. Analysen von Versorgungsdaten zeigen, dass Präparatewechsel innerhalb der LAMA/LABA-Klasse im Versorgungsalltag häufig vorgenommen werden. Die bestehende Evidenz für direkte Vergleiche der verschiedenen LAMA/LABA-Kombinationen untereinander ist limitiert, allerdings zeigen einige Studien eine Überlegenheit der in der Studie CTT116855 (IMPACT) verwendeten LAMA/LABA-Kombination UMEC/VI gegenüber anderen LAMA/LABA-Kombinationen. Zusätzlich können in der nur einmal täglichen Einnahme von UMEC/VI, der nachgewiesenen Reduktion von Anwendungsfehlern und der Patientenpräferenz Vorteile durch die Umstellung auf den Ellipta-Inhalator beobachtet werden. Folglich entspricht eine Umstellung von LAMA+LABA-vorbehandelten Patienten auf UMEC/VI, wie in CTT116855 (IMPACT) für die im Dossier betrachtete Patientengruppe erfolgt, eindeutig nicht einer „*unveränderten Fortführung einer unzureichenden Therapie*“. Unter Berücksichtigung vorliegender Überlegenheitsdaten für UMEC/VI (siehe Modul 3.1), kann diese Umstellung als Therapieoptimierung innerhalb der Wirkstoffklasse angesehen werden.

Therapieoptimierung durch die Umstellung auf ICS/LABA

Aktuell gültige Leitlinien empfehlen die Möglichkeit einer Therapieumstellung von LAMA/LABA auf ICS/LABA als Behandlungspfad.

Dieses Vorgehen wurde auch seitens des G-BA empfohlen: *„Auch wenn in der zweckmäßigen Vergleichstherapie und anhand der derzeit vorliegenden Evidenz eine Eskalation der vorangegangenen LABA/LAMA Therapie mit ICS vorrangig empfohlen wird, können die Ergebnisse der Studie, die eine Umstellung der LABA/LAMA-Therapie auf LABA/ICS im Dossier dargestellt und diskutiert werden.“*

Derzeit wird nicht nur der Stellenwert der ICS/LABA-Therapie im Vergleich zur LAMA/LABA-Therapie intensiv diskutiert, sondern vor allem der Nutzen des inhalativen Kortikosteroids hinsichtlich der Eskalation in der Erhaltungstherapie untersucht. Obwohl

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

bislang keine finale Antwort gegeben werden kann, empfehlen aktuell gültige Leitlinien und Therapieempfehlungen zur Behandlung der COPD auch eine Therapieumstellung von LAMA/LABA auf ICS/LABA. Insbesondere bei COPD-Patienten mit Exazerbationen in der Vorgeschichte, die auf eine entzündliche Komponente der Erkrankung hinweisen, kann eine ICS-haltige Therapie erwogen werden.

So ist vor dem Hintergrund, dass die betrachteten Patienten unter dualer Bronchodilatation mit LAMA+LABA nicht ausreichend eingestellt sind, unter Symptomen leiden und Exazerbationen in der Vorgeschichte aufgetreten sind, welche eine entzündliche Komponente der Erkrankung vermuten lassen, ist eine Umstellung auf eine ICS/LABA-Therapie indiziert. Entsprechend zeigen auch Analysen von Versorgungsdaten, dass Wechsel von LAMA+LABA-Therapien auf ICS/LABA im Versorgungsalltag häufig erfolgen.

Zudem entspricht der Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels FF/UMEC/VI mit einer ICS/LABA-Therapie auch eindeutig der ursprünglichen Festlegung der ZVT aus dem ersten Beratungsgespräch 2015.

Grundsätzlich möchte GSK darauf hinweisen, dass ein COPD-Patient, der mit LAMA+LABA unzureichend therapiert ist, im klinischen Alltag entweder auf eine andere LAMA/LABA-Kombination, eine ICS/LABA-Kombination oder eine ICS/LAMA/LABA-Therapie umgestellt werden kann – genau dies wurde in den vorliegenden Studien untersucht.

Die Umsetzung der ZVT hinsichtlich einer patientenindividuellen Therapieoptimierung der bestehenden LAMA+LABA-Therapie sieht GSK, soweit im Rahmen multinationaler, randomisierter, kontrollierter, doppelblinder klinischer Studien möglich, als erfüllt an. Die Protokolle der beiden im Dossier dargestellten Studien lassen ein Spektrum an erlaubten Begleitmedikationen bzw. anderen Therapien zu, welches dem behandelnden Arzt Spielraum für eine mögliche patientenindividuelle Therapieoptimierung offenlässt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Der medizinische Zusatznutzen von FF/UMEC/VI im Vergleich zu ICS/LABA (FF/VI bzw. BUD/FOR) kann für die betrachtete Patientenpopulation innerhalb von zwei Studien aufgezeigt werden und basiert auf patientenrelevanten und statistisch-signifikanten Vorteilen in den Kategorien Morbidität (Exazerbationen, COPD-Symptomatik, subjektive Beurteilung des Gesundheitszustandes) und gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Beim Vergleich von FF/UMEC/VI zu LAMA/LABA (UMEC/VI) in der Studie CTT116855 (IMPACT) zeigte sich bei den patientenrelevanten Endpunkten, bei denen in dieser Studie ein signifikanter Unterschied zwischen FF/UMEC/VI und FF/VI gezeigt wurde, ein ähnliches Bild bezüglich des therapeutischen Effektes von FF/UMEC/VI. Allerdings kam es aufgrund der kleineren Fallzahl im UMEC/VI-Kontrollarm zu größeren Konfidenzintervallen und somit zu keinem statistisch signifikanten Unterschied zwischen FF/UMEC/VI und UMEC/VI.

Die Robustheit und Konsistenz der gezeigten Ergebnisse wird durch die Gesamt-Studienergebnisse der IMPACT- und der FULFIL-Studie bestätigt. Die gezeigten signifikanten Vorteile von FF/UMEC/VI zeigen sich auch in den jeweiligen Gesamtpopulationen dieser Studien.

Der medizinische Zusatznutzen von FF/UMEC/VI bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer COPD, die mit einer Kombinationstherapie aus LAMA und LABA nicht adäquat behandelt sind, im Vergleich zur ZVT wurde in zwei randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Studien untersucht.

In die 52-wöchige Studie CTT116855 (IMPACT) wurden 10.355 Patienten mit instabiler COPD eingeschlossen (ITT-Population), um zu untersuchen, ob FF/UMEC/VI etablierten dualen Kombinationspräparaten (LAMA/LABA bzw. ICS/LABA) hinsichtlich des primären Endpunktes „Exazerbationen“ überlegen ist.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die 24-wöchige Studie CTT116853 (FULFIL) wurde an 1.810 Patienten (ITT-Population) durchgeführt, um zu untersuchen, ob FF/UMEC/VI einer ICS/LABA-Therapie (BUD/FOR) hinsichtlich der primären Endpunkte FEV₁ und SGRQ-C überlegen ist. In einer Subpopulation (n=410) wurden in dieser Studie darüber hinaus die Langzeit-Effekte über 52-Wochen untersucht.

Zur Bewertung des Zusatznutzens wurde für beide Studien eine Subpopulation, bestehend aus LAMA+LABA-vorbehandelten Patienten, herangezogen. Diese Subpopulationen umfassen insgesamt 1.146 Patienten, davon stammen 934 Patienten aus der Studie CTT116855 (IMPACT) und 212 aus der Studie CTT116853 (FULFIL). Aufgrund der 2:2:1-Randomisierung in der Studie CTT116855 (IMPACT) teilen sich diese Patienten wie folgt auf die 3 Behandlungsarme auf: FF/UMEC/VI – n=389 / FF/VI – n=349 / UMEC/VI – n=196. Bei der Studie CTT116853 (FULFIL) wurden darüber hinaus insgesamt 57 Patienten der relevanten Subpopulation über 52 Wochen behandelt. Beide Studien beinhalten patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen.

Bei den folgenden vier patientenrelevanten Endpunkten der Studie CTT116855 (IMPACT) zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) zugunsten von FF/UMEC/VI im Vergleich zu ICS/LABA (FF/VI): Zeit bis zur ersten moderaten Exazerbation, Jahresrate moderater oder schwerer Exazerbationen, Jahresrate moderater Exazerbationen, SGRQ-C Responder. Beim Vergleich von FF/UMEC/VI zu der ICS/LABA-Kombination BUD/FOR zeigte sich in der Studie CTT116853 (FULFIL) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von FF/UMEC/VI bei den patientenrelevanten Endpunkten TDI und PGR.

In der Kategorie „Morbidität“ konnte somit für insgesamt 3 Exazerbations-Endpunkte eine statistisch signifikante Reduktion der Exazerbationsraten um 21% (Zeit bis zur ersten moderaten Exazerbation: HR: 0,79; 95% KI (0,63; 0,99); $p=0,042$), 24% (Jahresrate moderate Exazerbation: RR: 0,72; 95% KI (0,58; 0,90); $p=0,005$) und 28% (Jahresrate moderate/schwere Exazerbation: RR: 0,76; 95% KI (0,62; 0,94); $p=0,012$) durch FF/UMEC/VI - im Vergleich zu FF/VI - gezeigt werden. Außerdem lag ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Effekt beim Endpunkt TDI zugunsten von FF/UMEC/VI im Vergleich zu BUD/FOR vor (Hedges' g: 0,548; 95% KI: (0,267; 0,830), $p < 0,001$). Der subjektive Gesundheitszustand, gemessen mit dem patientenrelevanten Endpunkt PGR, verbesserte sich unter einer 24-wöchigen Therapie mit FF/UMEC/VI bei 73% der Patienten mit verfügbaren Daten, im Vergleich zu 54% unter BUD/FOR (OR=0,42; 95% KI (0,24; 0,72), $p=0,002$).

Im Bereich der „gesundheitsbezogenen Lebensqualität“ kam es unter FF/UMEC/VI zu 37% Respondern bezüglich einer relevanten SGRQ-C-Veränderung, im Vergleich zu 29% unter FF/VI (RR: 0,78; 95% KI (0,64; 0,97); $p=0,028$).

Beim Vergleich von FF/UMEC/VI zu LAMA/LABA (UMEC/VI) in der Studie CTT116855 (IMPACT) zeigte sich bei den patientenrelevanten Endpunkten, bei welchen in dieser Studie ein signifikanter Unterschied zwischen FF/UMEC/VI und FF/VI gezeigt wurde, ein ähnliches Bild bezüglich des therapeutischen Effektes von FF/UMEC/VI: So war der Effektschätzer im

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Vergleich zu FF/VI beim Endpunkt SGRQ-C (RR: 0,78) identisch mit dem Effektschätzer im Vergleich zu UMEC/VI. Auch die anderen Effektschätzer zeigten eine vergleichbare Größenordnung – allerdings kam es aufgrund der kleineren Fallzahl im UMEC/VI-Kontrollarm zu größeren Konfidenzintervallen und somit zu keinem statistisch signifikanten Unterschied zwischen FF/UMEC/VI und UMEC/VI.

Insgesamt liegen auf der Basis von zwei Studien somit positive Effekte bei Exazerbationen, der COPD-Symptomatik (TDI), der subjektiven Beurteilung des Gesundheitszustandes (PGR), und der krankheitsspezifischen Lebensqualität (SGRQ-C) vor.

Die Robustheit und Konsistenz der gezeigten Ergebnisse wird durch die Gesamt-Studienergebnisse der IMPACT- und der FULFIL-Studie bestätigt. Für diese im Modul 4.1 dargestellten Gesamtauswertungen wurden die Daten aller mit FF/UMEC/VI behandelten Patienten - unabhängig von der Vortherapie - herangezogen und mit allen Patienten verglichen, die entweder zu LAMA/LABA (UMEC/VI) in der IMPACT-Studie oder zu ICS/LABA (FF/VI in der IMPACT-Studie bzw. BUD/FOR in der FULFIL-Studie) randomisiert wurden. Bei allen o.g. patientenrelevanten Endpunkten, bei denen ein signifikanter Vorteil von FF/UMEC/VI in der mit LAMA+LABA vorbehandelten Subpopulation gezeigt wurde, lag auch ein signifikanter Vorteil in der Gesamtpopulation vor.

Für die Patientengruppe, die durch die Indikationserweiterung zusätzlich abgedeckt wird - *erwachsene Patienten mit moderater bis schwerer COPD, die mit einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA nicht adäquat behandelt sind* - ergibt sich somit ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** im Vergleich zur ZVT.

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

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Instabile COPD mit vorheriger Erhaltungstherapie aus LAMA+LABA	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

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

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

Entsprechend dem erweiterten Anwendungsgebiet ist die Fixkombination der langwirksamen Bronchodilatoren FF/UMEC/VI 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 oder mit einer Kombination aus einem langwirksamen Beta-2-Agonisten und einem langwirksamen Muskarinrezeptor-Antagonisten nicht ausreichend eingestellt sind.

Die Zulassungserweiterung, auf die sich vorliegendes Dossier bezieht, umfasst somit erwachsene Patienten mit moderater bis schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die mit einer Kombination aus einem langwirksamen Beta-2-Agonisten und einem langwirksamen Muskarinrezeptor-Antagonist nicht ausreichend eingestellt sind.

In diesem Dossier wird die Fragestellung untersucht, ob für die Patientengruppe, die durch die Indikationserweiterung zusätzlich abgedeckt wird, ein Zusatznutzen im Vergleich zur ZVT besteht.

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

Jüngste Studienergebnisse zeigen, dass ICS/LAMA/LABA-Dreifachtherapien im Vergleich zu Zweifachtherapien sowohl die Lungenfunktion der Patienten als auch die patientenbezogenen Therapieergebnisse signifikant verbessern. Entsprechende Effekte konnten besonders deutlich für Patienten mit zunehmender Exazerbationsfrequenz gezeigt werden. Für diese symptomatischen Patienten mit moderater bis schwerer COPD, die trotz vorhandener

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Erhaltungstherapie noch ein Risiko für Exazerbationen aufweisen, konnte die jährliche Rate moderater und schwerer Exazerbationen im Vergleich zu dualen Therapieansätzen signifikant gesenkt werden.

Über diesen medikamentösen Effekt hinaus spielt der eingesetzte Inhalator im Alltag von Patienten, die oral verabreichte Inhalativa erhalten, eine wichtige Rolle. Neben dem nur einmal täglichen Anwendungsregime sowie der sehr einfachen und intuitiven Handhabung des Ellipta-Inhalators, konnten im Vergleich zu anderen Inhalatoren auch deutliche Vorteile des Ellipta-Inhalators in Bezug auf Anwendungsfehler und Patientenpräferenz gezeigt werden.

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

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A *	Instabile COPD mit vorheriger Erhaltungstherapie aus ICS+LABA, LAMA+LABA oder ICS+LAMA+LABA	Mittelwert: 982.117 [untere Grenze: 571.338 – obere Grenze: 1.501.335]
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. * hier ist das gesamte Anwendungsgebiet von FF/UMEC/VI umfasst		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Instabile COPD mit vorheriger Erhaltungstherapie aus LAMA+LABA	Erwachsene Patienten mit moderater bis schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die mit einer Kombination aus einem langwirksamen Beta-2-Agonisten und einem langwirksamen Muskarinrezeptor-Antagonisten nicht ausreichend eingestellt sind (ohne vorherige Dreifachtherapie aus ICS+LABA+LAMA)	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen	224.128 [161.178-291.873]
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A*	Instabile COPD mit vorheriger Erhaltungstherapie aus ICS+LABA, LAMA+LABA oder ICS+LAMA+LABA	1009,47	991.419.994,16 [untere Grenze: 576.749.935,72 – obere Grenze 1.515.556.228,97]
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. * hier ist das gesamte Anwendungsgebiet von FF/UMEC/VI umfasst			

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

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

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
991.419.994,16 [untere Grenze: 576.749.935,72 – obere Grenze 1.515.556.228,97]

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Instabile COPD mit vorheriger Erhaltungstherapie aus LAMA+LABA	Erwachsene Patienten mit moderater bis schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die mit einer Kombination aus einem langwirksamen Beta-2-Agonisten und einem langwirksamen Muskarinrezeptor-Antagonisten nicht ausreichend eingestellt sind (ohne vorherige Dreifachtherapie aus ICS+LABA+LAMA)	1009,47	226.251.027,58 [untere Grenze 162.704.740,70 – obere Grenze 294.637.734,56]
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

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

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

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
226.251.027,58 [untere Grenze 162.704.740,70 – obere Grenze 294.637.734,56]

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahres-therapie-kosten pro Patient in Euro	Jahresthera-piekosten GKV insgesamt in Euro
Kodie rung ^a	Kurz-bezeichnung				
A*	COPD	Inhalative Kortikosteroide			
		Beclometason z. B. Beclometason-ratiopharm Dosieraerosol 200 mcg PZN: 1660299	Instabile COPD mit vorheriger Erhaltungstherapie aus ICS/LABA, LAMA/LABA oder ICS/LAMA/LABA	54,24 - 108,47	53.265.969,88 - 106.531.939,75 [untere Grenze: 30.987.013,46 – obere Grenze: 162.852.419,59]
		Fluticasonpropionat z. B. Flutide forte Dosieraerosol 250 mcg PZN: 07534213	Instabile COPD mit vorheriger Erhaltungstherapie aus ICS/LABA, LAMA/LABA oder ICS/LAMA/LABA	284,04 - 568,08	278.958.908,96 - 557.917.817,92 [untere Grenze: 162.281.912,57 – obere Grenze: 852.873.483,67]
		Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)			
		Formoterol z. B. Formoterol-ratiopharm 12 mcg PZN: 06718690	Instabile COPD mit vorheriger Erhaltungstherapie aus ICS/LABA, LAMA/LABA oder ICS/LAMA/LABA	308,83	303.311.736,26 [untere Grenze: 176.448.957,48 – obere Grenze: 463.664.233,04]
		Indacaterol z. B. Onbrez Breezhaler 150 mcg PZN: 05742516	Instabile COPD mit vorheriger Erhaltungstherapie aus ICS/LABA, LAMA/LABA oder ICS/LAMA/LABA	208,71	204.972.815,25 [untere Grenze: 119.241.147,77 – obere Grenze: 313.336.253,82]
		z. B. Onbrez Breezhaler 300 mcg PZN: 06424497	Instabile COPD mit vorheriger Erhaltungstherapie aus ICS/LABA, LAMA/LABA oder ICS/LAMA/LABA	313,99	308.373.568,08 [untere Grenze: 179.393.634,00 – obere Grenze: 471.402.114,85]
		Salmeterol z. B. Serevent 25 mcg PZN: 07533076	Instabile COPD mit vorheriger Erhaltungstherapie aus ICS/LABA, LAMA/LABA oder ICS/LAMA/LABA	446,45	438.461.631,08 [untere Grenze: 255.071.230,19– obere Grenze: 670.264.126,27]
		Olodaterol z. B. Striverdi Respimat 2,5 mcg PZN: 10177018	Instabile COPD mit vorheriger Erhaltungstherapie aus ICS/LABA, LAMA/LABA oder ICS/LAMA/LABA	308,83	303.311.736,26 [untere Grenze: 176.448.957,48– obere Grenze: 463.664.233,04]

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahres-therapie-kosten pro Patient in Euro	Jahresthera-piekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurz-bezeichnung				
		Langwirksame Muskarinrezeptor-Antagonisten (LAMA)			
		Acclidinium z. B. Eklira Genuair 343 mcg PZN: 02290568	Instabile COPD mit vorheriger Erhaltungstherapie aus ICS/LABA, LAMA/LABA oder ICS/LAMA/LABA	485,00	476.330.564,34 [untere Grenze: 277.101.151,87 obere Grenze: 728.153.313,53]
		Tiotropium z. B. Braltus Zonda 10 mcg PZN: 11298586	Instabile COPD mit vorheriger Erhaltungstherapie aus ICS/LABA, LAMA/LABA oder ICS/LAMA/LABA	548,23	538.426.002,91 [untere Grenze: 313.224.631,74 – obere Grenze: 823.076.887,05]
		Umeclidinium z. B. Incruse 62,5 mcg PZN: 10389364	Instabile COPD mit vorheriger Erhaltungstherapie aus ICS/LABA, LAMA/LABA oder ICS/LAMA/LABA	447,00	439.009.572,72 [untere Grenze: 255.389.990,46 – obere Grenze: 671.101.749,45]
		Glycopyrronium z. B. Seebri Breezhaler 50 mcg PZN: 09632894	Instabile COPD mit vorheriger Erhaltungstherapie aus ICS/LABA, LAMA/LABA oder ICS/LAMA/LABA	645,32	633.779.742,44 [untere Grenze: 368.695.838,16 – obere Grenze: 968.841.502,20]
		Fixkombinationen aus LAMA und LABA			
		Indacaterol/ Glycopyrronium z. B. Ultibro Breezhaler 110 mcg/50 mcg PZN: 04857714	Instabile COPD mit vorheriger Erhaltungstherapie aus ICS/LABA, LAMA/LABA oder ICS/LAMA/LABA	849,56	834.365.136,04 [untere Grenze: 485.384.641,64 – obere Grenze: 1.275.470.826,30]
		Umeclidinium/ Vilanterol z. B. Anoro 62,5 mcg/25 mcg PZN: 10045156	Instabile COPD mit vorheriger Erhaltungstherapie aus ICS/LABA, LAMA/LABA oder ICS/LAMA/LABA	589,35	578.813.927,67 [untere Grenze: 336.719.954,76 – obere Grenze: 884.816.786,70]
		Acclidinium/ Formoterol z. B. Brimica Genuair 343 mcg/12 mcg PZN: 10744724	Instabile COPD mit vorheriger Erhaltungstherapie aus ICS/LABA, LAMA/LABA oder ICS/LAMA/LABA	778,46	765.542.619,16 [untere Grenze: 444.766.001,35 – obere Grenze: 1.168.735.082,63]

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahres-therapie-kosten pro Patient in Euro	Jahresthera-piekosten GKV insgesamt in Euro
Kodie-rung ^a	Kurz-bezeichnung				
		Tiotropium/ Olodaterol z. B. Spiolto Respimat 2,5 mcg/2,5 mcg PZN: 11024452	Instabile COPD mit vorheriger Erhaltungstherapie aus ICS/LABA, LAMA/LABA oder ICS/LAMA/LABA	778,46	764.542.619,16 [untere Grenze: 444.766.001,35 – obere Grenze: 1.168.735.082,63]
		Fixkombinationen aus ICS und LABA			
		Budesonid/ Formoterol z. B. Bufori Easyhaler 160 mcg/4,5 mcg PZN: 12484227	Instabile COPD mit vorheriger Erhaltungstherapie aus ICS/LABA, LAMA/LABA oder ICS/LAMA/LABA	601,98	591.212.590,79 [untere Grenze: 343.932.768,90 – obere Grenze: 903.770.278,89]
		z. B. Bufori Easyhaler 320 mcg/9 mcg PZN: 12484279	Instabile COPD mit vorheriger Erhaltungstherapie aus ICS/LABA, LAMA/LABA oder ICS/LAMA/LABA	550,29	540.447.552,87 [untere Grenze: 314.400.650,80 – obere Grenze: 826.167.174,36]
		Fluticasonpropionat/ Salmeterol z. B. Rolenium 500 mcg/50 mcg PZN: 09780057	Instabile COPD mit vorheriger Erhaltungstherapie aus ICS/LABA, LAMA/LABA oder ICS/LAMA/LABA	495,28	486.418.000,22 [untere Grenze: 282.969.429,72 – obere Grenze: 743.573.696,78]
		Fluticasonfuroat/ Vilanterol z. B. Relvar 100 mcg/25 mcg PZN: 02359981	Instabile COPD mit vorheriger Erhaltungstherapie aus ICS/LABA, LAMA/LABA oder ICS/LAMA/LABA	418,61	411.128.362,33 [untere Grenze: 239.170.339,46 – obere Grenze: 628.480.516,95]
		Beclometason/ Formoterol z. B. Foster Nexthaler 100 mcg/6 mcg PZN: 09469106	Instabile COPD mit vorheriger Erhaltungstherapie aus ICS/LABA, LAMA/LABA oder ICS/LAMA/LABA	916,86	900.463.824,12 [untere Grenze: 523.836.977,01 – obere Grenze: 1.376.514.056,26]
		Fixkombinationen aus ICS und LABA und LAMA			
		Beclometason/ Formoterol/ Glycopyrronium z. B. Trimbow 100 mcg/6 mcg/10 mcg PZN: 12777395	Instabile COPD mit vorheriger Erhaltungstherapie aus ICS/LABA, LAMA/LABA oder ICS/LAMA/LABA	1.022,7	1.004.440.121,11 [untere Grenze: 584.324.281,03 – obere Grenze: 1.535.459.735,68]
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					
* hier ist das gesamte Anwendungsgebiet von FF/UMEC/VI umfasst					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Die folgenden Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung sind der Fachinformation und Gebrauchsinformation von Trelegy Ellipta (Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol) entnommen. Alle Angaben gelten analog für die Dublettenzulassung Elebrato Ellipta.

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

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

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

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

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

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

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

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

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