

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

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

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 14.11.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	12
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	12
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	12
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	13
2.4 Referenzliste für Modul 2	14

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	12
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	13

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMP	Adenosinmonophosphat
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
COPD	Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung
EMA	European Medicines Agency
FF	Fluticasonfuroat
FF/UMEC/VI	Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol
GOLD	Global Initiative for Obstructive Lung Disease
GRE	Glucocorticoid-Response-Element
GSK	GlaxoSmithKline
ICS	Inhalative Kortikosteroide
LABA	long-acting beta-2-agonist (Langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum)
LAMA	long-acting muscarinic antagonist (Langwirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist)
mcg	Mikrogramm
PDE 4-Inhibitor	Phosphodiesterase 4-Inhibitor
PZN	Pharmazentralnummer
UMEC	Umeclidinium
VI	Vilanterol

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

Trelegy Ellipta ist ein Kombinationsprodukt aus den Wirkstoffen Fluticasonfuroat, Umeclidinium und Vilanterol. Die Anwendung erfolgt mit Hilfe des Ellipta Inhalators, der vorab abgemessene Einzeldosen der einzelnen Wirkstoffe zur Verfügung stellt.

Jede einzelne Inhalation enthält eine abgegebene Dosis (die aus dem Mundstück abgegebene Dosis) von 92 Mikrogramm Fluticasonfuroat, 65 Mikrogramm Umeclidiniumbromid (entsprechend 55 Mikrogramm Umeclidinium) und 22 Mikrogramm Vilanterol (als Trifenatat). Dies entspricht einer abgemessenen Dosis von 100 Mikrogramm Fluticasonfuroat, 74,2 Mikrogramm Umeclidiniumbromid, entsprechend 62,5 Mikrogramm Umeclidinium, und 25 Mikrogramm Vilanterol (als Trifenatat).

Alle Aussagen/Ergebnisse beziehen sich gleichermaßen auch auf die Dublettenzulassung Elebrato Ellipta.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel**2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel**

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: 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	

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
13571589 * / 14055938**	EU/1/17/1236/02* / EU/1/17/1237/002**	92mcg/55mcg/22mcg	1 St.
13571632 * / 14055967 **	EU/1/17/1236/03* / EU/1/17/1237/003**	92mcg/55mcg/22mcg	3 St.
13571595 * / 14055944 **	EU/1/17/1236/02* / EU/1/17/1237/002**	92mcg/55mcg/22mcg	1 St. (Klinikpackung)

* Trelegy Ellipta / ** Elebrato Ellipta (Dablettenzulassung)

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Bei Trelegy Ellipta handelt es sich 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 einem 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 antiinflammatorisch.

Die Wirkstoffe werden als sog. Fixdosiskombination mit Hilfe des Pulverinhalators Ellipta als fest verbundenes System gemeinsam verabreicht. Der Inhalator enthält zwei Blisterstreifen aus Aluminiumfolienlaminat. Jeder Blisternapf in dem einen Streifen enthält Fluticasonfuroat, jeder Blisterstreifen in dem anderen Streifen enthält Umeclidinium (als Bromid) und Vilanterol (als Trifenatat). Die Stoffe werden erst unmittelbar vor der Inhalation zusammengeführt. Nach der oralen Inhalation wirken alle Bestandteile lokal auf die Atemwege.

Fluticasonfuroat

Fluticasonfuroat ist ein Kortikosteroid mit starker antiphlogistischer Wirkung. Der genaue Mechanismus, über den Fluticasonfuroat COPD-Symptome beeinflusst, ist nicht bekannt. Kortikosteroide haben ein breites Spektrum an Wirkungen auf viele Zelltypen (z. B. Eosinophile, Makrophagen, Lymphozyten) und auf an Entzündungsvorgängen beteiligte Mediatoren (z. B. Zytokine und Chemokine). Aufgrund dieses breiten Wirkungsspektrums ist für inhalative Kortikosteroide, wie Fluticasonfuroat, eine hohe lokale und zugleich geringe systemische Wirksamkeit erwünscht (¹Valotis, et al., 2007). Insoweit verlängert eine hohe Affinität zum Glucocorticoidrezeptor im Lungengewebe die Verweildauer an diesem Zielgewebe und reduziert systemische Wirkungen. Dies kann sowohl durch eine hohe Rezeptoraffinität als auch durch eine hohe Retention von Fluticasonfuroat im Lungengewebe bedingt werden (¹Valotis, et al., 2007). Im Besonderen wird die Rezeptoraffinität von Fluticasonfuroat durch eine schnelle Bindung und eine verlangsamte Lösung vom Glucocorticoidrezeptor bewirkt. Da Fluticasonfuroat die Bindungsstelle effektiver als andere Glucocorticoide (z.B. Fluticasonpropionat) besetzt, kommt es zu einer Zunahme der Bindungsaffinität von über 60% (²Biggadike, et al., 2008).

Umeclidinium

Umeclidinium ist ein langwirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist (LAMA), auch als ein Anticholinergikum bezeichnet. Umeclidinium übt seine bronchodilatatorische Aktivität durch kompetitive Hemmung der Bindung von Acetylcholin an die muskarinergen Rezeptoren auf der glatten Bronchialmuskulatur aus. Es weist am Subtyp M3 des humanen Muskarinrezeptors in vitro eine langsame Reversibilität und in vivo eine lange Wirkdauer auf, wenn es in präklinischen Modellen direkt in die Lunge verabreicht wird.

Vilanterol

Vilanterol ist ein selektives langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum (LABA). Die pharmakologischen Wirkungen von Beta-2-Adrenorezeptoragonisten, einschließlich Vilanterol, sind zumindest teilweise auf eine Stimulation der intrazellulären Adenylatcyclase zurückzuführen, das Enzym, das die Umwandlung von Adenosintriphosphat (ATP) zu

zyklischem 3',5'-Adenosinmonophosphat (zyklischem AMP) katalysiert. Erhöhte Spiegel von zyklischem AMP bewirken eine Relaxation der glatten Bronchialmuskulatur und hemmen die Freisetzung von Mediatoren der allergischen Sofortreaktion aus den Zellen, insbesondere aus Mastzellen.

Pharmakologische Besonderheiten von Vilanterol sind dabei zum einen die hohe Beta-2-Selektivität am Adrenorezeptor, was systemische Nebenwirkungen am übrigen Körper minimieren soll. (Beta-1-Adrenorezeptoren werden insbesondere am Herzmuskel gefunden, Beta-3-Adrenorezeptoren vor allem am Fettgewebe und Beta-2-Rezeptoren gelten als spezifisch für die Lunge). Neben dieser Selektivität bzgl. Rezeptoren im Lungengewebe zeichnet sich Vilanterol aus durch einen schnellen Wirkungseintritt in-vitro (<7 min), langer Wirkung am Rezeptor (dies ist verknüpft mit der langandauernden 24-Stundenwirkung bei einmal täglicher inhalativer Gabe) und einer hohen mikrosomalen hepatischen Metabolisierungsrate (³Procopiu, et al., 2010). Eine weitere pharmakologische Besonderheit vom Vilanterol mit Einfluss auf das medizinisch gewünschte, verminderte systemische Nebenwirkungspotential – u.a. am Herzmuskel – ist dabei seine Antedrug-Eigenschaft: bei topischer Applikation wirkt das Antedrug Vilanterol lokal am Applikationsort (in diesem Fall an der Lunge), während es bei Eintritt in den Blutkreislauf sehr rasch enzymatisch inaktiviert wird (³Procopiu, et al., 2010).

Rationale zur Kombination von FF/UMEC/VI:

Die Weite der Atemwege wird über das Zusammenspiel von Sympathikus und Parasympathikus gesteuert. Die duale Kombination von zwei unterschiedlichen Substanzklassen, einem sympathikonerg wirkenden Beta-2-Mimetikum (VI) und einem parasympatholytischen Anticholinergikum (UMEC), vermittelt seine Wirkung zur Entspannung und zur relativen Erweiterung der glatten Muskulatur der Atemwege somit durch Ansetzen an verschiedenen Rezeptoren und Signalwegen. Die zellulären Wirkungsmechanismen, die von beiden Substanzen indiziert werden, unterstützen sich gegenseitig und wirken komplementär (⁴Cazzola, et al., 2013). Durch die unterschiedliche Verteilung der spezifischen Rezeptoren in den Atemwegen kommt es zu einer komplementären Bronchierweiterung. Zusätzlich scheinen Anticholinergika allgemein, aber nicht Beta-2-Mimetika, die Sekretion von Mucus in das Lumen der Atemwege zu vermindern und damit zusätzlich den Atemfluss positiv zu beeinflussen (⁴Cazzola, et al., 2013).

Darüber hinaus wirken Kortikosteroide auf molekularer Ebene in das Zusammenspiel von Sympathikus und Parasympathikus ein. Mittels Bindung an intrazelluläre Glucocorticoidrezeptoren regulieren sie die Genexpression über Glucocorticoid-Response-Elemente (GREs) und entfalten über molekulare Modifikationen, wie beispielsweise Histon-Acetylierung, entzündungshemmende Effekte (⁵Suissa, et al., 2007). In Kombination mit Bronchodilatoren verhindern sie die anhaltende Herunterregulierung (Tachyphylaxis) von Adrenorezeptoren. Zugleich erhöhen Beta-2-Sympathomimetika die Translokation des Glucocorticoidrezeptors in den Nukleus und stimulieren so die Kortikosteroidwirkung (⁵Suissa, et al., 2007). Verschiedene Studien haben eine symptomatische Besserung und Verringerung der Exazerbationen durch die Kombinationstherapie von Beta-2-

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Sympathomimetika und ICS gezeigt (⁶Zervas, et al., 2013). Die Dreifachtherapie mit Beta-2-Sympathomimetika, ICS und Anticholinergika konnte dabei eine über die Effekte der von Beta-2-Sympathomimetika und ICS gezeigten hinausgehende Verbesserung der Lungenfunktionswerte und Reduktion der jährlichen Exazerbationsrate belegen (⁷Lipson, et al., 2017;⁸Singh, et al., 2016)). Auch die Reduktion der jährlichen Rate an moderaten/schweren Exazerbationen zeigte in jüngsten Studien deutliche Vorteile zugunsten der Kombinationstherapie mit inhalativen Kortikosteroiden, Beta-2-Sympathomimetika und Anticholinergika (⁹Lipson, et al., 2018;¹⁰Papi, et al., 2018;¹¹Ferguson, et al., 2018).

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Den Grundstock der COPD-Therapie bei allen Schweregraden bilden **kurzwirksame Notfallsprays**. Der Wirkeintritt des Erschlaffens der glatten Muskulatur in den Bronchien setzt bereits wenige Minuten nach Verabreichung ein und hält – je nach Wirkstoff – 3 bis 6 Stunden an. Grundsätzlich unterschieden werden dabei kurzwirksame Beta-Agonisten wie Salbutamol (z. B. Sultanol Dosier Aerosol (¹²GSK, 2013)), Fenoterol (z. B. Berotec N 100 µg Dosier-Aerosol (¹³BI, 2015)), Terbutalin (z. B. Aerodur Turbohaler (¹⁴AZ, 2015)), von kurzwirksamen Muskarinrezeptor-Antagonisten, wie Ipratropiumbromid (z. B. Atrovent N Dosier-Aerosol (¹⁵BI, 2016)). Innerhalb der kurzwirksamen Beta-Agonisten ist die erwünschte Beta-2-Selektivität bei Salbutamol am höchsten. Im Gegensatz zu den kurzwirksamen Notfallsprays unterscheiden sich die Substanzen Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol durch ihre langanhaltende Wirkdauer

Für die **Erhaltungstherapie** bei symptomatischen COPD-Patienten sind in Deutschland verschiedene Substanzen und Substanzkombinationen zugelassen.

Dabei bilden die **langwirksamen Bronchodilatoren (Beta-2-Sympathomimetika und Anticholinergika)** die Basis der Erhaltungstherapie (¹⁶Cazzola, et al., 2012;¹⁷GOLD, 2018;¹⁸BÄK, et al., 2012). Durch Entspannung des Bronchialmuskeltonus (und damit Verminderung des Atemwegswiderstandes) und durch Abnahme der Lungenüberblähung erleichtern Bronchodilatoren die Atemarbeit und führen zu einer Symptomlinderung. Diese Präparate unterscheiden sich von Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol durch den fehlenden zusätzlichen Wirkansatz über den Glucocorticoidrezeptor. Gleichzeitig sind sowohl langwirksame Beta-2-Sympathomimetika als auch Anticholinergika in der aktuell gültigen zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgeführt.

Inhalative Kortikosteroide (ICS)

Auch eine Dauerbehandlung mit inhalativen Kortikosteroiden (ICS) ist in der aktuell gültigen zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung von Trelegy Ellipta als mögliche Behandlungsoption genannt.

Beclometason, Budesonid, Fluticasonfuroat, Fluticasonpropionat u.a. gehören zur Gruppe der ICS und besitzen eine anti-inflammatorische Wirkung über Bindung an einen intrazellulären Steroidrezeptor. Durch die inhalative Anwendung wirken ICS vor allem in der Lunge, während systemische Nebenwirkungen minimiert werden (¹⁹GSK, 2017;²⁰GSK, 2013;²¹GSK, 2018).

ICS regulieren das in der COPD erhöhte Vorkommen von Entzündungszellen in der Lunge wieder herunter. Diese etwa in Biopsien gezeigten Befunde korrelieren mit einer Verbesserung der klinischen Symptomatik und einer verringerten Exazerbationshäufigkeit. ICS werden deshalb zur Verminderung von Häufigkeit und Schwere von Exazerbationen angewendet. ICS haben möglicherweise bei häufig exazerbierenden COPD-Patienten einen exazerbations-vermeidenden protektiven Effekt sowie einen Mortalitätsbenefit. Eine Monotherapie mit ICS ist für die Behandlung der COPD jedoch nicht indiziert (¹⁷GOLD, 2018). Folglich finden sich inhalative Kortikosteroide ausschließlich in kombinierten Wirkansätzen, wie beispielsweise der Kombinationstherapie Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol.

Kombinationen von ICS, LAMAs und LABAs

Die Kombinationstherapie Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol 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 oder einer Kombination aus einem langwirksamen Anticholinergikum und einem langwirksamen Beta-2-Agonisten nicht ausreichend eingestellt sind (²²GSK, 2018).

In Deutschland bereits verfügbar ist Trimbow, ebenfalls eine Fixkombination aus inhalativem Kortikosteroid, Beta-2-Sympathomimetikum sowie Anticholinergikum in einem Inhalator. Trimbow besteht aus der Kombination von Beclometason, Formoterol und Glycopyrronium, deren Wirkmechanismen bereits erläutert wurden (²³Chiesi, 2017).

In Studien konnten beide Dreifachtherapien aus Beta-2-Sympathomimetika, ICS und Anticholinergika eine über die Effekte der von Beta-2-Sympathomimetika und ICS gezeigten hinausgehende Verbesserung der Lungenfunktionswerte und Reduktion der jährlichen Exazerbationsrate belegen (⁷Lipson, et al., 2017;⁸Singh, et al., 2016).

Gleichzeitig unterscheiden sich die Präparate hinsichtlich ihrer Molekülstrukturen und ihrer Wirkdauer am Rezeptor. Über die beschriebenen pharmakologischen Besonderheiten zeigen sich Unterschiede in Wirkungsdauer und Einnahmehäufigkeiten der beiden Fixkombinationen. Aufgrund der Glucocorticoidrezeptoraffinität für Fluticasonfuroat, der belegten Beta-2-Selektivität für Vilanterol sowie der selektiven Blockade des M3-Muskarinrezeptors der glatten Muskulatur durch Umeclidinium ist die Kombinationstherapie Trelegy Ellipta einmal täglich zu verabreichen und wirkt 24 Stunden (²²GSK, 2018). Die empfohlene Dosis für Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium beträgt hingegen zwei Inhalationen zweimal täglich (²³Chiesi, 2017). Hinzu kommt, dass die medikamentösen

Mortalitätsbenefite ausschließlich unter der Fixkombination mit Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol gezeigt wurden (⁹Lipson, et al., 2018) .

Weitere Substanzklassen

Der Vollständigkeit halber erwähnt seien kurzwirksame Beta-Agonisten sowie kurzwirksame Muskarinrezeptor-Antagonisten. Seit vielen Jahren steht hier eine Vielzahl von Medikamenten zur Verfügung, die die Erhaltungstherapie mit Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol ergänzen, jedoch nicht ersetzen können. Theophyllin und Roflumilast stellen weitere zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet COPD dar. Theophyllin weist ein breites Wirkspektrum auf: neben extrapulmonalen Wirkungen (wie z. B. der Gefäßdilatation) wirkt es durch Relaxation der glatten Bronchialmuskulatur und der Pulmonalgefäße, Besserung der mukoziliären Clearance, Hemmung der Freisetzung von Mediatoren aus Mastzellen und anderen Entzündungszellen, Abschwächung der provozierten Bronchokonstriktion, Abschwächung der asthmatischen Sofort- und Spätreaktion und Verstärkung der Zwerchfellkontraktion auf das respiratorische System. Die Wirkungsmechanismen von Theophyllin sind bisher noch nicht vollständig geklärt (²⁴ratiopharm, 2014). Der Einsatz von Theophyllin ist nicht empfohlen (¹⁷GOLD, 2018).

Roflumilast ist ein Phosphodiesterase 4 (PDE 4)-Inhibitor, eine nicht-steroidale, antiinflammatorisch wirksame Substanz, die sowohl die systemische als auch die mit der COPD einhergehende pulmonale Entzündung beeinflusst (²⁵Takeda, 2017). Nach aktueller Einordnung des GOLD-Strategiepapiers ist Roflumilast jedoch lediglich als Therapieeskalation bei ICS/LAMA/LABA-Therapie für Patienten zu sehen, die eine Lungenfunktionseinschränkung von $FEV_1 < 50\%$ des Sollwerts, Merkmale einer chronischen Bronchitis sowie häufige Krankenhausaufenthalte aufweisen (¹⁷GOLD, 2018).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben zum zugelassenen Anwendungsgebiet wurden dem Anhang I der Produktinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) von Trelegy Ellipta entnommen (²⁶EMA, 2018).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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.

Tabelle 2-4: 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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

GlaxoSmithKline. Trelegy Ellipta. Fachinformation. Stand Oktober 2018. (²²GSK, 2018)

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die allgemeinen Informationen zum Arzneimittel und die Beschreibung der Anwendungsgebiete wurden dem Anhang I der Produktinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) von Trelegy Ellipta (Stand Oktober 2018) entnommen.

Die Angaben zum Wirkmechanismus von Trelegy Ellipta wurden ebenfalls der Fachinformation sowie entsprechender Fachliteratur entnommen. Die weiteren für das Anwendungsgebiet empfohlenen und zugelassenen Arzneimittel wurden den Angaben in den nationalen und internationalen Leitlinien entnommen. Der Wirkmechanismus wurde mit Hilfe der Fachinformationen und zusätzlicher Publikationen beschrieben.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten 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. Valotis A; Högger P. Human receptor kinetics and lung tissue retention of the enhanced-affinity glucocorticoid fluticasone furoate. *Respiratory research*. 2007; 8(1): 54.
2. Biggadike K; Bledsoe RK; Hassell AM; Kirk BE; McLay IM; Shewchuk LM, et al. X-ray Crystal Structure of the Novel Enhanced-Affinity Glucocorticoid Agonist Fluticasone Furoate in the Glucocorticoid Receptor– Ligand Binding Domain. *Journal of medicinal chemistry*. 2008; 51(12): 3349-52.
3. Procopiou PA; Barrett VJ; Bevan NJ; Biggadike K; Box PC; Butchers PR, et al. Synthesis and structure– activity relationships of long-acting β_2 adrenergic receptor agonists incorporating metabolic inactivation: an antedrug approach. *Journal of medicinal chemistry*. 2010; 53(11): 4522-30.
4. Cazzola M; Segreti A; Matera MG. New developments in the combination treatment of COPD: focus on umeclidinium/vilanterol. *Drug design, development and therapy*. 2013; 7: 1201.
5. Suissa S; McGhan R; Niewoehner D; Make B. Inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2007; 4(7): 535-42.
6. Zervas E; Samitas K; Gaga M; Beghe B; M Fabbri L. Inhaled corticosteroids in COPD: pros and cons. *Current drug targets*. 2013; 14(2): 192-224.
7. 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; (ja).
8. Singh D; Papi A; Corradi M; Pavlišová I; Montagna I; Francisco C, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β_2 -agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2016; 388(10048): 963-73.

9. Lipson DA; Barnhart F; Brealey N; Brooks J; Criner GJ; Day NC, et al. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *New England Journal of Medicine*. 2018; 378(18): 1671-80.
10. Papi A; Vestbo J; Fabbri L; Corradi M; Prunier H; Cohuet G, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2018; 391(10125): 1076-84.
11. Ferguson GT; Rabe KF; Martinez FJ; Fabbri LM; Wang C; Ichinose M, et al. Triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): a double-blind, parallel-group, multicentre, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2018.
12. GSK, GlaxoSmithKline. Fachinformation Sultanol® Dosier Aerosol 2013 06.05.2014. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020033>.
13. BI, Boehringer Ingelheim. Fachinformation Berotec® N 100 µg Dosier-Aerosol 2015 30.11.2017. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/005989>.
14. AZ, Astra Zeneca. Fachinformation Aerodur® Turbohaler® 2015 30.11.2017. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/003312>.
15. BI, Boehringer Ingelheim. Fachinformation Atrovent® N Dosier-Aerosol 2016 30.11.2017. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/005562>.
16. Cazzola M; Page CP; Calzetta L; Matera MG. Pharmacology and therapeutics of bronchodilators. *Pharmacological reviews*. 2012; 64(3): 450-504.
17. GOLD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease - Report 2018 2018 23.01.2018. Available from: <http://goldcopd.org/gold-reports/>.
18. 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>.

19. GSK, GlaxoSmithKline. Fachinformation Flutide® Diskus® 2017 30.11.2017. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/007578>.

20. GSK, GlaxoSmithKline. Fachinformation Viani® Diskus® 2013 30.11.2017. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/005172>.

21. GSK, GlaxoSmithKline. Fachinformation Relvar Ellipta 92 Mikrogramm/22 Mikrogramm Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation 2018 01.10.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/015000>.

22. GSK, GlaxoSmithKline. Fachinformation Trelegy Ellipta 2018 12.11.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021883>.

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

24. ratiopharm. Fachinformation Theophyllin retard-ratiopharm® 125 mg/- 250 mg/- 375 mg/- 500 mg Retardkapseln 2014 01.12.2017. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014912>.

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

26. EMA, European Medicines Agency. Trelegy Ellipta EPAR - Product Information. 2018 02.10.2018.