

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

*Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol  
(TrelegyEllipta/ElebratoEllipta)*

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

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>7</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	24
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	24
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	29
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	29
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	34
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	37
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	41
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	47
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	50
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	51
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	57
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	57
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie .....	68
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	74
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	80
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	90
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	95
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	96
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	97
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	100
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation .....	100
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen .....	113
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	113
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	114
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	116
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	116
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	117

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Darstellung der COPD-Begleitmedikation in CTT116855 (IMPACT), die außerhalb von Exazerbationen gegeben wurde .....	22
Tabelle 3-2: Darstellung der COPD-Begleitmedikation in CTT116853 (FULFIL), die außerhalb von Exazerbationen gegeben wurde .....	23
Tabelle 3-3: Prävalenz nach GOLD-Schweregradeinteilung bei Probanden im Alter $\geq 40$ Jahre nach Geldmacher et al. ( <sup>32</sup> Geldmacher, et al., 2008) .....	39
Tabelle 3-4: Prävalenz nach Alter und Geschlecht bei Probanden im Alter $\geq 40$ Jahre nach Geldmacher et al. 2008 ( <sup>32</sup> Geldmacher, et al., 2008) .....	39
Tabelle 3-5: Geschätzte Änderung der Anzahl der COPD-Patienten in Deutschland in den Jahren 2018 bis 2023 .....	40
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	41
Tabelle 3-7: Gegenüberstellung der Populationen der nationalen COSYCONET COPD-Kohorte und des DACCORD COPD-Registers .....	43
Tabelle 3-8: Herleitung der geschätzten Anzahl der COPD-Patienten in der Zielpopulation .....	45
Tabelle 3-9: Herleitung der geschätzten Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	47
Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....	48
Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	58
Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	65
Tabelle 3-13: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	69
Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	75
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	82
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	86
Tabelle 3-17: 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) .....	87
Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt) .....	91
Tabelle 3-19: Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen .....	110
Tabelle 3-20: Zusammenfassung - Maßnahmen zur Risikominimierung .....	114

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Schweregradeinteilung der COPD nach Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease ( <sup>1</sup> GOLD, 2018). .....	33

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ACO	Asthma-COPD-Overlap
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
ATC-Index	Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation mit Tagesdosen
AUC	Area Under the Curve
BMI	Body Mass Index
BOLD-Studie	Burden of Obstructive Lung Disease Studie
BUD	Budesonid
CAT	COPD Assessment Test
Cmax	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 <sub>1</sub>	forced expiratory volume in one second (Einsekundenkapazität)
FF	Fluticasonfuroat
FF/UMEC/VI	Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol
FI	Fachinformation
FOR	Formoterol
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLY/FOR	Glycopyrronium/Formoterol Fumarate
GOLD	Global Initiative for Obstructive Lung Disease
GSK	GlaxoSmithKline

IC	Inspiratorische Kapazität
ICS	Inhalative Kortikosteroide
IMS	Intercontinental Marketing Services
IND/GYL	Indacaterol/ Glycopyrronium
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
ml	Milliliter
mMRC	Modified Medical Research Council
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)
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
TIO/OLO	Tiotropium/Olodaterol

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 Fluticasonfuroat / Umeclidinium / Vilanterol (FF/UMEC/VI) als 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 (entspricht der durch die Indikationserweiterung neu zum Anwendungsgebiet hinzugekommenen Patientengruppe), lautet gemäß G-BA:

*„eine patientenindividuelle Therapieoptimierung der bestehenden LABA + LAMA Therapie mit LABA + LAMA und ggf. ICS“.*

Folgender Hinweis wurde ergänzend vom G-BA gegeben: *„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 [untersucht] im Dossier dargestellt und diskutiert werden.“*

(<sup>1</sup>G-BA, 2018)

### 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) für die Erweiterung des Anwendungsgebietes von FF/UMEC/VI auf LAMA/LABA-vorbehandelte Patienten, die in diesem Dossier betrachtet wird, 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 (<sup>1</sup>G-BA, 2018).

Im Vorfeld des erstmaligen Inverkehrbringens von FF/UMEC/VI zum 01.03.2018 wurden seit 2015 mehrere Beratungsanfragen bzgl. der Wirkstoffkombination an den G-BA gestellt.

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 in dem Phase-III-Studienprogramm den Anforderungen des G-BA entsprechen (FULFIL zu 100%, IMPACT zu 80% (wegen UMEC/VI-Arm) (Vorgangsnummer: 2015-B-097, <sup>2</sup>G-BA, 2015).

### **Ursprüngliche Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Auf Grundlage der **Beratungsanforderung 2015-B-097** (<sup>2</sup>G-BA, 2015) wurde in der finalen Niederschrift vom **13.11.2015** des ersten Beratungsgespräches 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  $\geq 2$  Exazerbationen pro Jahr oder  $\geq 1$  Exazerbation, die zur Hospitalisierung führt; und einem CAT-Wert  $\geq 10$  oder mMRC-Grad  $\geq 2$ :

langwirksame Beta-2-Sympathomimetika und/oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropium) und inhalative Kortikosteroide.“ (<sup>2</sup>G-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 den 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<sub>1</sub>-Wert <50% Soll und <2 moderaten/schweren Exazerbationen sowie Patienten mit einem FEV<sub>1</sub>-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“.

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 (10.10.2017) in Folge einer Anpassung des Anwendungsgebietes von FF/UMEC/VI, wie bereits im ersten Dossier zur Nutzenbewertung dargelegt (<sup>3</sup>G-BA, 2018).

Zum Zeitpunkt der Information über die ersten Änderungen der ZVT 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 neue Studie für Deutschland zu planen und durchzuführen, bestand zu diesem Zeitpunkt, d.h. circa 1 Jahr vor Zulassung, nicht mehr.

Für die vorliegende Nutzenbewertung von FF/UMEC/VI als Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer COPD, die mit einer Kombinationstherapie aus LAMA und LABA nicht ausreichend eingestellt sind, hat der G-BA folgende ZVT definiert:

*„eine patientenindividuelle Therapieoptimierung der bestehenden LABA + LAMA Therapie mit LABA + LAMA und ggf. ICS“.*

(<sup>1</sup>G-BA, 2018)

Folgende Hinweise wurden vom G-BA zusätzlich 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.“*
- *„Da die Therapiesituation: „Patienten, die mit einer Kombinationstherapie aus inhalativen Kortikosteroiden (ICS) und langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika (LABA) nicht adäquat behandelt sind“ bereits als Fragestellung eines anderen Nutzenbewertungsverfahrens betrachtet wird (siehe Dossier 2018-03-01-D-347), wäre für die vorliegende Anwendungsgebietserweiterung nur die Therapiesituationen zu*

*betrachten, für Patienten, die mit einer Vorbehandlung aus LAMA+LABA nicht adäquat behandelt sind.“*

- *„Die Patientengruppe umfasst Patienten, die bereits eine Zweifachtherapie aus LAMA und LABA erhielten und weiterhin Symptome aufweisen. Die patientenindividuelle Therapieoptimierung inkludiert zum einen ggf. die Eskalation von einer Zweifach- auf eine Dreifachkombination oder eine Optimierung der vorhandenen Therapien. Eine Eskalation mit einem ICS stellt eine nachrangige Therapieoption dar.“*
- *„Auf Nachfrage erläutert die Geschäftsstelle, dass eine Optimierung der vorhandenen Therapien ebenso ggf. eine Umstellung auf andere Präparate umfassen kann.“*
- *„Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie einer COPD, wenn noch die Option einer Therapieoptimierung besteht, entspricht nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie.“*
- *„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.“*
- *„Roflumilast kann ggf. bei Patienten, die im Rahmen einer Therapieoptimierung weitere Symptome aufweisen (z. B. häufige Exazerbationen), erwogen werden“*

(<sup>1</sup>G-BA, 2018)

GSK folgt der aktuellen Festlegung der ZVT des G-BA für die Erweiterung des Anwendungsgebietes von FF/UMEC/VI.

Die Evidenzlage zum Stellenwert einer LAMA+LABA-Kombination gegenüber ICS+LABA hinsichtlich der Exazerbationsprävention von Patienten der Gruppe „D“ ist Gegenstand aktueller Diskussionen (<sup>4</sup>Singh, et al., 2018), da die Empfehlung gültiger Leitlinien (<sup>5</sup>GOLD, 2018;<sup>6</sup>Vogelmeier, et al., 2018) auf einer einzelnen direkten Vergleichsstudie beruhen (FLAME, <sup>7</sup>Wedzicha, et al., 2016). Subgruppenanalysen bei spirometrisch sehr schwergradigen (GOLD IV) und häufig ( $\geq 2$  historische Exazerbationen) exazerbierenden Patienten zeigten hier keine Unterschiede zwischen einer LAMA/LABA oder einer ICS/LABA-Behandlung. Zudem entsprach ein Großteil der in FLAME eingeschlossenen Patienten nach heutigen Leitlinien der Kategorie „B“, nicht „D“. Es sei in diesem Zusammenhang darauf hingewiesen, dass andere direkte Vergleichsstudien mit abweichenden Präparaten keine Vorteile einer LAMA/LABA-Therapie gegenüber ICS/LABA bezüglich patientenrelevanter Endpunkte (Symptome, Lebensqualität) belegen konnten (<sup>8</sup>Vogelmeier, et al., 2016;<sup>9</sup>Zhong, et al., 2015;<sup>10</sup>Singh, et al., 2015). Daher erscheint es konsequent, dass aktuell gültige Leitlinien auch die Möglichkeit einer

Therapieumstellung von LAMA/LABA auf ICS/LABA empfehlen, wenn Patienten unter LAMA/LABA nicht ausreichend eingestellt sind.

Diese Option der Therapieoptimierung wird daher als Vergleichstherapie für die Bewertung von FF/UMEC/VI dargestellt. 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 [untersucht] im Dossier dargestellt und diskutiert werden.“* (<sup>1</sup>G-BA, 2018).

### **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 CTT116853 (FULFIL).

Die im ersten Dossier vollständig dargestellte Studie „200812“, die die geschlossene Kombination von FF/UMEC/VI mit der offenen Kombination der gleichen Substanzen (FF/VI + UMEC) vergleicht (<sup>1</sup>Bremner, et al., 2018) und formell zwar die Kriterien der ZVT erfüllen würde, wird auf Empfehlung des G-BA nicht nochmals dargestellt (<sup>1</sup>G-BA, 2018). GSK schließt sich der Einschätzung des G-BA an, dass die Studie 200812 *„zum Nachweis eines Zusatznutzens der Kombination FF/UMEC/VI gegenüber bereits vorhandenen Therapieoptionen aus der ZVT nicht geeignet“* erscheint (<sup>1</sup>G-BA, 2018). Das Design der randomisierten Studie 200812, das im FF/UMEC/VI-Verumarm einen Placebo-Inhalator vorsieht und somit doppelblind in beiden Armen die identischen Substanzen in zwei Inhalatoren (Verum: FF/UMEC/VI + Placebo, Vergleichsarm: FF/VI + UMEC) verwendet, ist nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens der zu betrachtenden Substanzen geeignet, da mögliche Vorteile einer Einnahme der Substanzen in einem Inhalator in diesem Design nicht zum Tragen kommen können. Der Studienbericht zur Studie 200812 wird in Modul 5 hinterlegt.

Zur Bewertung des Zusatznutzens wird für die Studien CTT116855 (IMPACT) und CTT116853 (FULFIL) jeweils eine Subpopulation herangezogen, die innerhalb des Dossiers als **„ITT – LAMA+LABA Population“** bezeichnet wird und die sowohl die Kriterien hinsichtlich des durch die Indikationserweiterung neu hinzugekommenen Anwendungsgebietes als auch hinsichtlich der ZVT erfüllt. Die Population ITT – LAMA+LABA enthält alle Patienten der ITT-Population aus der jeweiligen Studie, deren COPD-Therapie vor Studienbeginn aus mindestens LAMA und LABA bestand und die darüber hinaus kein ICS erhielten. Dabei war sowohl eine fixe LAMA/LABA-Kombination oder eine freie Kombination aus einem LAMA und einem LABA möglich. Die Vortherapie aus LAMA+LABA kann deshalb als unzureichend angesehen werden, da die Patienten zu Beginn der Studie laut Einschlusskriterien noch Symptome und Exazerbationen aufweisen mussten.

Die Fokussierung auf die durch das neue Anwendungsgebiet zusätzlich umfassten Patienten, die mit einer LAMA und LABA-Vortherapie nicht ausreichend eingestellt waren, wurde mit dem G-BA im Rahmen des letzten Beratungsgesprächs abgestimmt (<sup>1</sup>G-BA, 2018).

### **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 (siehe auch <sup>1</sup>G-BA, 2018). Analysen von Versorgungsdaten zeigen, dass Präparatwechsel innerhalb der LAMA/LABA-Klasse häufig vorgenommen werden (Quelle: IMS® LRx / Analytic Platform (IQVIA Commercial GmbH & Co. OHG), unveröffentlicht). Die bestehende Evidenz für direkte Vergleiche der verschiedenen LAMA/LABA-Kombinationen untereinander ist sehr limitiert.

Für UMEC/VI wurde ein direkter Vergleich zur Wirkstoffkombination Tiotropium/Olodaterol (TIO/OLO) publiziert, wobei die Überlegenheit von UMEC/VI gegenüber TIO/OLO hinsichtlich der Verbesserung der Lungenfunktion (Trough FEV<sub>1</sub>) gezeigt werden konnte. Die Veränderung des FEV<sub>1</sub> von Baseline zu Woche 8 betrug im Mittel 180 ml unter UMEC/VI vs. 128 ml unter TIO/OLO; Unterschied 52 ml (95% Konfidenzintervall 28–77 ml); p=0,001). Zugleich war die Chance auf eine klinisch relevante FEV<sub>1</sub>-Verbesserung (≥100 ml) über 8 Wochen unter UMEC/VI verbessert (Odds Ratio 2,05; 95% Konfidenzintervall 1,34–3,14). Der positive Effekt von UMEC/VI zeigte sich auch in der inspiratorischen Kapazität (IC): UMEC/VI verbesserte im Vergleich zu TIO/OLO signifikant die IC um 47 ml (im Mittel 169 ml vs. 122 ml; p<0,001), außerdem konnte unter UMEC/VI die Bedarfsmedikation von Woche 1 zu Woche 8 im Vergleich zu TIO/OLO um 38% (-0,94 vs. -0,68; p<0,001) signifikant reduziert werden. Das Sicherheitsprofil beider LAMA/LABA-Kombinationen war vergleichbar (<sup>12</sup>Feldman, et al., 2017).

Im Vergleich von UMEC/VI (einmal täglich) zur fixen LAMA/LABA-Kombination aus Indacaterol/Glycopyrronium (IND/GLY 27,5/15,6 mcg zweimal täglich) war IND/GLY im Vergleich zu UMEC/VI hinsichtlich der FEV<sub>1</sub>-AUC<sub>0–24h</sub>-Verbesserung nach 12 Wochen unterlegen (<sup>13</sup>Kerwin, et al., 2017). Des Weiteren zeigen noch nicht abschließend publizierte Ergebnisse eines Vergleichs von UMEC/VI zur LAMA/LABA-Fixkombination Glycopyrronium/Formoterolfumarat (GLY/FOR, zwei Hübe zweimal täglich), dass GLY/FOR hinsichtlich der Verbesserung des FEV<sub>1</sub>-Talwerts über 24 Wochen UMEC/VI unterlegen ist (<sup>14</sup>AZ, 2018; <sup>15</sup>ClinicalTrials.gov, 2018). Auch wenn Veränderungen der Lungenfunktionsparameter seitens des G-BA nicht als patientenrelevante Endpunkte anerkannt sind, besteht dennoch eine Korrelation zwischen Lungenfunktionsparametern und patientenrelevanten Lebensqualitäts- bzw. Morbiditätsendpunkten (<sup>16</sup>Westwood, et al., 2011; <sup>17</sup>de la Loge, et al., 2016).

Neben Hinweisen auf eine Überlegenheit in der Wirksamkeit von UMEC/VI gegenüber den erwähnten Wirkstoffen der LAMA/LABA-Klasse können zusätzlich in der nur einmal täglichen Einnahme von UMEC/VI und im Ellipta-Inhalator weitere Vorteile dieser

LAMA/LABA-Kombination gesehen werden. Es 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 der Ellipta-Inhalator (zur Entwicklung des Ellipta siehe <sup>18</sup>Grant, et al., 2015) des zu bewertenden Arzneimittels anderen Inhalationsgeräten vorgezogen wird (<sup>19</sup>Collison, et al., 2017;<sup>20</sup>Yun Kirby, et al., 2016) und mit weniger Fehlern bei der Anwendung sowie auch mit kürzerer Schulungszeit assoziiert war (<sup>21</sup>Van Der Palen, et al., 2016).

Eine Umstellung von LAMA+LABA-vorbehandelten Patienten auf UMEC/VI, wie in CTT116855 (IMPACT) für die im Dossier betrachtete Patientengruppe erfolgt, entspricht somit nicht einer „*unveränderten Fortführung einer unzureichenden Therapie*“. Unter Berücksichtigung vorliegender Überlegenheitsdaten für UMEC/VI, als auch aufgrund der einmal täglichen Einnahme sowie von Patientenpräferenzen hinsichtlich des Ellipta-Inhalators kann diese Umstellung als Therapieoptimierung innerhalb der Wirkstoffklasse angesehen werden.

### **Therapieoptimierung durch die Umstellung auf ICS/LABA**

Auch wenn eine Behandlung mit ICS vom G-BA als nachrangig betrachtet wird, ist der Stellenwert einer ICS-haltigen Therapie im Vergleich zu anderen Therapieoptionen bei COPD nicht vollständig geklärt. Obwohl ein umfangreicher und komplexer Evidenzkörper zur Behandlung der COPD besteht, kann für einige Fragestellungen, insbesondere hinsichtlich der Eskalation der Erhaltungstherapie wie auch zum Stellenwert von ICS bzw. zum relativen Stellenwert von ICS/LABA im Vergleich zu LAMA/LABA, bislang keine finale Antwort gegeben werden (<sup>4</sup>Singh, et al., 2018;<sup>22</sup>Horita, et al., 2017;<sup>23</sup>Tashkin, et al., 2018;<sup>24</sup>Agusti, et al., 2018).

Aktuell gültige Leitlinien und Therapieempfehlungen zur Behandlung der COPD sehen auch die Möglichkeit einer Therapieumstellung von LAMA/LABA auf ICS/LABA vor (<sup>5</sup>GOLD, 2018;<sup>6</sup>Vogelmeier, et al., 2018). So zeigen Analysen von Versorgungsdaten, dass Wechsel von LAMA+LABA-Therapien auf ICS/LABA häufig erfolgen (Quelle: IMS® LRx / Analytic Platform (IQVIA Commercial GmbH & Co. OHG), unveröffentlicht).

Insbesondere bei COPD-Patienten mit Exazerbationen in der Vorgeschichte, die auf eine entzündliche Komponente der Erkrankung hinweisen, kann eine ICS-haltige Therapie erwogen werden (<sup>5</sup>GOLD, 2018;<sup>6</sup>Vogelmeier, et al., 2018;<sup>24</sup>Agusti, et al., 2018). Eine aktuelle Analyse von Real-World-Daten deutet eine Ähnlichkeit der Effekte von ICS/LABA und LAMA/LABA hinsichtlich der Exazerbationsraten an (<sup>25</sup>Samp, et al., 2017). Ebenso zeigt sich kein einheitliches Bild einer möglichen Überlegenheit von LAMA/LABA gegenüber ICS/LABA-Kombination hinsichtlich gesundheitsbezogener Lebensqualität (<sup>26</sup>Labor, et al., 2018).

Der G-BA erläutert in der Niederschrift zum Beratungsgespräch, dass im Dossier ebenfalls eine Umstellung der vorherigen LAMA/LABA-Therapie auf eine ICS/LABA-Therapie dargestellt und diskutiert werden kann. GSK möchte dieser Empfehlung nachkommen.

In der Fachwelt herrscht Konsens darüber, dass COPD-Exazerbationen heterogene Ereignisse mit unterschiedlichen Kausalitäten sind. Bronchodilatoren zielen auf einige, jedoch nicht alle für die klinische Manifestation einer Exazerbation relevanten Pathomechanismen ab (<sup>27</sup>Beeh, et al., 2017). Insbesondere entzündliche Mechanismen werden durch diese Wirkstoffgruppe nur unzureichend beeinflusst. In Exazerbationsstudien konnte in diesem Zusammenhang beobachtet werden, dass Exazerbationen häufiger mit systemischen Kortikoiden behandelt werden mussten, wenn Patienten eine rein bronchodilatatorische Behandlung erhielten als solche mit einer Kombinationsbehandlung, die eine antiinflammatorische Therapie enthielt (<sup>28</sup>Wedzicha, et al., 2008). Vor dem Hintergrund, dass die im vorliegenden Dossier 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. In der Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga von 2018 heißt es hierzu:

*„Kommt es unter der Vorbehandlung mit einer dualen Bronchodilatation (LAMA/LABA) zu weiteren Exazerbationen sind zwei alternative Behandlungspfade zu erwägen: a) Die Eskalation zu einer Triple- Therapie mit LAMA/LABA/ICS oder b) ein Wechsel zur Kombinationstherapie mit LABA/ICS“.*

(<sup>6</sup>Vogelmeier, et al., 2018)

Zudem ist der Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels FF/UMEC/VI mit einer ICS/LABA-Therapie auch durch die ursprüngliche ZVT aus dem ersten Beratungsgespräch abgedeckt:

*„langwirksame Beta-2-Sympathomimetika und/oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropium) und inhalative Kortikosteroide“* (<sup>2</sup>G-BA, 2015).

Bei Zugrundelegung der ursprünglich definierten ZVT ist die FULFIL-Studie zu 100% und die IMPACT-Studie zu 80% (der LAMA/LABA-Vergleichsarm (UMEC/VI), der 20% der Patienten der Studie entspricht, ist nicht von der ersten ZVT abgedeckt) für die Nutzenbewertung geeignet.

GSK möchte auf frühere Verfahren der Nutzenbewertung hinweisen, bei denen ebenfalls die ursprünglich definierte ZVT trotz nachfolgender Änderungen zur Nutzenbewertung herangezogen worden ist.

### **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 erwachsene COPD-Patienten (für weitere Einschlusskriterien siehe Modul 4):

- Patienten mit einem CAT  $\geq 10$  und einem FEV<sub>1</sub> 50%-80% des Soll-Wertes und  $\geq 2$  moderaten Exazerbationen (oder  $\geq 1$  schweren Exazerbation mit Krankenhauseinweisung) innerhalb der letzten 12 Monate

oder

- Patienten mit einem CAT  $\geq 10$  und einem FEV<sub>1</sub>  $< 50\%$  des Soll-Wertes und  $\geq 1$  moderaten oder schweren Exazerbation innerhalb der letzten 12 Monate

Im Rahmen dieses Dossiers werden aus oben dargelegten Gründen alle Behandlungsarme der Studie CTT116855 (IMPACT) (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)) dargestellt, als Vergleich der zu bewertenden Substanz mit der etablierten, kombinierten LAMA/LABA-Therapie (Anoro) bzw. der ICS/LABA-Therapie (Relvar).

Sowohl im Verum- als auch in den Kontrollarmen wird dabei die Subpopulation, die vor Studieneinschluss mit LAMA/LABA vorbehandelt war, herangezogen, die der Erweiterung des Anwendungsgebietes entspricht. Diese Selektion stellt zum einen sicher, dass die ausgewählten Patienten im Verumarm gemäß dem Anwendungsgebiet des zu bewertenden Arzneimittels behandelt wurden („... *die mit einer Kombination aus einem langwirksamen Beta-2-Agonisten und einem langwirksamen Anticholinergikum nicht ausreichend eingestellt sind*“). Zum anderen wird durch diese Subpopulation in den beiden Kontrollarmen gewährleistet, dass eine Therapieoptimierung (von LAMA+LABA - vor der Randomisierung - auf eine andere LAMA/LABA-Kombination oder aus oben dargelegten Gründen auch auf eine ICS/LABA-Kombination - nach der Randomisierung) stattfand und somit die Vorgaben der ZVT umgesetzt sind.

Innerhalb der Studie CTT116855 (IMPACT) sieht GSK die definierte ZVT als erfüllt an, da LAMA/LABA-vorbehandelte Patienten durch die Randomisierung auf den UMEC/VI-Arm eine Optimierung ihrer LAMA/LABA-Therapie erfahren. Lediglich 9% dieser Patienten erhielten vor Randomisierung bereits UMEC/VI (<sup>29</sup>GSK, 2018). Da es sich um einen vernachlässigbaren Anteil an Patienten handelt, wurden diese Patienten in den durchgeführten Analysen berücksichtigt.

### **FULFIL (n=1.810 (24 Wochen), davon n=430 (52 Wochen))**

Die Studie CTT116853 (FULFIL) vergleicht im randomisierten, kontrollierten doppelblinden Design das zu bewertende Arzneimittel FF/UMEC/VI gegenüber BUD/FOR (Symbicort), einer

Kombination aus einem langwirksamen Beta-2-Sympathomimetikum und einem inhalativen Kortikosteroid.

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

- Patienten mit einem CAT  $\geq 10$  und einem FEV<sub>1</sub> <80% Soll und  $\geq 2$  moderaten Exazerbationen (oder  $\geq 1$  schweren Exazerbation mit Krankenhauseinweisung) innerhalb der letzten 12 Monate oder
- Patienten mit einem CAT  $\geq 10$  und einem FEV<sub>1</sub> <50% Soll

Da der Kontrollarm auf einer ICS/LABA-Therapie basiert, kann die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie hier als umgesetzt angesehen werden (s. dazu auch die Ausführungen im Abschnitt „Therapieoptimierung durch die Umstellung auf ICS/LABA“). Aufgrund der bestehenden Unsicherheit des Stellenwerts eines Therapiewechsels von LAMA/LABA auf ICS/LABA wird diese Studie, auch auf Empfehlung des G-BA, ebenfalls dargestellt.

### **Patientenindividuelle Begleitmedikation**

Neben der korrekten Umsetzung der ZVT hinsichtlich der randomisierten Wirkstoffklassen in der Studie CTT116855 (IMPACT) sowie der Darstellung der alternativen Möglichkeit der Therapieumstellung von LAMA/LABA-vorbehandelten Patienten auf ICS/LABA, ist GSK der Auffassung, dass die in den Protokollen der verwendeten Studien genannten Begleitmedikationen und nicht-medikamentösen Therapien eine patientenindividuelle Therapieoptimierung auch im Rahmen einer randomisierten, kontrollierten Studie ermöglichen und somit diese Vorgabe aus der ZVT-Bestimmung als erfüllt anzusehen ist.

Es 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, ermöglichten, soweit dies im Rahmen einer randomisierten, kontrollierten, doppelblinden 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. Acetylcystein 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 (<sup>5</sup>GOLD, 2018;<sup>6</sup>Vogelmeier, et al., 2018). Zugleich war entsprechend der Studienprotokolle eine Antibiotikagabe 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 (über die Studienmedikation hinausgehenden) LABA und LAMA bzw. ICS (außer im Rahmen der Behandlung akuter Exazerbationen) in der vorgestellten Umsetzung der ZVT in den Vergleichsarmen ist medizinisch begründet. Eine zusätzliche Gabe eines Vertreters einer der ausgeschlossenen Wirkstoffklassen ist nicht indiziert. Der in den Studienprotokollen genannte Ausschluss von inhalativen oder systemischen Kortikosteroiden betrifft nicht deren medizinisch notwendige, kurzzeitige ( $\leq 14$  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, weswegen der Ausschluss eine patientenindividuelle Therapieoptimierung nicht einschränkt.

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 aus Sicht von GSK keine relevante Beschränkung der Therapieoptimierung 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“ (<sup>1</sup>G-BA, 2018). Gemäß der Fachinformation zu Roflumilast beschränkt sich diese Option auf Patienten mit schwerer COPD mit einem post-bronchodilatatorischen FEV<sub>1</sub> <50% vom Soll und chronischer Bronchitis sowie häufigen Exazerbationen in der Vergangenheit (<sup>30</sup>Takeda, 2017). Gemäß der Kriterien zur Festlegung einer ZVT (<sup>31</sup>Bundesgesetzblatt, 2010) sollte neben der Zulassung auch der Stellenwert der Therapieoption in allgemeinen Behandlungspfaden berücksichtigt werden. Laut GOLD-Strategiepapier und Empfehlung der deutschen Atemwegliga wird eine Behandlung mit Roflumilast bei GOLD D Patienten empfohlen, die erst unter vorheriger ICS/LAMA/LABA Therapie einer weiteren Optimierung bedürfen (<sup>5</sup>GOLD, 2018;<sup>6</sup>Vogelmeier, et al., 2018). Die Anwendung von Roflumilast kommt nur bei Patienten mit klinischen Zeichen einer chronischen Bronchitis, d.h. Husten mit Auswurf an den meisten Tagen, in Betracht. Da der klinische Phänotyp einer produktiven Hustensymptomatik kein notwendiges Einschlusskriterium für Patienten der Studien IMPACT und FULFIL war, ist unklar, ob und in welchem Ausmaß diese Population von der Zulassung für Roflumilast abgebildet wird. Die Beschränkung der Möglichkeit einer weiteren Therapieeskalation durch den Ausschluss von Roflumilast in der FULFIL- und IMPACT-Studie kann als minimal angesehen werden, da die COPD DMP-Richtlinie nur von der „Anwendung in begründeten Einzelfällen“ spricht (<sup>32</sup>G-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 (<sup>32</sup>G-BA, 2016) und internationalen Leitlinien widerspiegelt (<sup>5</sup>GOLD, 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.

Aus den genannten Gründen bestehen daher für die im Dossier dargestellte Patientengruppe, die trotz einer Behandlung mit LAMA+LABA weiterhin Symptome und Exazerbationen aufweist, in Übereinstimmung mit Leitlinien und klinischer Praxis lediglich folgende Behandlungsoptionen:

- a) eine Erweiterung der bestehenden LAMA+LABA-Therapie um ein ICS auf eine ICS/LABA/LAMA-Dreifachbehandlung (Verum-Arme der Studien IMPACT und FULFIL);
- b) eine Umstellung der bestehenden LAMA+LABA-Therapie auf eine andere Kombination innerhalb der Wirkstoffklasse (Vergleichsarm der Studie IMPACT);

c) eine Umstellung der bestehenden LAMA+LABA-Therapie auf eine ICS/LABA-Therapie unter der Annahme einer klinisch relevanten entzündlichen Komponente von Symptomatik und Exazerbationen (Vergleichsarme der Studien IMPACT und FULFIL).

Genau diese Behandlungsoptionen wurden in der IMPACT- und in der FULFIL-Studie untersucht. Es existiert bislang kein eindeutig etablierter prognostischer Faktor für den Behandlungserfolg dieser drei Optionen.

In der Gesamtbetrachtung sieht GSK daher die Umsetzung der ZVT hinsichtlich einer patientenindividuellen Therapieoptimierung der bestehenden LAMA+LABA-Therapie, soweit im Rahmen multinationaler, randomisierter, kontrollierter, doppelblinder 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 und CTT116853 (FULFIL)**

Detaillierte Angaben zur COPD-bezogenen Begleitmedikation der Studienteilnehmer bzw. der im Dossier gezeigten LAMA/LABA-vorbehandelten Population kann den Studienberichten entnommen werden (<sup>33</sup>GSK, 2018;<sup>34</sup>GSK, 2016).

Für die CTT116855 (IMPACT)-Studie liegen für 186 (19,9%) der LAMA/LABA-vorbehandelten Patienten Einträge von COPD-Begleitmedikamenten vor, die während der Studiendauer (52 Wochen) außerhalb von Exazerbationen zusätzlich zur Studienmedikation eingenommen wurden. Mukolytika, Sauerstoffgabe und SABA stellen die häufigsten Einträge dar, wie in Tabelle 3-1 dargestellt (<sup>29</sup>GSK, 2018). Die Auflistung der verwendeten COPD-Begleitmedikationen zeigt aus Sicht von GSK, dass von den Möglichkeiten einer patientenindividuellen Therapieoptimierung, die über die Studienmedikation hinausgeht, Gebrauch gemacht wurde.

Für die Studie CTT116853 (FULFIL) liegen für 15 (7,1%) der LAMA/LABA-vorbehandelten Patienten Einträge von COPD-Begleitmedikamenten vor, die während der Studiendauer (24 Wochen) außerhalb von Exazerbationen zusätzlich zur Studienmedikation eingenommen

wurden (<sup>35</sup>GSK, 2018). Die Auflistung der verwendeten COPD-Begleitmedikationen in Tabelle 3-2 zeigt aus Sicht von GSK, dass von den Möglichkeiten einer patientenindividuellen Therapieoptimierung, die über die Studienmedikation hinausgeht, Gebrauch gemacht wurde.

Tabelle 3-1: Darstellung der COPD-Begleitmedikation in CTT116855 (IMPACT), die außerhalb von Exazerbationen gegeben wurde

CTT116855 (IMPACT)	„on-treatment“ COPD-Begleitmedikation, außerhalb von Exazerbationen – 52 Wochen		
	FF/UMEC/VI	FF/VI	UMEC/VI
Population ITT-LAMA+LABA			
N	389	349	196
Jegliche Begleitmedikation, n (%)	83 (21%)	60 (17%)	43 (22%)
Mukolytika, n (%)	33 (8%)	28 (8%)	16 (8%)
Sauerstoffgabe, n (%)	23 (6%)	15 (4%)	15 (8%)
SABA, n (%)	14 (4%)	9 (3%)	9 (5%)
SAMA, n (%)	6 (2%)	3 (<1%)	3 (2%)
LAMA, n (%)	14 (4%)	6 (2%)	5 (3%)
LABA, n (%)	13 (3%)	5 (1%)	5 (3%)
Antiinfektiva, n (%)	8 (2%)	6 (2%)	4 (2%)
Cortison (systemisch, oral, parenteral, intra-artikulär), n (%)	2 (<1%)	5 (1%)	3 (2%)
Cortison (Depot), n (%)	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)
Cortison (inhalativ), n (%)	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)
Cortison (andere), n (%)	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)
Xanthine, n (%)	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
PDE-4-Hemmer (Roflumilast), n (%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
Weitere Medikationen, n (%)	15 (4%)	8 (2%)	5 (3%)
Hinweis: Kombinationsprodukte wurden in jeder zutreffenden Kategorie berücksichtigt			
Hinweis: Salbutamol wurde im Rahmen dieser Studie nicht als Begleitmedikation erfasst			
Quelle: ( <sup>29</sup> GSK, 2018, Table 4.21)			

Tabelle 3-2: Darstellung der COPD-Begleitmedikation in CTT116853 (FULFIL), die außerhalb von Exazerbationen gegeben wurde

CTT116853 (FULFIL)	„on-treatment“ COPD-Begleitmedikation, außerhalb von Exazerbationen – 24 Wochen	
	FF/UMEC/VI	BUD/FOR
Population ITT-LAMA+LABA		
N	114	98
Jegliche Begleitmedikation, n (%)	7 (6%)	8 (8%)
Mukolytika, n (%)	1 (<1%)	4 (4%)
Sauerstoffgabe, n (%)	3 (3%)	0 (0%)
SABA, n (%)	2 (2%)	3 (3%)
SAMA, n (%)	2 (2%)	1 (1%)
LAMA, n (%)	2 (2%)	1 (1%)
LABA, n (%)	2 (2%)	1 (1%)
Antiinfektiva, n (%)	0 (0%)	1 (1%)
Cortison (systemisch, oral, parenteral, intra-artikulär), n (%)	0 (0%)	2 (2%)
Cortison (inhalativ), n (%)	0 (0%)	1 (1%)
Weitere Medikationen, n (%)	0 (0%)	1 (1%)
Hinweis: Kombinationsprodukte wurden in jeder zutreffenden Kategorie berücksichtigt		
Hinweis: Salbutamol wurde im Rahmen dieser Studie nicht als Begleitmedikation erfasst		
Quelle: ( <sup>35</sup> GSK, 2018, Table 4.26)		

Ein Teil dieser Begleitmedikationen 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.

In der Gesamtbetrachtung ist davon auszugehen, dass die Gabe von Begleitmedikationen patientenindividuell angewendet wurde und den Studienverlauf und die Ergebnisse nicht wesentlich beeinflusst hat.

*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 G-BA 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. Zur Einordnung der therapeutischen Möglichkeiten bei COPD wurden nationale und internationale Leitlinien einbezogen sowie eine Literaturrecherche in PubMed durchgeführt. 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 (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2018-B-025. 2018. 01.06.2018.
2. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2015-B-097 am 07.10.2015. 2015. 13.11.2015.
3. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol 2018. 26.10.2018. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/352/>.
4. Singh D; Barnes PJ; Stockley R; Valera MVL; Vogelmeier C; Agusti A. Pharmacological treatment of COPD: the devil is always in the detail. *European Respiratory Journal*. 2018 Apr 19;51(4).

5. 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/>.
6. 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](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-006l_S2k_COPD_chronisch-obstruktive-Lungenerkrankung_2018-01.pdf).
7. 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.
8. Vogelmeier C; Paggiaro PL; Dorca J; Sliwinski P; Mallet M; Kirsten A-M, et al. Efficacy and safety of aclidinium/formoterol versus salmeterol/fluticasone: a phase 3 COPD study. *European Respiratory Journal*. 2016; 48(4): 1030-9.
9. Zhong N; Wang C; Zhou X; Zhang N; Humphries M; Wang L, et al. LANTERN: a randomized study of QVA149 versus salmeterol/fluticasone combination in patients with COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2015; 10: 1015.
10. Singh D; Worsley S; Zhu C-Q; Hardaker L; Church A. Umeclidinium/vilanterol versus fluticasone propionate/salmeterol in COPD: a randomised trial. *BMC Pulmonary Medicine*. 2015; 15(1): 91.
11. Bremner PR; Birk R; Brealey N; Ismaila AS; Zhu C-Q; Lipson DA. Single-inhaler fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol versus fluticasone furoate/vilanterol plus umeclidinium using two inhalers for chronic obstructive pulmonary disease: a randomized non-inferiority study. *Respiratory Research*. 2018; 19(1): 19.
12. Feldman GJ; Sousa AR; Lipson DA; Tombs L; Barnes N; Riley JH, et al. Comparative efficacy of once-daily umeclidinium/vilanterol and tiotropium/olodaterol therapy in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: a randomized study. *Advances in Therapy*. 2017; 34(11): 2518-33.
13. Kerwin E; Ferguson GT; Sanjar S; Goodin T; Yadao A; Fogel R, et al. Dual bronchodilation with indacaterol maleate/glycopyrronium bromide compared with umeclidinium bromide/vilanterol in patients with moderate-to-severe COPD: results from two randomized, controlled, cross-over studies. *Lung*. 2017; 195(6): 739-47.

14. AZ, Astra Zeneca. AstraZeneca provides update on AERISTO Phase IIIb trial for Bevespi Aerosphere in chronic obstructive pulmonary disease. 2018. 21.09.2018. Available from: <https://www.astrazeneca.com/investor-relations/Stock-exchange-announcements/2018/astrazeneca-provides-update-on-aeristo-phase-iiiib-trial-for-bevespi-aerosphere-in-chronic-obstructive-pulmonary-disease23082018.html>.
15. ClinicalTrials.gov. A Randomised, Double-Blind, Double-Dummy, Multicentre, Parallel Group Study to Assess the Efficacy and Safety of Glycopyrronium/Formoterol Fumarate Fixed-dose Combination Relative to Umeclidinium/Vilanterol Fixed-dose Combination Over 24 Weeks in Patients With Moderate to Very Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (AERISTO) (NCT03162055). 2018. 21.09.2018. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03162055>.
16. Westwood M; Bourbeau J; Jones PW; Cerulli A; Capkun-Niggli G; Worthy G. Relationship between FEV1 change and patient-reported outcomes in randomised trials of inhaled bronchodilators for stable COPD: a systematic review. *Respiratory Research*. 2011; 12(1): 40.
17. de la Loge C; Tugaut B; Fofana F; Lambert J; Hennig M; Tschiesner U, et al. Relationship between FEV1 and patient-reported outcomes changes: results of a meta-analysis of randomized trials in stable COPD. *Chronic Obstructive Pulmonary Diseases*. 2016; 3(2): 519.
18. Grant AC; Walker R; Hamilton M; Garrill K. The ELLIPTA® dry powder inhaler: design, functionality, in vitro dosing performance and critical task compliance by patients and caregivers. *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery*. 2015; 28(6): 474-85.
19. 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.
20. Yun Kirby S; Zhu C-Q; Kerwin EM; Stanford RH; Georges G. A preference study of two placebo dry powder inhalers in adults with COPD: Ellipta® dry powder inhaler (DPI) versus DISKUS® DPI. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2016; 13(2): 167-75.
21. 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.

22. Horita N; Goto A; Shibata Y; Ota E; Nakashima K; Nagai K, et al. Long-acting muscarinic antagonist (LAMA) plus long-acting beta-agonist (LABA) versus LABA plus inhaled corticosteroid (ICS) for stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017; (2).
23. Tashkin DP; Strange C. Inhaled corticosteroids for chronic obstructive pulmonary disease: what is their role in therapy? *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2018; 13: 2587.
24. Agusti A; Fabbri LM; Singh D; Vestbo J; Celli B; Franssen FM, et al. Inhaled corticosteroids in COPD: Friend or foe? *European Respiratory Journal*. 2018: 1801219.
25. Samp JC; Joo MJ; Schumock GT; Calip GS; Pickard AS; Lee TA. Comparative Effectiveness of Long-Acting Beta2-Agonist Combined with a Long-Acting Muscarinic Antagonist or Inhaled Corticosteroid in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2017; 37(4): 447-55.
26. Labor M; Braido F; Bikov A; Lahousse L; Rogliani P; Baiardini I. LABA/LAMA Fixed Dose Combination in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: The Impact on Health-Related Quality of Life. *Respiration*. 2018: 1-12.
27. Beeh KM; Burgel P-R; Franssen FM; Lopez-Campos JL; Loukides S; Hurst JR, et al. How do dual long-acting bronchodilators prevent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease? *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2017; 196(2): 139-49.
28. Wedzicha JA; Calverley PM; Seemungal TA; Hagan G; Ansari Z; Stockley RA. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2008; 177(1): 19-26.
29. GSK, GlaxoSmithKline. Protocol: CTT116855: Population: LAMA+LABA (3 days prior to Screening). 2018 24.08.2018.
30. Takeda. Fachinformation Daxas® 500 Mikrogramm Filmtabletten 2017 30.11.2017. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/012483>.
31. Bundesgesetzblatt. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) 2010 26.10.2018. Available from:

[https://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?startbk=Bundesanzeiger\\_BGBl&bk=Bundesanzeiger\\_BGBl&start=//\\*\[@attr\\_id=%27bgbl110s2324.pdf%27\]#\\_\\_bgbl\\_\\_%2F%2F\\*%5B%40attr\\_id%3D%27bgbl110s2324.pdf%27%5D\\_\\_1540472047498](https://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBl&bk=Bundesanzeiger_BGBl&start=//*[@attr_id=%27bgbl110s2324.pdf%27]#__bgbl__%2F%2F*%5B%40attr_id%3D%27bgbl110s2324.pdf%27%5D__1540472047498).

32. 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>.

33. GSK, GlaxoSmithKline. A phase III, 52 week, randomised, double-blind, 3-arm parallel group study, comparing the efficacy, safety and tolerability of the fixed dose triple combination FF/UMEC/VI with the fixed dose dual combinations of FF/VI and UMEC/VI, all administered once-daily in the morning via a dry powder inhaler in subjects with chronic obstructive pulmonary disease ((Study Report, CTT116855). 2018. 10.01.2018.

34. GSK, GlaxoSmithKline. A Phase III, 24 week, randomised, double blind, double dummy, parallel group study (with an extension to 52 weeks in a subset of subjects) comparing the efficacy, safety and tolerability of the fixed dose triple combination FF/UMEC/VI administered once daily in the morning via a dry powder inhaler with budesonide/formoterol 400mcg/12mcg administered twice-daily via a reservoir inhaler in subjects with chronic obstructive pulmonary disease (Clinical Study Report CTT116853). 2016. 03.10.2016.

35. GSK, GlaxoSmithKline. Protocol: CTT116853; Population: LAMA+LABA (3 days prior to Screening) 2018. 28.09.2018.

## 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 dem GOLD-Strategiepapier (<sup>1</sup>GOLD, 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 (<sup>1</sup>GOLD, 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 imponiert 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 (<sup>2</sup>Punekar, 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 rapider Verschlechterungen des Gesundheitszustandes, den sogenannten Exazerbationen. Diese werden häufig durch Infekte ausgelöst und treten meist in den Herbst- und Wintermonaten auf. Die COPD ist geprägt von einem fortschreitenden Leistungsverlust der Lunge, der nicht vollständig reversibel ist.

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

### **Ursachen der Erkrankung**

Zigarettenrauchen ist in Deutschland zwar nicht der einzige, jedoch der bedeutendste Risikofaktor für die Entwicklung einer COPD (<sup>1</sup>GOLD, 2018). In Industrieländern ist Tabakrauch für 80-90% der COPD-Morbidität verantwortlich (<sup>5</sup>Andreas, 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 (<sup>6</sup>Vogelmeier, et al., 2007). Abstinenz vom Rauchen wird als wichtigster Einzelfaktor angesehen, um das natürliche Fortschreiten der COPD einzudämmen (<sup>1</sup>GOLD, 2018).

Weitere relevante Risikofaktoren sind gehäufte Atemwegsinfekte in der Kindheit (<sup>7</sup>Barker, et al., 1991), Störungen im Lungenwachstum (<sup>8</sup>Lawlor, et al., 2005), inhalative Noxen am Arbeitsplatz und/oder im häuslichen Umfeld (<sup>9</sup>Balmes, et al., 2003; <sup>10</sup>Orozco-Levi, et al., 2006) sowie genetische Faktoren, wie z. B. ein Alpha-1-Antitrypsinmangel (<sup>11</sup>Stoller, et al., 2005) oder ein Gendefekte für das Enzym Metalloproteinase 12 (<sup>12</sup>Hunninghake, 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 (<sup>13</sup>Celli, 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  $\geq 40$  Jahre, Atemnot bei Belastung) kann in der Lungenfunktion das Ausmaß der Reversibilität und der bronchialen Hyperreagibilität für die COPD-Diagnose in Betracht gezogen werden. Die Diagnose eines sog. „Asthma-COPD-Overlap Syndromes“ (ACOS) spiegelt die Annahme

wider, dass bei diesen Patienten beide chronischen Atemwegsobstruktionen koexistieren (<sup>1</sup>GOLD, 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 (<sup>14</sup>BÄK, 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. 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 (<sup>1</sup>GOLD, 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 (<sup>15</sup>Vogelmeier, 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 (<sup>1</sup>GOLD, 2018). Dieses internationale GOLD-Strategiepapier unterscheidet sich von der abgelaufenen 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 (FEV<sub>1</sub> 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<sub>1</sub>) 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 (<sup>1</sup>GOLD, 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  $\geq 2$  Exazerbationen/Jahr oder  $\geq 1$  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 (<sup>16</sup>Hurst, 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 mithilfe 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) (<sup>1</sup>GOLD, 2018).

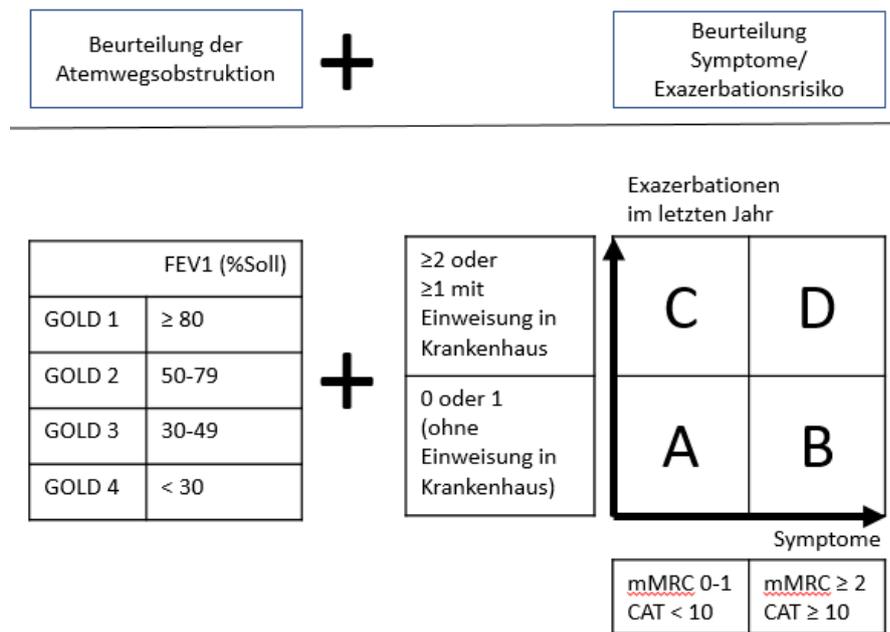


Abbildung 3-1: Schweregradeinteilung der COPD nach Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (<sup>1</sup>GOLD, 2018).

### 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 (<sup>1</sup>GOLD, 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 (<sup>17</sup>Buist, 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, zum anderen hat der Anteil der Raucherinnen seit den 1940er-Jahren überproportional zugenommen (<sup>14</sup>BÄK, et al., 2012). Darüber hinaus gibt es Hinweise darauf, dass Frauen grundsätzlich empfindlicher auf Tabakrauch reagieren als Männer (<sup>18</sup>Foreman, et al., 2011; <sup>19</sup>Varela, et al., 2010). Derzeit erscheint die COPD-Prävalenz bei Männern und Frauen etwa gleich in Abhängigkeit vom Raucherstatus (<sup>1</sup>GOLD, 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 oder mit einer Kombination aus einem langwirksamen Beta-2-Agonisten und einem langwirksamen Muskarinrezeptor-Antagonisten nicht ausreichend eingestellt sind (<sup>20</sup>GSK, 2018).

### 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 (<sup>1</sup>GOLD, 2018; <sup>14</sup>BÄK, 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 (FEV<sub>1</sub>, Resistance, intrathorakales Gasvolumen, Residualvolumen, arterielle Blutgase) (<sup>14</sup>BÄK, 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 (<sup>21</sup>Levy, 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 (<sup>22</sup>Lavorini, et al., 2008;<sup>23</sup>Schulte, 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) (<sup>1</sup>GOLD, 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.
- In GOLD Stufe A wird empfohlen mit einem kurzwirksamen Bronchodilatator zu beginnen und bei Bedarf auf eine andere Bronchodilatator-Klasse zu wechseln (<sup>1</sup>GOLD, 2018).
- Ab den Stufen GOLD B bis D wird zusätzlich zur Notfallmedikation eine täglich anzuwendende Dauertherapie mit langwirksamen Bronchodilatoren empfohlen. Hierfür kommen entweder langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA), z. B. Formoterol, Salmeterol, und/oder langwirksame Anticholinergika (LAMA) in Frage. Wenn trotz Dauertherapie mit einem Bronchodilatator persistierende Symptome bestehen, wird empfohlen auf eine LAMA/LABA Kombination auszuweichen (<sup>1</sup>GOLD, 2018).
- Im Stadium GOLD C ist als Therapieoption bei persistierend auftretenden Exazerbationen, trotz bestehender Dauertherapie mit LAMA, zu der oben genannten Therapieoption mit LAMA/LABA-Kombinationen eine Dauertherapie mit inhalativen Glukokortikoiden (ICS) und LABA indiziert (<sup>1</sup>GOLD, 2018).
- Für GOLD D Patienten empfiehlt sich zunächst eine Kombinationstherapie aus LAMA/LABA. Zwar stellen LAMA-Therapien ebenfalls mögliche Behandlungsoptionen dar, gleichzeitig zeigen Studienergebnisse für die GOLD D Gruppe patientenbezogene Vorteile unter der Behandlung mit einer Kombinationstherapie (<sup>1</sup>GOLD, 2018). Bei persistierend auftretenden Symptomen oder weiterbestehenden Exazerbationen ist entweder eine Eskalation auf eine ICS/LABA Therapie möglich oder die Eskalation auf eine Dreifachtherapie aus ICS+LAMA+LABA als bevorzugte Therapieoption indiziert. Bestehen überdies Exazerbationen, so kann eine Behandlung mit Roflumilast in Betracht gezogen werden, sofern die Lungenfunktionsmessung für den Patienten einen FEV<sub>1</sub>-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 (<sup>24</sup>Wedzicha, et al., 2016). In diese Studie („FLAME“) wurde eine Studienpopulation mit stabiler COPD, postbronchodilatatorischer Einsekundenkapazität (FEV<sub>1</sub>) 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, da 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.

Für bestimmte Patienten stellt die Behandlung mit einer ICS-haltigen Kombinationstherapie die zu bevorzugende Medikation dar. Diese Patienten können beispielsweise eine Asthma-Vorgeschichte oder ein Asthma-COPD-Overlap (ACO) aufweisen. Derzeit gibt es noch keine etablierten diagnostischen Marker, die einen erfolgreichen Einsatz von ICS vorhersagen. Jedoch werden Bluteosinophile als Biomarker für einen Einsatz einschlägiger Behandlungsmöglichkeiten diskutiert (<sup>1</sup>GOLD, 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 (<sup>25</sup>Lipson, et al., 2017;<sup>26</sup>Vestbo, et al., 2017). Entsprechende Effekte konnten besonders deutlich für Patienten mit zunehmender Exazerbationsfrequenz gezeigt werden (<sup>27</sup>Lipson, et al., 2018). 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 (<sup>27</sup>Lipson, et al., 2018).

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 (<sup>28</sup>Crompton, 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 (<sup>22</sup>Lavorini, et al., 2008;<sup>23</sup>Schulte, 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 hierdurch den Patienten mit COPD die erforderliche inhalative Dauertherapie erleichtert.

### 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 (<sup>29</sup>Lamprecht, 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 (<sup>30</sup>Gillissen, 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 (<sup>30</sup>Gillissen, et al., 2014;<sup>31</sup>Atsou, et al., 2011).

Die Ergebnisse der deutschen Stichprobe der internationalen BOLD-Studie (Burden of Obstructive Lung Disease) (<sup>32</sup>Geldmacher, 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 (<sup>30</sup>Gillissen, et al., 2014). Auch die Publikation von Gläser et al., die Patienten im Alter von 25-85 Jahren untersucht (<sup>33</sup>Gläser, et al., 2010), wird nicht zur Abschätzung der Prävalenz verwendet, da die COPD-Prävalenz mit steigendem Alter zunimmt (<sup>17</sup>Buist, 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  $\geq 18$  Jahren von insgesamt 5,8% (5,8% bei Frauen und 5,7% bei Männern)

berichtet (<sup>34</sup>Steppuhn, 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 (<sup>29</sup>Lamprecht, et al., 2015;<sup>32</sup>Geldmacher, 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 (<sup>32</sup>Geldmacher, et al., 2008). Somit wird dieser Bericht nicht verwendet.

### **COPD-Prävalenz (Altersgruppe $\geq 40$ Jahre)**

COPD ist eine Erkrankung, deren Prävalenz mit höherem Alter zunimmt (<sup>35</sup>Gibson, 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 (<sup>17</sup>Buist, et al., 2007). Die üblicherweise vorgenommene Eingrenzung der Studienpopulation auf Personen im Alter  $\geq 40$  Jahren kann mit der zunehmenden COPD-Prävalenz ab dem 40. Lebensjahr begründet werden (<sup>14</sup>BÄK, 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  $\geq 40$  Jahren u. a. mittels einer Spirometrie untersucht (<sup>32</sup>Geldmacher, 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 (<sup>32</sup>Geldmacher, 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  $\geq 40$  Jahren werden im Folgenden tabellarisch dargestellt (vgl. Tabelle 3-3, Tabelle 3-4).

Tabelle 3-3: Prävalenz nach GOLD-Schweregradeinteilung bei Probanden im Alter  $\geq 40$  Jahre nach Geldmacher et al. (<sup>32</sup>Geldmacher, et al., 2008)

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

Tabelle 3-4: Prävalenz nach Alter und Geschlecht bei Probanden im Alter  $\geq 40$  Jahre nach Geldmacher et al. 2008 (<sup>32</sup>Geldmacher, et al., 2008)

<b>Altersgruppe</b>	<b>Männer (n=349)</b>	<b>Frauen (n=334)</b>
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 31.12.2017 bei rund 82.792.351 Personen, davon 47.185.969 (56,99%) im Alter von 40 Jahren oder älter (<sup>36</sup>DESTATIS, 2018).

Ausgehend von der in der BOLD-Studie berichteten COPD-Prävalenz von 13,2% kann somit von 6.228.548 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 diese Daten 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 (<sup>32</sup>Geldmacher, 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. (<sup>30</sup>Gillissen, et al., 2014) eine Inzidenzstudie identifiziert (<sup>37</sup>De 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 (<sup>38</sup>Murray, et al., 1997). Die Autoren Geldmacher et al. (<sup>32</sup>Geldmacher, 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. (<sup>39</sup>Pritzkeleit, 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. 85.954 zusätzlichen Patienten pro Jahr zu den für das Jahr 2018 geschätzten Patienten zu rechnen. Diese Annahme ist jedoch mit hoher Unsicherheit behaftet.

Tabelle 3-5: Geschätzte Änderung der Anzahl der COPD-Patienten in Deutschland in den Jahren 2018 bis 2023

COPD-Prävalenz						
Jahre	2018*	2019	2020	2021	2022	2023
GOLD 1-4	6.228.548	6.314.502	6.400.456	6.486.410	6.572.364	6.658.318

\* Schätzungen für das Jahr 2018 beruhen auf Angaben zum Bevölkerungstand von 2017

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 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](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 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
FF/UMEC/VI (Trelegy Ellipta)	<b>Mittelwert: 1.117.312</b> [untere Grenze: 649.987 – obere Grenze: 1.708.004]	<b>Mittelwert: 982.117</b> [untere Grenze: 571.338 – obere Grenze: 1.501.335]

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 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 oder mit einer Kombination aus einem langwirksamen Beta-2-Agonisten und einem langwirksamen Muskarinrezeptor-Antagonisten 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  $\geq 40$  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 31.12.2017 bei rund 82.792.351 Personen, davon 47.185.969 (56,99%) im Alter von 40 Jahren oder älter (<sup>36</sup>DESTATIS, 2018).

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 (<sup>32</sup>Geldmacher, et al., 2008). Ausgehend von rund 47.185.969 Personen  $\geq 40$  Jahren und einer Prävalenz der COPD von 5,8% ab Stadium 2 kann von rund 2.736.786 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 vor.

So werden in der deutschen BOLD-Stichprobe 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 (<sup>32</sup>Geldmacher, et al., 2008). Angaben zum Leitsymptom Atemnot oder eine kombinierte Angabe zum Auftreten irgendeines der berücksichtigten Symptome werden ebenso wie Angaben zur Medikation jedoch nicht gegeben, sodass diese Angaben nicht zur Berechnung der Größe der Zielpopulation genutzt werden können.

Aus zwei weiteren Bevölkerungsstudien mit ähnlichem Design wie die deutsche BOLD-Studie kann hingegen auf den Anteil der Patienten mit COPD geschlossen werden, die über Symptome berichten. Zum einen geht aus der bereits oben genannten, deutschen Studie von Gläser et al., basierend auf den bevölkerungsbezogenen SHIP-Studien, hervor, dass innerhalb der als COPD-Patienten identifizierten Teilnehmer  $\geq 40$  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 (<sup>33</sup>Gläser, et al., 2010). Zusammengenommen kann somit auf Grundlage dieser Studie davon ausgegangen werden, dass 79,3% der identifizierten COPD-Patienten als symptomatisch angesehen werden können (<sup>33</sup>Gläser, et al., 2010). Zum anderen wird in Anbetracht der eingeschränkten bevölkerungsbezogenen Studienlage – speziell in Deutschland – zur Abschätzung der symptomatischen Patienten der Zielpopulation auf eine entsprechende niederländische Studie zurückgegriffen (<sup>40</sup>Smid, et al., 2017). Diese legt eine, mit der BOLD-Vorgehensweise vergleichbare COPD-Definition zugrunde und basiert auf einer Teilstichprobe von 810 Probanden im Alter von 55-65 Jahren der Longitudinal Aging Study Amsterdam (LASA) (<sup>41</sup>Huisman, et al., 2011). Die Ergebnisse zeigen, dass 50% der identifizierten COPD-Patienten (GOLD 1-4) einen Score im COPD Assessment Test (CAT)  $\geq 10$  aufweisen und somit nach gängigem Verständnis als symptomatisch gelten (<sup>1</sup>GOLD, 2018). Zwar ist die Übertragbarkeit auf die hier abzuschätzende Zielpopulation ( $\geq 40$  Jahre) durch die Altersbegrenzung der Stichprobe von 55-65 Jahren eingeschränkt, jedoch muss angeführt werden, dass Symptome überwiegend mit dem Schweregrad anstelle des Alters korrelieren und somit grundsätzlich auch ältere COPD-Patienten eine vergleichbare Symptomlast aufweisen können. Folglich werden

diese beiden Studien zur Abschätzung der Häufigkeit von Symptomen bei Personen mit COPD verwendet, da sie ebenfalls wie die BOLD-Studie einem bevölkerungsbezogenen Ansatz folgen, auch wenn die Prävalenz von Symptomen in der Zielbevölkerung durch den Einschluss von COPD-Patienten im GOLD Stadium 1 tendenziell unterschätzt werden könnte.

Anhaltspunkte zu medikamentösen Behandlungsmustern (insbes. zur Häufigkeit der ICS+LABA, LAMA+LABA bzw. ICS+LAMA+LABA-Behandlung), die in genannten bevölkerungsbezogenen 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 bzw. unter LAMA+LABA-Behandlung genutzt werden können (<sup>42</sup>Karch, et al., 2016;<sup>43</sup>Worth, et al., 2016). Die Populationen dieser Datenquellen werden in Tabelle 3-5 kurz dargestellt.

Tabelle 3-7: Gegenüberstellung der Populationen der nationalen COSYCONET COPD-Kohorte und des DACCORD COPD-Registers

	<b>COSYCONET COPD-Kohorte</b> ( <sup>42</sup> Karch, et al., 2016)	<b>DACCORD COPD-Register</b> ( <sup>43</sup> Worth, et al., 2016)
<b>Einschlusskriterien</b>	Alter ≥40 Jahre COPD-Diagnose oder chronische Bronchitis	Alter ≥40 Jahre Ärztliche COPD-Diagnose (gem. DMP COPD-Kriterien) Initiierung / Änderung einer COPD-Erhaltungstherapie
<b>n</b>	2.741	5.924
<b>durchschnittliches Alter</b>	65,1	65,7
<b>% Männer</b>	59	60
<b>durchschnittlicher FEV<sub>1</sub> % Sollwert</b>	56,9	61,6
<b>Stadienverteilung</b>		
<b>% GOLD 1</b>	7,5	17,6
<b>% GOLD 2</b>	35,1	48,6
<b>% GOLD 3</b>	31,9	27,9
<b>% GOLD 4</b>	9,1	5,9
<b>% GOLD 0/undefiniert</b>	16,4	-
<b>% symptomatisch</b>	74,0 <sup>1</sup>	96,6 <sup>5</sup>
<b>durchschnittlicher CAT</b>	18,2 <sup>2</sup>	20,0
<b>% behandelt mit ICS+LABA</b>	14,9 <sup>3</sup>	4,0 <sup>4</sup>
<b>% behandelt mit LAMA+LABA</b>	13,4 <sup>3</sup>	15,3 <sup>4</sup>
<b>% behandelt mit ICS+LAMA+LABA</b>	50,4 <sup>3</sup>	28,2 <sup>4</sup>

	<b>COSYCONET COPD-Kohorte</b> ( <sup>42</sup> Karch, et al., 2016)	<b>DACCORD COPD-Register</b> ( <sup>43</sup> Worth, et al., 2016)
<b>% behandelt mit ICS+LABA, LAMA+LABA oder ICS+LAMA+LABA</b>	78,7	47,5

Quellen: <sup>1</sup>(<sup>44</sup>Wacker, et al., 2017, nur bezogen auf Population in GOLD 1-4) <sup>2</sup>(<sup>45</sup>Wacker, et al., 2016, nur bezogen auf Population in GOLD 1-4) <sup>3</sup> 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, <sup>46</sup>Lucke, et al., 2017). <sup>4</sup> (eigene Berechnung auf Grundlage von <sup>43</sup>Worth, et al., 2016, gewichteter Mittelwert über Tabelle 3). <sup>5</sup> (<sup>43</sup>Worth, et al., 2016, nur bezogen auf Population in GOLD 1-4).

Innerhalb der Nationalen COPD-Kohorte COSYCONET mit 2741 Teilnehmern (<sup>42</sup>Karch, et al., 2016) können 74% der COPD-Patienten in GOLD 1-4 als symptomatisch angesehen werden (<sup>44</sup>Wacker, et al., 2017). Als symptomatisch gelten hier Patienten, die über Husten (Frage im CAT  $\geq 3$ ), Auswurf (Frage im CAT  $\geq 3$ ) oder Atemnot berichten (mMRC  $\geq 2$ ). 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  $\geq 10$ ) (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, 13,4% mit LAMA+LABA und 50,4% mit ICS+LAMA+LABA therapiert (Kapitel 8, <sup>46</sup>Lucke, et al., 2017).

Als weitere Datenquelle konnte mittels einer Literaturrecherche das DACCORD-Register mit 5924 Teilnehmern identifiziert werden (<sup>43</sup>Worth, et al., 2016). Dieses nicht-interventionelle, longitudinale deutsche Register umfasst COPD-Patienten der Schweregrade GOLD 1-4 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, 15,3% mit LAMA+LABA, 28,2% mit ICS+LAMA+LABA (eigene Berechnung auf Grundlage von Worth et al. 2016 (<sup>43</sup>Worth, et al., 2016)).

Um die Größe der Zielpopulation abzuschätzen, wird nun basierend auf der geschätzten COPD-Population  $\geq 40$  Jahren in GOLD 2 und höher davon ausgegangen, dass etwa 50% bis hin zu 79,3% dieser Patienten als symptomatisch bezeichnet werden können (<sup>33</sup>Gläser, et al., 2010; <sup>40</sup>Smid, et al., 2017). Eine exakte Symptomprävalenz exklusive GOLD 1 konnte den vorliegenden Daten nicht entnommen werden.

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, LAMA+LABA und ICS+LAMA+LABA behandelt werden.

Im letzten Schritt der Abschätzung werden nur gesetzlich-versicherte COPD-Patienten berücksichtigt, wobei davon ausgegangen wird, dass 87,9% der Gesamtbevölkerung in der GKV versichert sind (<sup>47</sup>BMG, 2018).

Die Berechnung der Zielpopulation wird tabellarisch dargestellt:

Tabelle 3-8: Herleitung der geschätzten Anzahl der COPD-Patienten in der Zielpopulation

<b>Ableitung der Zielpopulation</b>	<b>Prozentualer Anteil</b>	<b>Anzahl an COPD-Patienten in der Zielpopulation</b>
<b>Gesamtbevölkerung <math>\geq 40</math> Jahre <sup>1</sup></b>	56,99%	47.185.969
<b>COPD-Prävalenz bei Probanden im Alter <math>\geq 40</math> Stufe 2-4 <sup>2</sup></b>	5,8%	<b>2.736.786</b>
<b>Symptomatische COPD-Patienten</b>	Mittelwert: 64,7% Untere Grenze: 50% <sup>3</sup> Obere Grenze: 79,3% <sup>4</sup>	<b>1.770.701</b> Untere Grenze: 1.368.393 Obere Grenze: 2.170.271
<b>Davon behandelt mit ICS+LABA, LAMA+LABA oder ICS+LAMA+LABA</b>	Mittelwert: 63,1% Untere Grenze: 47,5% <sup>5</sup> Obere Grenze: 78,7% <sup>6</sup>	<b>1.117.312</b> Untere Grenze: 649.987 <sup>8</sup> Obere Grenze: 1.708.004 <sup>9</sup>
<b>Davon GKV-versichert</b>	87,9% <sup>7</sup>	<b>982.117</b> Untere Grenze: 571.338 Obere Grenze: 1.501.335
<sup>1</sup> Angaben des Statistischen Bundesamtes zum Bevölkerungsstand 2017 ( <sup>36</sup> DESTATIS, 2018) <sup>2</sup> basierend auf Geldmacher et al. 2008 ( <sup>32</sup> Geldmacher, et al., 2008) <sup>3</sup> basierend auf Smid et al. 2017 ( <sup>40</sup> Smid, et al., 2017) <sup>4</sup> basierend auf Gläser et al. 2010 ( <sup>33</sup> Gläser, et al., 2010) <sup>5</sup> basierend auf Worth et al. 2016 ( <sup>43</sup> Worth, et al., 2016) <sup>6</sup> ( <sup>46</sup> Lucke, et al., 2017) <sup>7</sup> ( <sup>47</sup> BMG, 2018) <sup>8</sup> Wert der unteren Grenze des vorherigen Berechnungsschritts verwendet <sup>9</sup> Wert der oberen Grenze des vorherigen Berechnungsschritts verwendet		

Die im Mittel abgeschätzten rund 982.117 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 (<sup>32</sup>Geldmacher, 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 (<sup>32</sup>Geldmacher, 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 (<sup>14</sup>BÄK, et al., 2012). Dies zeigen auch weitere bevölkerungsbezogene Studien aus dem Raum Greifswald und Augsburg (<sup>33</sup>Gläser, et al., 2010;<sup>48</sup>Karrasch, et al., 2016). Daher ist die Verwendung der Ergebnisse der BOLD-Studie (<sup>32</sup>Geldmacher, 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 bei unter 40-Jährigen: In einem systematischen Review von Halbert et al. (<sup>49</sup>Halbert, 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 (<sup>39</sup>Pritzkeleit, 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 (<sup>33</sup>Gläser, et al., 2010;<sup>40</sup>Smid, et al., 2017). Allerdings berücksichtigen diese Studien in ihrer Definition von Symptomatik keine Exazerbationen und lassen zudem keine schweregradspezifische Prävalenzabschätzung zu.

Weitere Unsicherheit bei der Abschätzung der Größe der Zielpopulation resultiert aus den verwendeten Angaben zur Häufigkeit der ICS+LABA, LAMA+LABA bzw. ICS+LAMA+LABA-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 (<sup>48</sup>Karrasch, et al., 2016; <sup>50</sup>Swanney, et al., 2008). Für klinische Diagnosen wird daher empfohlen, altersabhängige Grenzwerte in Zusammenschau mit der Symptomatik der Patienten zu verwenden (<sup>51</sup>Quanjer, et al., 2016). Somit muss davon ausgegangen werden, dass die Größe der Zielpopulation unter diesem Aspekt wohl deutlich überschätzt wurde. Anhaltspunkte für solch 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 3-10 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 im vorliegenden Dossier für die Patientengruppe dargestellt, die eine Vorbehandlung mit einer LAMA+LABA-Kombination aufweist (entspricht der Erweiterung des Anwendungsgebietes). Daher werden aus der oben dargestellten Berechnung der potentiellen Zielpopulation die Patientengruppen, die eine Behandlung aus ICS+LABA oder ICS+LAMA+LABA erhalten, herausgerechnet.

Tabelle 3-9: 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 $\geq 40$ Jahre <sup>1</sup>	56,99%	47.185.969

Ableitung der Zielpopulation	Prozentualer Anteil	Anzahl an COPD-Patienten in der Zielpopulation
<b>COPD-Prävalenz bei Probanden im Alter <math>\geq 40</math> Stufe 2-4<sup>2</sup></b>	5,8%	<b>2.736.786</b>
<b>Symptomatische COPD-Patienten</b>	Mittelwert: 64,7% Untere Grenze: 50% <sup>3</sup> Obere Grenze: 79,3% <sup>4</sup>	<b>1.770.701</b> Untere Grenze: 1.368.393 Obere Grenze: 2.170.271
<b>Davon behandelt mit LAMA+LABA</b>	Mittelwert: 14,4% Untere Grenze: 13,4% <sup>5</sup> Obere Grenze: 15,3% <sup>6</sup>	<b>254.981</b> Untere Grenze: 183.365 <sup>8</sup> Obere Grenze: 332.052 <sup>9</sup>
<b>Davon GKV-versichert</b>	87,9% <sup>7</sup>	<b>224.128</b> Untere Grenze: 161.178 Obere Grenze: 291.873
<sup>1</sup> Angaben des Statistischen Bundesamtes zum Bevölkerungsstand 2017 ( <sup>36</sup> DESTATIS, 2018) <sup>2</sup> basierend auf Geldmacher et al. 2008 ( <sup>32</sup> Geldmacher, et al., 2008) <sup>3</sup> basierend auf Smid et al. 2017 ( <sup>40</sup> Smid, et al., 2017) <sup>4</sup> basierend auf Gläser et al. 2010 ( <sup>33</sup> Gläser, et al., 2010) <sup>5</sup> (46Lucke, et al., 2017) <sup>6</sup> basierend auf Worth et al. 2016 ( <sup>43</sup> Worth, et al., 2016) <sup>7</sup> ( <sup>47</sup> BMG, 2018) <sup>8</sup> Wert der unteren Grenze des vorherigen Berechnungsschritts verwendet <sup>9</sup> Wert der oberen Grenze des vorherigen Berechnungsschritts verwendet		

Tabelle 3-10: 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)	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 <b>(ohne vorherige Dreifachtherapie aus ICS+LAMA+LABA)</b>	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen	<b>224.128</b> [161.178 - 291.873]

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 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 (<sup>46</sup>Lucke, 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. 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. *Dtsch Ärztebl*. 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.  $\alpha$ 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](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 2018 12.11.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021883>.
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; (ja).
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; 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.
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. 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,. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Alterjahre 2018 18.09.2018. 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](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. Smid D; Spruit M; Deeg D; Huisman M; Poppelaars J; Wouters E, et al. How to determine an impaired health status in COPD: Results from a population-based study. *The Netherlands Journal of Medicine*. 2017; 75(4): 151-7.
41. Huisman M; Poppelaars J; van der Horst M; Beekman AT; Brug J; van Tilburg TG, et al. Cohort profile: the longitudinal aging study Amsterdam. *International journal of epidemiology*. 2011; 40(4): 868-76.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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 trifenate in a German national COPD cohort called COSYCONET. 2017. 21.09.2017.
47. BMG, Bundesministerium für Gesundheit,. Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand Monatswerte Januar-September 2018 2018 24.10.2018. Available from: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte.html>.

48. 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.

49. 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.

50. 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.

51. 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 3-18 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-6 bis Tabelle 3-18 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- modus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Trelegy Ellipta 100 mcg/62,5 mcg/25 mcg	Erwachsene 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	1x täglich eine Inhalation (kontinuierlich)	365	1
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Inhalative Kortikosteroide (ICS)</b>				
<b>Beclometason</b> z. B. Beclometason-ratiopharm Dosieraerosol 200 mcg	Zur Behandlung von Patienten mit Atemwegserkrankungen, wenn die Anwendung von Glukokortikoiden erforderlich ist	2x täglich ein bis zwei Inhalationen (kontinuierlich)	365	1
<b>Fluticasonpropionat</b> z. B. Flutide forte Dosieraerosol 250 mcg	Zur Behandlung von Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung in Kombinationsbehandlung mit langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. langwirksame Beta-2-Sympathomimetika)	2x täglich zwei bis vier Inhalationen (kontinuierlich)	365	1
<b>Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)</b>				
<b>Formoterol</b> z. B. Formoterol-ratiopharm 12 mcg	Patienten mit chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung	2x täglich eine Inhalation (kontinuierlich)	365	1

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

<b>Indacaterol</b> z. B. Onbrez Breezhaler 150 mcg	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung	1x täglich eine Inhalation (kontinuierlich)	365	1
z. B. Onbrez Breezhaler 300 mcg	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung	1x täglich eine Inhalation (kontinuierlich)	365	1
<b>Salmeterol</b> z. B. Serevent 25 mcg	Patienten mit Verengung der Atemwege durch Krämpfe der Bronchialmuskulatur	2x täglich zwei Inhalationen (kontinuierlich)	365	1
<b>Olodaterol</b> z. B. Striverdi Respimat 2,5 mcg	Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	1x täglich zwei Inhalationen (kontinuierlich)	365	1
<b>Langwirksame Muskarinrezeptor-Antagonisten (LAMA)</b>				
<b>Acclidinium</b> z. B. Eklira Genuair 343 mcg	Erwachsene Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	2x täglich eine Inhalation (kontinuierlich)	365	1
<b>Tiotropium</b> z. B. Braltus Zonda- Inhalator 10 mcg	Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	1x täglich eine Inhalation (kontinuierlich)	365	1
<b>Umeclidinium</b> z. B. Incruse 62,5 mcg	Erwachsene Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	1x täglich eine Inhalation (kontinuierlich)	365	1
<b>Glycopyrronium</b> z. B. Seebri Breezhaler 50 mcg	Erwachsene Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	1x täglich eine Inhalation (kontinuierlich)	365	1
<b>Fixkombinationen aus LAMA und LABA</b>				
<b>Indacaterol/ Glycopyrronium</b> z. B. Ultibro Breezhaler 110 mcg/50 mcg	Erwachsene Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	1x täglich eine Inhalation (kontinuierlich)	365	1
<b>Umeclidinium/Vilanterol</b> z. B. Anoro 62,5 mcg/25 mcg	Erwachsene Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	1x täglich eine Inhalation (kontinuierlich)	365	1
<b>Acclidinium/ Formoterol</b> z. B. Brimica Genuair 343 mcg/12 mcg	Erwachsene Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	2x täglich eine Inhalation (kontinuierlich)	365	1
<b>Tiotropium/Olodaterol</b> z. B. Spiolto Respimat 2,5 mcg/2,5 mcg	Erwachsene Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	1x täglich zwei Inhalationen (kontinuierlich)	365	1
<b>Fixkombinationen aus ICS und LABA</b>				

<b>Budesonid/Formoterol</b> z. B. Bufori Easyhaler 160 mcg/4,5 mcg	Erwachsene Patienten ab 18 Jahren mit COPD mit einem FEV <sub>1</sub> <70% des Sollwerts (nach Anwendung eines Bronchodilatators) und wiederholten Exazerbationen in der Vorgeschichte, die trotz einer regelmäßigen Therapie mit Bronchodilatoren auftreten	2x täglich zwei Inhalationen (kontinuierlich)	365	1
z. B. Bufori Easyhaler 320 mcg/9 mcg	Erwachsene Patienten ab 18 Jahren mit COPD mit einem FEV <sub>1</sub> <70% des Sollwerts (nach Anwendung eines Bronchodilatators) und wiederholten Exazerbationen in der Vorgeschichte, die trotz einer regelmäßigen Therapie mit Bronchodilatoren auftreten	2x täglich eine Inhalation (kontinuierlich)	365	1
<b>Fluticasonpropionat/ Salmeterol</b> z. B. Rolenium 500 mcg/50 mcg	Patienten mit COPD, die eine FEV <sub>1</sub> <60% des vorhergesagten Normwerts (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
<b>Fluticasonfuroat/ Vilanterol</b> z. B. Relvar 100 mcg/25 mcg	Erwachsene Patienten mit COPD mit einem FEV <sub>1</sub> <70% des Normwerts (nach Anwendung eines Bronchodilatators), die trotz regelmäßiger bronchodilatatorischer Therapie Exazerbationen in der Vorgeschichte aufweisen	1x täglich eine Inhalation (kontinuierlich)	365	1
<b>Beclometason/ Formoterol</b> z. B. Foster Nexthaler 100 mcg/6 mcg	Patienten mit schwerer COPD (FEV <sub>1</sub> <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
<b>Fixkombinationen aus ICS und LAMA und LABA</b>				

<b>Beclometason/ Formoterol/ Glycopyrronium</b> z. B. Trimbow 100 mcg/6 mcg/10 mcg	Erwachsene Patienten mit moderater bis schwerer COPD, die mit einer Kombination aus einem inhalativen Kortikosteroid und einem langwirksamen Beta-2-Agonisten nicht ausreichend eingestellt 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 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Auswahl der aufgeführten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen erfolgte entsprechend der zweckmäßigen Vergleichstherapie „eine patientenindividuelle Therapieoptimierung der bestehenden LABA+LAMA Therapie mit LABA+LAMA und ggf. ICS“ unter Berücksichtigung der Vorgabe aus der Beratungsanforderung 2018-B-025 des G-BA (<sup>1</sup>G-BA, 2018).

Auch die Auswahl der beispielhaft aufgeführten Produkte der entsprechenden Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen bezieht sich auf diese zweckmäßige Vergleichstherapie (<sup>1</sup>G-BA, 2018). In den Fällen, in denen in der Information zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Beratungsanforderung 2018-B-025 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 (<sup>2</sup>GSK, 2018;<sup>3</sup>Ratiopharm, 2017;<sup>4</sup>ratiopharm, 2014;<sup>5</sup>Novartis, 2017;<sup>6</sup>GSK, 2018;<sup>7</sup>BI, 2016;<sup>8</sup>AZ, 2018;<sup>9</sup>Teva, 2018;<sup>10</sup>GSK, 2017;<sup>11</sup>Novartis, 2018;<sup>12</sup>Novartis, 2018;<sup>13</sup>GSK, 2017;<sup>14</sup>BI, 2017;<sup>15</sup>B-C M, 2018;<sup>16</sup>Orion, 2017;<sup>17</sup>Orion, 2017;<sup>18</sup>Chiesi, 2017;<sup>19</sup>Elpen, 2018;<sup>20</sup>Chiesi, 2017;<sup>21</sup>GSK, 2018;<sup>22</sup>GSK, 2018).

### **Trelegy Ellipta**

Die empfohlene Dosis von Trelegy Ellipta (100 mcg/62,5 mcg/25 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 oder mit einer Kombination aus einem langwirksamen Beta-2-Agonisten und einem langwirksamen Muskarinrezeptor-Antagonisten nicht ausreichend eingestellt sind, beträgt laut Fachinformation einmal täglich eine Inhalation (<sup>2</sup>GSK, 2018).

Alle Aussagen zu Trelegy Ellipta gelten auch analog auf die Dublettenzulassung **Elebrato Ellipta**.

### **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 200 mcg) zweimal täglich ein- bis zweimal inhalieren (<sup>3</sup>Ratiopharm, 2017).

Alternativ steht Patienten mit COPD Fluticasonpropionat (z. B. Flutide forte 250 mcg) zur Verfügung, welches im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. langwirksame Beta-2-Sympathomimetika) angewendet wird (<sup>22</sup>GSK, 2018).

### **Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)**

Die Dosierempfehlung für Formoterol-ratiopharm (12 mcg) (Formoterol) liegt bei Patienten mit chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen bei der Inhalation des Inhalts einer Kapsel zweimal täglich (<sup>4</sup>ratiopharm, 2014).

Für erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung sehen die Fachinformationen von Onbrez Breezhaler (150 mcg und 300 mcg) (Indacaterol) die Inhalation des Inhalts einer Kapsel einmal täglich vor (<sup>5</sup>Novartis, 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 (<sup>6</sup>GSK, 2018).

Laut Empfehlungen der Fachinformation sollten erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung Olodaterol (Striverdi Respimat 2,5 mcg/Hub) einmal täglich zwei Hübe inhalieren (<sup>7</sup>BI, 2016).

### **Langwirksame Muskarinrezeptor-Antagonisten (LAMA)**

Die empfohlene Dosis von Aclidinium (343 mcg) (z. B. Eklira Genuair 343 mcg) bei chronischer obstruktiver Lungenerkrankung bei erwachsenen Patienten beträgt eine Inhalation zweimal täglich (<sup>8</sup>AZ, 2018).

Laut Fachinformation wird Braltus Zonda (Tiotropium) bei Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung in der regulären Dosierung als eine Inhalation von 10 mcg einmal täglich eingesetzt (<sup>9</sup>Teva, 2018).

In der Behandlung der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung liegt die Dosierempfehlung für Incruse (62,5 mcg) (Umeclidinium) bei erwachsenen Patienten bei einer Inhalation einmal täglich (<sup>10</sup>GSK, 2017).

In der Behandlung der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung bei erwachsenen Patienten ist die empfohlene Tagesdosis von Glycopyrronium (50 mcg) (Seebri Breezhaler) eine Inhalation einmal täglich (<sup>11</sup>Novartis, 2018).

### **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 110 mcg/50 mcg) einmal täglich den Inhalt einer Kapsel inhalieren. (<sup>12</sup>Novartis, 2018).

In der Behandlung der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung sieht die Fachinformation von Umeclidinium/Vilanterol (z. B. Anoro) für erwachsene Patienten eine Inhalation von 62,5 mcg/25 mcg einmal täglich vor (<sup>13</sup>GSK, 2017).

Für die Fixkombination aus Acclidinium und Formoterol (z. B. Brimica Genuair 343 mcg/12 mcg) sieht die Fachinformation für erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung eine Inhalation zweimal täglich vor (<sup>15</sup>B-C M, 2018).

In der Behandlung der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung liegt die Dosierempfehlung für Spiolto Respiamat (Tiotropium/Olodaterol) (2,5 mcg/2,5 mcg) bei erwachsenen Patienten bei einmal täglich zwei Inhalationen (<sup>14</sup>BI, 2017).

### **Fixkombinationen aus ICS und LABA**

Die Dosierempfehlung für die Fixkombination aus Budesonid und Formoterol (z.B. Bufori Easyhaler) (sowohl 160 mcg/4,5 mcg als auch 320 mcg/9 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 FEV<sub>1</sub> <70% des Sollwerts (nach Bronchodilatation) und wiederholte Exazerbationen in der Vorgeschichte aufweisen (<sup>16</sup>Orion, 2017;<sup>17</sup>Orion, 2017) .

Für die Fixkombination aus Fluticasonpropionat und Salmeterol (500 mcg/50 mcg), z. B. Rolenium, liegt die Dosierempfehlung bei einer Inhalation zweimal täglich bei erwachsenen Patienten mit COPD, die eine FEV<sub>1</sub> <60% des vorhergesagten Normwerts (vor Anwendung eines Bronchodilatators) und wiederholt Exazerbationen aufweisen, und trotz kontinuierlicher Therapie mit Bronchodilatoren an signifikanten Symptomen leiden (<sup>19</sup>Elpen, 2018).

In der Behandlung von COPD sollen Erwachsene mit einem FEV<sub>1</sub> <70% des Normwerts (nach Anwendung eines Bronchodilatators), die trotz regelmäßiger bronchodilatatorischer Therapie Exazerbationen in der Vorgeschichte aufweisen, laut Empfehlung der Fachinformation die Kombination von Fluticasonfuroat und Vilanterol (Relvar) (100 mcg/25 mcg) einmal täglich einmal inhalieren (<sup>21</sup>GSK, 2018).

Für erwachsene Patienten mit schwerer COPD (FEV<sub>1</sub> <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 (<sup>18</sup>Chiesi, 2017).

### **Fixkombinationen aus ICS und LAMA und LABA**

Nach der Empfehlung der Fachinformation wird Trimbow (100 mcg/6 mcg/10 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-Agonisten nicht adäquat behandelt sind, in der regulären Dosierung als zwei Inhalationen zweimal täglich eingesetzt (<sup>20</sup>Chiesi, 2017).

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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 3-11). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-12: 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)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
<b>Trelegy Ellipta</b> 100 mcg/ 62,5 mcg/ 25 mcg	Erwachsene 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	1x täglich eine Inhalation (kontinuierlich)	365
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
<b>Inhalative Kortikosteroide (ICS)</b>			
<b>Beclometason</b> z. B. Beclometason-ratiopharm Dosieraerosol 200 mcg	Zur Behandlung von Patienten mit Atemwegserkrankungen, wenn die Anwendung von Glukokortikoiden erforderlich ist	2x täglich ein bis zwei Inhalationen (kontinuierlich)	365
<b>Fluticasonpropionat</b> z. B. Flutide forte Dosieraerosol 250 mcg	Zur Behandlung von Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung in Kombinationsbehandlung mit langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. langwirksame Beta-2-Sympathomimetika)	2x täglich zwei bis vier Inhalationen (kontinuierlich)	365
<b>Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)</b>			
<b>Formoterol</b> z. B. Formoterol-ratiopharm 12 mcg	Patienten mit chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung	2x täglich eine Inhalation (kontinuierlich)	365

<b>Indacaterol</b> z. B. Onbrez Breezhaler 150 mcg	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung	1x täglich eine Inhalation (kontinuierlich)	365
z. B. Onbrez Breezhaler 300 mcg	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung	1x täglich eine Inhalation (kontinuierlich)	365
<b>Salmeterol</b> z. B. Serevent 25 mcg	Patienten mit Verengung der Atemwege durch Krämpfe der Bronchialmuskulatur	2x täglich zwei Inhalationen (kontinuierlich)	365
<b>Olodaterol</b> z. B. Striverdi Respimat 2,5 mcg	Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	1x täglich zwei Inhalationen (kontinuierlich)	365
<b>Langwirksame Muskarinrezeptor-Antagonisten (LAMA)</b>			
<b>Aclidinium</b> z. B. Eklira Genuair 343 mcg	Erwachsene Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	2x täglich eine Inhalation (kontinuierlich)	365
<b>Tiotropium</b> z. B. Braltus Zonda 10 mcg	Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	1x täglich eine Inhalation (kontinuierlich)	365
<b>Umeclidinium</b> z. B. Incruse 62,5 mcg	Erwachsene Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	1x täglich eine Inhalation (kontinuierlich)	365
<b>Glycopyrronium</b> z. B. Seebri Breezhaler 50 mcg	Erwachsene Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	1x täglich eine Inhalation (kontinuierlich)	365
<b>Fixkombinationen aus LAMA und LABA</b>			
<b>Indacaterol/Glycopyrronium</b> z. B. Ultibro Breezhaler 110 mcg/50 mcg	Erwachsene Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	1x täglich eine Inhalation (kontinuierlich)	365
<b>Umeclidinium/Vilanterol</b> z. B. Anoro 62,5 mcg/25 mcg	Erwachsene Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	1x täglich eine Inhalation (kontinuierlich)	365
<b>Aclidinium/Formoterol</b> z. B. Brimica Genuair 343 mcg/12 mcg	Erwachsene Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	2x täglich eine Inhalation (kontinuierlich)	365
<b>Tiotropium/Olodaterol</b> z. B. Spiolto Respimat 2,5 mcg/2,5 mcg	Erwachsene Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	1x täglich zwei Inhalationen (kontinuierlich)	365
<b>Fixkombinationen aus ICS und LABA</b>			

<b>Budesonid/Formoterol</b> z. B. Bufori Easyhaler 160 mcg/4,5 mcg	Erwachsene Patienten ab 18 Jahren mit COPD mit einem FEV <sub>1</sub> <70% des Sollwerts (nach Anwendung eines Bronchodilatators) und wiederholten Exazerbationen in der Vorgeschichte, die trotz einer regelmäßigen Therapie mit Bronchodilatoren auftreten	2x täglich zwei Inhalationen (kontinuierlich)	365
z. B. Bufori Easyhaler 320 mcg/9 mcg	Erwachsene Patienten ab 18 Jahren mit COPD mit einem FEV <sub>1</sub> <70% des Sollwerts (nach Anwendung eines Bronchodilatators) und wiederholten Exazerbationen in der Vorgeschichte, die trotz einer regelmäßigen Therapie mit Bronchodilatoren auftreten	2x täglich eine Inhalation (kontinuierlich)	365
<b>Fluticasonpropionat/Salmeterol</b> z. B. Rolenium 500 mcg/50 mcg	Patienten mit COPD, die eine FEV <sub>1</sub> <60% des vorhergesagten Normwerts (vor Anwendung eines Bronchodilatators) und wiederholt Exazerbationen aufweisen und trotz kontinuierlicher Therapie mit Bronchodilatoren an signifikanten Symptomen leiden	2x täglich eine Inhalation (kontinuierlich)	365
<b>Fluticasonfuroat/Vilanterol</b> z. B. Relvar 100 mcg/25 mcg	Erwachsene Patienten mit COPD mit einem FEV <sub>1</sub> <70% des Normwerts (nach Anwendung eines Bronchodilatators), die trotz regelmäßiger bronchodilatatorischer Therapie Exazerbationen in der Vorgeschichte aufweisen	1x täglich eine Inhalation (kontinuierlich)	365
<b>Beclometason/Formoterol</b> z. B. Foster Nexthaler 100 mcg/6 mcg	Patienten mit schwerer COPD (FEV <sub>1</sub> <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
<b>Fixkombinationen aus ICS und LAMA und LABA</b>			

<b>Beclometason/ Formoterol/ Glycopyrronium</b> z. B. Trimbow 100 mcg/6 mcg/10 mcg	Erwachsene Patienten mit moderater bis schwerer COPD, die mit einer Kombination aus einem inhalativen Kortikosteroid und einem langwirksamen Beta-2-Agonisten nicht ausreichend eingestellt 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 3-13 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 3-13: 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)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
<b>Trelegy Ellipta</b> 100 mcg/62,5 mcg/ 25 mcg	Erwachsene 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	365	1x täglich 100 mcg/ 62,5 mcg/ 25 mcg:  <b>100 mcg/ 62,5 mcg/ 25 mcg</b>	$\frac{365 \text{ Tage} \times}{\text{Jahr}} \times \frac{100\text{mcg}/62,5\text{mcg}/25\text{mcg}}{\text{Tag}}$ <b>36500mcg / 22812,5mcg/ 9125mcg</b> <b>Jahr</b>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				

<b>Inhalative Kortikosteroide</b>				
<b>Beclometason</b> z. B. Beclometason-ratiopharm Dosieraerosol 200 mcg	Zur Behandlung von Patienten mit Atemwegserkrankungen, wenn die Anwendung von Glukokortikoiden erforderlich ist	365	2x täglich 1-2x 200 mcg:  <b>400-800 mcg</b>	$\frac{365 \text{ Tage}}{\text{Jahr}} \times \frac{400 \text{ mcg}}{\text{Tag}}$ bis $\frac{365 \text{ Tage}}{\text{Jahr}} \times \frac{800 \text{ mcg}}{\text{Tag}}$  <b><math>\frac{146000 \text{ mcg}}{\text{Jahr}} - \frac{292000 \text{ mcg}}{\text{Jahr}}</math></b>
<b>Fluticasonpropionat</b> z. B. Flutide forte Dosieraerosol 250 mcg	Zur Behandlung von Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung in Kombinationsbehandlung mit langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. langwirksame Beta-2-Sympathomimetika)	365	2x täglich 2-4x 250 mcg  1000-2000 mcg	$\frac{365 \text{ Tage}}{\text{Jahr}} \times \frac{1000 \text{ mcg}}{\text{Tag}}$ bis $\frac{365 \text{ Tage}}{\text{Jahr}} \times \frac{2000 \text{ mcg}}{\text{Tag}}$  <b><math>\frac{365000 \text{ mcg}}{\text{Jahr}} - \frac{730000 \text{ mcg}}{\text{Jahr}}</math></b>
<b>Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)</b>				
<b>Formoterol</b> z. B. Formoterol-ratiopharm 12 mcg	Patienten mit chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung	365	2x täglich 12 mcg:  <b>24 mcg</b>	$\frac{365 \text{ Tage}}{\text{Jahr}} \times \frac{24 \text{ mcg}}{\text{Tag}}$  <b><math>\frac{8760 \text{ mcg}}{\text{Jahr}}</math></b>
<b>Indacaterol</b> z. B. Onbrez Breezhaler 150 mcg	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung	365	1x täglich 150 mcg:  <b>150 mcg</b>	$\frac{365 \text{ Tage}}{\text{Jahr}} \times \frac{150 \text{ mcg}}{\text{Tag}}$  <b><math>\frac{5470 \text{ mcg}}{\text{Jahr}}</math></b>
z. B. Onbrez Breezhaler 300 mcg	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung	365	1x täglich 300 mcg:  <b>300 mcg</b>	$\frac{365 \text{ Tage}}{\text{Jahr}} \times \frac{300 \text{ mcg}}{\text{Tag}}$  <b><math>\frac{109500 \text{ mcg}}{\text{Jahr}}</math></b>
<b>Salmeterol</b> z. B. Serevent 25 mcg	Patienten mit Verengung der Atemwege durch Krämpfe der Bronchialmuskulatur	365	2x täglich 2x 25 mcg:  <b>100 mcg</b>	$\frac{365 \text{ Tage}}{\text{Jahr}} \times \frac{100 \text{ mcg}}{\text{Tag}}$  <b><math>\frac{36500 \text{ mcg}}{\text{Jahr}}</math></b>
<b>Olodaterol</b> z. B. Striverdi Respimat 2,5 mcg	Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	365	1x täglich 2x 2,5 mcg:  <b>5 mcg</b>	$\frac{365 \text{ Tage}}{\text{Jahr}} \times \frac{5 \text{ mcg}}{\text{Tag}}$  <b><math>\frac{1825 \text{ mcg}}{\text{Jahr}}</math></b>

<b>Langwirksame Muskarinrezeptor-Antagonisten (LAMA)</b>				
<b>Aclidinium</b> z. B. Eklira Genuair 343 mcg	Erwachsene Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	365	2x täglich 343 mcg:  <b>686 mcg</b>	$\frac{365 \text{ Tage}}{\text{Jahr}} \times \frac{686 \text{ mcg}}{\text{Tag}}$  <b>250390mcg</b> <b>Jahr</b>
<b>Tiotropium</b> z. B. Braltus Zonda 10 mcg	Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	365	1x täglich 10 mcg  <b>10 mcg</b>	$\frac{365 \text{ Tage}}{\text{Jahr}} \times \frac{10 \text{ mcg}}{\text{Tag}}$  <b>3650 mcg</b> <b>Jahr</b>
<b>Umeclidinium</b> z. B. Incruse 62,5 mcg	Erwachsene Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	365	1x täglich 62,5 mcg:  <b>62,5 mcg</b>	$\frac{365 \text{ Tage}}{\text{Jahr}} \times \frac{62,5 \text{ mcg}}{\text{Tag}}$  <b>22812,5mcg</b> <b>Jahr</b>
<b>Glycopyrronium</b> z. B. Seebri Breezhaler 50 mcg	Erwachsene Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	365	1x täglich 50 mcg:  <b>50 mcg</b>	$\frac{365 \text{ Tage}}{\text{Jahr}} \times \frac{50 \text{ mcg}}{\text{Tag}}$  <b>18250mcg</b> <b>Jahr</b>
<b>Fixkombinationen aus LAMA und LABA</b>				
<b>Indacaterol/ Glycopyrronium</b> z. B. Ultibro Breezhaler 110 mcg/50 mcg	Erwachsene Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	365	1x täglich 110 mcg/ 50 mcg:  <b>110 mcg/ 50 mcg</b>	$\frac{365 \text{ Tage}}{\text{Jahr}} \times \frac{85 \text{ mcg}/43 \text{ mcg}}{\text{Tag}}$  <b>40150mcg/ 18250mcg</b> <b>Jahr</b>
<b>Umeclidinium/ Vilanterol</b> z. B. Anoro 62,5 mcg/25 mcg	Erwachsene Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	365	1x täglich 62,5 mcg/ 25 mcg:  <b>62,5 mcg/ 25 mcg</b>	$\frac{365 \text{ Tage}}{\text{Jahr}} \times \frac{62,5 \text{ mcg}/25 \text{ mcg}}{\text{Tag}}$  <b>22812,5mcg/ 9125mcg</b> <b>Jahr</b>
<b>Aclidinium/ Formoterol</b> z. B. Brimica Genuair 343 mcg/ 12 mcg	Erwachsene Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	365	2x täglich 343 mcg/ 12 mcg:  <b>686 mcg/ 24 mcg</b>	$\frac{365 \text{ Tage}}{\text{Jahr}} \times \frac{686 \text{ mcg}/24 \text{ mcg}}{\text{Tag}}$  <b>250390mcg/8760mcg</b> <b>Jahr</b>
<b>Tiotropium/ Olodaterol</b> 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:  <b>5 mcg/ 5 mcg</b>	$\frac{365 \text{ Tage}}{\text{Jahr}} \times \frac{5 \text{ mcg}/5 \text{ mcg}}{\text{Tag}}$  <b>1825mcg/1825mcg</b> <b>Jahr</b>

<b>Fixkombinationen aus ICS und LABA</b>				
<b>Budesonid/ Formoterol</b> z. B. Bufori Easyhaler 160 mcg/4,5 mcg <sup>a</sup>	Erwachsene Patienten ab 18 Jahren mit COPD mit einem FEV <sub>1</sub> <70% des Sollwerts (nach Anwendung eines Bronchodilatators) und wiederholten Exazerbationen in der Vorgeschichte, die trotz einer regelmäßigen Therapie mit Bronchodilatoren auftreten	365	2x täglich 2x 160 mcg/ 4,5 mcg:  <b>640 mcg/ 18 mcg</b>	$\frac{365 \text{ Tage}}{\text{Jahr}} \times \frac{640\text{mcg}/18\text{mcg}}{\text{Tag}}$  <b><u>233600mcg/6570mcg</u></b> <b>Jahr</b>
z. B. Bufori Easyhaler 320 mcg/9 mcg <sup>a</sup>	Erwachsene Patienten ab 18 Jahren mit COPD mit einem FEV <sub>1</sub> <70% des Sollwerts (nach Anwendung eines Bronchodilatators) und wiederholten Exazerbationen in der Vorgeschichte, die trotz einer regelmäßigen Therapie mit Bronchodilatoren auftreten	365	2x täglich 1x 320 mcg/ 9 mcg:  <b>640 mcg/ 18 mcg</b>	$\frac{365 \text{ Tage}}{\text{Jahr}} \times \frac{640\text{mcg}/18\text{mcg}}{\text{Tag}}$  <b><u>233600mcg/6570mcg</u></b> <b>Jahr</b>
<b>Fluticasonpropiona/ Salmeterol</b> z. B. Rolenium 500 mcg/50 mcg	Patienten mit COPD, die eine FEV <sub>1</sub> <60% des vorhergesagten Normwerts (vor Anwendung eines Bronchodilatators) und wiederholt Exazerbationen aufweisen und trotz kontinuierlicher Therapie mit Bronchodilatoren an signifikanten Symptomen leiden	365	2x täglich 500 mcg/ 50 mcg:  <b>1000 mcg/ 100 mcg</b>	$\frac{365 \text{ Tage}}{\text{Jahr}} \times \frac{1000\text{mcg}/100\text{mcg}}{\text{Tag}}$  <b><u>365000mcg/36500mcg</u></b> <b>Jahr</b>

<b>Fluticasonfuroat/ Vilanterol</b> z. B. Relvar 100 mcg/25 mcg <sup>a</sup>	Erwachsene Patienten mit COPD mit einem FEV <sub>1</sub> <70% des Normwerts (nach Anwendung eines Bronchodilatators), die trotz regelmäßiger bronchodilatatorischer Therapie Exazerbationen in der Vorgeschichte aufweisen	365	1x täglich 100 mcg/ 25 mcg:  <b>100 mcg/ 25 mcg</b>	$\frac{365 \text{ Tage}}{\text{Jahr}} \times \frac{100\text{mcg}/25\text{mcg}}{\text{Tag}}$  <b><math>\frac{36500\text{mcg}}{\text{Jahr}} / \frac{9125\text{mcg}}{\text{Jahr}}</math></b>
<b>Beclometason/ Formoterol</b> z. B. Foster Nexthaler 100 mcg/6 mcg	Patienten mit schwerer COPD (FEV <sub>1</sub> <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:  <b>400 mcg/ 24 mcg</b>	$\frac{365 \text{ Tage}}{\text{Jahr}} \times \frac{400\text{mcg}/24\text{mcg}}{\text{Tag}}$  <b><math>\frac{146000\text{mcg}}{\text{Jahr}} / \frac{8760\text{mcg}}{\text{Jahr}}</math></b>
<b>Fixkombinationen aus ICS und LAMA und LABA</b>				
<b>Beclometason/ Formoterol/ Glycopyrronium</b> z. B. Trimbow 100 mcg/6 mcg/ 10 mcg	Erwachsene Patienten mit moderater bis schwerer COPD, die mit einer Kombination aus inhalativen Kortikosteroiden und langwirksamen Beta-2-Agonisten nicht adäquat behandelt sind	365	2x täglich 2x 100 mcg/ 6 mcg/ 10 mcg:  <b>400 mcg/ 24 mcg/ 40 mcg</b>	$\frac{365 \text{ Tage}}{\text{Jahr}} \times \frac{400\text{mcg}/24\text{mcg}/40\text{mcg}}{\text{Tag}}$  <b><math>\frac{146000\text{mcg}}{\text{Jahr}} / \frac{8760\text{mcg}}{\text{Jahr}} / \frac{14600\text{mcg}}{\text{Jahr}}</math></b>
<sup>a</sup> Der Verbrauch pro Gabe laut der Fachinformation ist nicht gleich die DDD laut WiDO				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 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, Fluticasonpropionat), 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, Fluticasonpropionat/Salmeterol, Fluticasonfuroat/Vilanterol, Beclometason/Formoterol) und ICS+LAMA+LABA Fixkombinationen (Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium) wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen (<sup>2</sup>GSK, 2018;<sup>3</sup>Ratiopharm, 2017;<sup>4</sup>ratiopharm, 2014;<sup>5</sup>Novartis, 2017;<sup>6</sup>GSK, 2018;<sup>7</sup>BI, 2016;<sup>8</sup>AZ, 2018;<sup>9</sup>Teva, 2018;<sup>10</sup>GSK, 2017;<sup>11</sup>Novartis, 2018;<sup>12</sup>Novartis, 2018;<sup>13</sup>GSK, 2017;<sup>14</sup>BI, 2017;<sup>15</sup>B-C M, 2018;<sup>16</sup>Orion, 2017;<sup>17</sup>Orion, 2017;<sup>18</sup>Chiesi, 2017;<sup>19</sup>Elpen, 2018;<sup>20</sup>Chiesi, 2017;<sup>21</sup>GSK, 2018;<sup>22</sup>GSK, 2018).

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 (<sup>23</sup>WidO, 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 (<sup>23</sup>WidO, 2017).

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

*Geben Sie in Tabelle 3-14 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 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
<b>Trelegy Ellipta</b> 100 mcg/62,5 mcg/25 mcg, 1St., PZN: 13571589	95,57	89,12 [1,77 <sup>b</sup> , 4,68 <sup>c</sup> ]
<b>Trelegy Ellipta</b> 100 mcg/62,5 mcg/25 mcg, 3St. PZN: 13571632	264,73	248,91 [1,77 <sup>b</sup> , 14,05 <sup>c</sup> ]
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
<b>Inhalative Kortikosteroide</b>		
<b>Beclometason</b> z. B. Beclometason-ratiopharm Dosieraerosol 200 mcg PZN: 1660299	65,52 <sup>d</sup>	59,44 [1,77 <sup>b</sup> , 4,31 <sup>c</sup> ]
<b>Fluticasonpropionat</b> z. B. Flutide forte Dosieraerosol 250 mcg PZN: 07534213	51,68 <sup>d</sup>	46,69 [1,77 <sup>b</sup> , 3,22 <sup>c</sup> ]
<b>Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)</b>		
<b>Formoterol</b> z. B. Formoterol-ratiopharm 12 mcg PZN: 06718690	83,67 <sup>d</sup>	76,15 [1,77 <sup>b</sup> , 5,75 <sup>c</sup> ]
<b>Indacaterol</b> z. B. Onbrez Breezhaler 150 mcg PZN: 05742516	56,86 <sup>d</sup>	51,46 [1,77 <sup>b</sup> , 3,63 <sup>c</sup> ]
z. B. Onbrez Breezhaler 300 mcg PZN: 06424497	85,05 <sup>d</sup>	77,42 [1,77 <sup>b</sup> , 5,86 <sup>c</sup> ]
<b>Salmeterol</b> z. B. Serevent 25 mcg PZN: 07533076	80,67 <sup>d</sup>	73,39 [1,77 <sup>b</sup> , 5,51 <sup>c</sup> ]
<b>Olodaterol</b> z. B. Striverdi Respimat 2,5 mcg PZN: 10177018	83,67 <sup>d</sup>	76,15 [1,77 <sup>b</sup> , 5,75 <sup>c</sup> ]

<b>Langwirksame Muskarinrezeptor-Antagonisten (LAMA)</b>		
<b>Acclidinium</b> z. B. Eklira Genuair 343 mcg PZN: 02290568	121,36 <sup>a</sup>	119,59 [1,77 <sup>b</sup> , 0,00 <sup>c</sup> ]
<b>Tiotropium</b> z. B. Braltus Zonda 10 mcg PZN: 11298586	143,23 <sup>a</sup>	135,18 [1,77 <sup>b</sup> , 6,28 <sup>c</sup> ]
<b>Umeclidinium</b> z. B. Incruse 62,5 mcg PZN: 10389364	117,91 <sup>a</sup>	110,22 [1,77 <sup>b</sup> , 5,92 <sup>c</sup> ]
<b>Glycopyrronium</b> z. B. Seebri Breezhaler 50 mcg PZN: 09632894	169,68 <sup>a</sup>	159,12 [1,77 <sup>b</sup> , 8,79 <sup>c</sup> ]
<b>Fixkombinationen aus LAMA und LABA</b>		
<b>Indacaterol/Glycopyrronium</b> z. B. Ultibro Breezhaler 110 mcg/50 mcg PZN: 04857714	211,25 <sup>a</sup>	209,48 [1,77 <sup>b</sup> , 0,00 <sup>c</sup> ]
<b>Umeclidinium/Vilanterol</b> z. B. Anoro 62,5 mcg/25 mcg PZN: 10045156	155,07 <sup>a</sup>	145,32 [1,77 <sup>b</sup> , 7,98 <sup>c</sup> ]
<b>Acclidinium/Formoterol</b> z. B. Brimica Genuair 343 mcg/12 mcg PZN: 10744724	204,43 <sup>a</sup>	191,95 [1,77 <sup>b</sup> , 10,71 <sup>c</sup> ]
<b>Tiotropium/Olodaterol</b> z. B. Spiolto Respimat 2,5 mcg/2,5 mcg PZN: 11024452	204,43 <sup>a</sup>	191,95 [1,77 <sup>b</sup> , 10,71 <sup>c</sup> ]
<b>Fixkombinationen aus ICS und LABA</b>		
<b>Budesonid/Formoterol</b> z. B. Bufori Easyhaler 160 mcg/4,5 mcg PZN: 12484227	162,16 <sup>d</sup>	143,48 [1,77 <sup>b</sup> , 11,96 <sup>c</sup> ]
z. B. Bufori Easyhaler 320 mcg/9 mcg PZN: 12484279	148,32 <sup>d</sup>	135,69 [1,77 <sup>b</sup> , 10,86 <sup>c</sup> ]
<b>Fluticasonpropionat/Salmeterol</b> z. B. Rolenium 500 mcg/50 mcg PZN: 09780057	133,59 <sup>d</sup>	122,12 [1,77 <sup>b</sup> , 9,70 <sup>c</sup> ]
<b>Fluticasonfuroat/Vilanterol</b> z. B. Relvar 100 mcg/25 mcg PZN: 02359981	104,99 <sup>d</sup>	103,22 [1,77 <sup>b</sup> , 0,00 <sup>c</sup> ]
<b>Beclometason/Formoterol</b> z. B. Foster Nexthaler 100 mcg/6 mcg PZN: 09469106	164,64 <sup>d</sup>	150,72 [1,77 <sup>b</sup> , 12,15 <sup>c</sup> ]
<b>Fixkombinationen aus ICS und LAMA und LABA</b>		

<b>Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium</b> z. B. Trimbow 100 mcg/6 mcg/10 mcg PZN: 12777395	268,19 <sup>a</sup>	252,18 [1,77 <sup>b</sup> , 14,24 <sup>c</sup> ]
<sup>a</sup> Taxe-Verkaufspreis für Festbetragsfreie Arzneimittel oder Arzneimittel mit Verkaufspreis niedriger als dessen Festbetrag <sup>b</sup> Apothekenabschlag nach §130 Abs. 1 SGB V <sup>c</sup> Herstellerrabatt nach §130a SGB V Abs. 1 Abs. 3b Abs. 3a <sup>d</sup> Festbetrag		

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

Die Angaben zu den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben den Stand zum 01.10.2018 wieder und wurden der deutschen Lauer-Taxe entnommen (<sup>24</sup>Lauer, 2018).

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 (<sup>25</sup>GSK-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 in Höhe von 10%. Bei festbetragsregulierten Produkten wurde der Festbetrag herangezogen.

### **Trelegy Ellipta**

Der Apothekenabgabepreis für Trelegy Ellipta 100 mcg/62,5 mcg/25 mcg, 1 St., PZN 13571589, beträgt derzeit 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 100 mcg/62,5 mcg/25 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 Festbetrag für die größte verfügbare Packung Beclometason-ratiopharm Dosieraerosol 200 mcg beläuft sich auf 65,52€ (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Nach Abzug des unterstellten

Herstellerrabattes nach §130a Abs. 3b SGB V (4,31€) und des Apothekenabschlages nach §130 Abs.1 SGB V (1,77€) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 59,44€.

Der Festbetrag für die größte verfügbare Packung Flutide forte 250 mcg, PZN 07534213, beträgt 51,68€ (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Nach Abzug des unterstellten Herstellerrabattes nach §130a Abs. 3b SGB V (3,22€) und des Apothekenabschlages nach §130 Abs.1 SGB V (1,77€) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 46,69€.

### **Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)**

Der Festbetrag für die größte verfügbare Packung Formoterol-ratiopharm 12 mcg, PZN 06718690, beläuft sich auf 83,67€ (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Nach Abzug des unterstellten Herstellerrabattes nach §130a Abs. 3b SGB V (5,75€) und des Apothekenabschlages nach §130 Abs.1 SGB V (1,77€) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 76,15€.

Der Festbetrag für die größte verfügbare Packung Onbrez Breezhaler 150 mcg, PZN 05742516, beläuft sich auf 56,86€ (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Nach Abzug des unterstellten Herstellerrabattes nach §130a Abs. 3b SGB V (3,63€) und des Apothekenabschlages nach §130 Abs.1 SGB V (1,77€) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 51,46€.

Der Festbetrag für die größte verfügbare Packung Onbrez Breezhaler 300 mcg, PZN 06424497, beläuft sich auf 85,05€ (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Nach Abzug des unterstellten Herstellerrabattes nach §130a Abs. 3b SGB V (5,86€) und des Apothekenabschlages nach §130 Abs.1 SGB V (1,77€) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 77,42€.

Der Festbetrag für die größte verfügbare Packung Serevent 25 mcg, PZN 07533076, beläuft sich auf 80,67€ (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Nach Abzug des unterstellten Herstellerrabattes nach §130a Abs. 3b SGB V (5,51€) und des Apothekenabschlages nach §130 Abs.1 SGB V (1,77€) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 73,39€.

Der Festbetrag für die größte verfügbare Packung Striverdi Respimat 2,5 mcg, PZN 10177018, beläuft sich auf 83,67€ (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Nach Abzug des unterstellten Herstellerrabattes nach §130a Abs. 3b SGB V (5,75€) und des Apothekenabschlages nach §130 Abs.1 SGB V (1,77€) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 76,15€.

### **Langwirksame Muskarinrezeptor-Antagonisten (LAMA)**

Der Apothekenabgabepreis für die größte verfügbare Packung Eklira Genuair 343 mcg, PZN 02290568, beläuft sich auf 121,36€ (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Von dem Apothekenabgabepreis wurde lediglich der Apothekenabschlag nach §130 Abs.1 SGB V (1,77€) abgezogen, da der Herstellerabschlag bereits über den Erstattungsbetrag abgelöst wurde. Somit entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 119,59€.

Für die größte verfügbare Packung Braltus 10 mcg mit 90 Kapseln inkl. Zonda Inhalator, PZN 11298586, beläuft sich der Apothekenabgabepreis auf 143,23€ (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Nach Abzug des unterstellten Herstellerrabattes nach §130a Abs. 1a und Abs. 3a SGB V (6,28€)

und des Apothekenabschlages nach §130 Abs. 1 SGB V (1,77€) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 135,18€.

Der Apothekenabgabepreis für die größte verfügbare Packung Incruse 62,5 mcg, PZN 10389364, beläuft sich auf 117,91€ (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Nach Abzug des unterstellten Herstellerrabattes nach §130a Abs. 1 und Abs. 3a 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 50 mcg, PZN 09632894, beläuft sich auf 169,68€ (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Nach Abzug des unterstellten Herstellerrabattes nach §130a Abs. 1 und Abs. 3a SGB V (8,79€) und des Apothekenabschlages nach §130 Abs.1 SGB V (1,77€) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 159,12€.

### **Fixkombinationen aus LAMA und LABA**

Der Apothekenabgabepreis für die größte verfügbare Packung Ultibro Breezhaler 110 mcg/50 mcg, PZN 04857714, beläuft sich auf 211,25€ (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Von dem Apothekenabgabepreis wurde lediglich der Apothekenabschlag nach §130 Abs.1 SGB V (1,77€) abgezogen, da der Herstellerabschlag bereits über den Erstattungsbetrag abgelöst wurde. Somit entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 209,48€.

Der Apothekenabgabepreis für die größte verfügbare Packung Anoro 62,5 mcg/25 mcg, PZN 10045156, beläuft sich auf 155,07€ (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Nach Abzug des unterstellten Herstellerrabattes nach §130a Abs. 1 und Abs. 3a 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 343 mcg/12 mcg, PZN 10744724, beläuft sich auf 204,43€ (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Nach Abzug des unterstellten Herstellerrabattes nach §130a Abs. 1 und Abs. 3a 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, PZN 11024452, beläuft sich auf 204,43€ (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Nach Abzug des unterstellten Herstellerrabattes nach §130a Abs. 1 und Abs. 3a 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 Festbetrag für die größte Packung Bufori Easyhaler 160 mcg/4,5 mcg, PZN 12484227, mit 360 Einzeldosen beläuft sich auf 162,16€ (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Nach Abzug des unterstellten Herstellerrabattes nach §130a Abs. 1 und Abs. 3b SGB V (11,96€) und des Apothekenabschlages nach §130 Abs.1 SGB V (1,77€) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 148,43€.

Der Festbetrag für die größte Packung Bufori Easyhaler 320 mcg/9 mcg, PZN 12484279, mit 180 Einzeldosen beläuft sich auf 148,32€ (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Nach Abzug des unterstellten Herstellerrabattes nach §130a Abs. 1 und Abs. 3b SGB V (10,86€) und des Apothekenabschlages nach §130 Abs.1 SGB V (1,77€) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 135,69€.

Der Festbetrag für die größte verfügbare Packung Rolenium 500 mcg/50 mcg, PZN 09780057, beläuft sich auf 133,59€ (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Nach Abzug des unterstellten Herstellerrabattes nach §130a Abs. 3b SGB V (9,70€) und des Apothekenabschlages nach §130 Abs.1 SGB V (1,77€) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 122,12€.

Der Festbetrag für die größte verfügbare Packung Relvar 100 mcg/25 mcg, PZN 02359981, beläuft sich auf 104,99€ (inkl. 19% Mehrwertsteuer). §130a Abs.1 SGB V (7% Herstellerrabatt) gilt gemäß Abs. 3 nicht für Arzneimittel, für die ein Festbetrag auf Grund des §35 festgesetzt ist. Zudem handelt es sich bei Relvar nicht um ein patentfreies, wirkstoffgleiches Arzneimittel, was nach §130a Abs. 3b SGB V einen Herstellerabschlag in Höhe von 10% bedeuten würde. Deshalb wird vom Festbetrag lediglich der Apothekenabschlag nach §130a Abs. 1 SGB V (1,77€) abgezogen, wodurch der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 103,22 € entstehen.

Der Festbetrag für die größte verfügbare Packung Foster Nexthaler 100 mcg/6 mcg, PZN 09469106, beläuft sich auf 164,64€ (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Nach Abzug des unterstellten Herstellerrabattes nach §130a Abs. 3b und Abs. 3a SGB V SGB V (12,15€) und des Apothekenabschlages nach §130 Abs.1 SGB V (1,77€) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 150,72€.

### **Fixkombinationen aus ICS und LAMA und LABA**

Der Apothekenabgabepreis für die größte verfügbare Packung Trimbow 100 mcg/6 mcg/10 mcg, PZN 12777395, beläuft sich auf 268,19€ (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Nach Abzug des unterstellten Herstellerrabattes nach §130a Abs. 1 und Abs. 3b 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 3-15 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 3-15: 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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
<b>Trelegy Ellipta</b> 100 mcg/62,5 mcg/25 mcg	Erwachsene 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	Keine	0	0
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Inhalative Kortikosteroide (ICS)</b>				
<b>Beclometason</b> z. B. Beclometason-ratiopharm Dosieraerosol 200 mcg PZN: 1660299	Zur Behandlung von Patienten mit Atemwegserkrankungen, wenn die Anwendung von Glukokortikoiden erforderlich ist	Keine	0	0
<b>Fluticasonpropionat</b> z. B. Flutide forte Dosieraerosol 250 mcg PZN: 07534213	Zur Behandlung von Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung in Kombinationsbehandlung mit langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. langwirksame Beta-2-Sympathomimetika)	Keine	0	0

<b>Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)</b>				
<b>Formoterol</b> z. B. Formoterol-ratiopharm 12 mcg PZN: 06718690	Patienten mit chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung	Keine	0	0
<b>Indacaterol</b> z. B. Onbrez Breezhaler 150 mcg PZN: 05742516	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung	Keine	0	0
z. B. Onbrez Breezhaler 300 mcg PZN: 06424497	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung	Keine	0	0
<b>Salmeterol</b> z. B. Serevent 25 mcg PZN: 07533076	Patienten mit Verengung der Atemwege durch Krämpfe der Bronchialmuskulatur	Keine	0	0
<b>Olodaterol</b> z. B. Striverdi Respimat 2,5 mcg PZN: 10177018	Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	Keine	0	0
<b>Langwirksame Muskarinrezeptor-Antagonisten (LAMA)</b>				
<b>Aclidinium</b> z. B. Eklira Genuair 343 mcg PZN: 02290568	Erwachsene Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	Keine	0	0
<b>Tiotropium</b> z. B. Braltus Zonda 10 mcg PZN: 11298586	Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung			
<b>Umeclidinium</b> z. B. Incruse 62,5 mcg PZN: 10389364	Erwachsene Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	Keine	0	0
<b>Glycopyrronium</b> z. B. Seebri Breezhaler 50 mcg PZN: 09632894	Erwachsene Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	Keine	0	0
<b>Fixkombinationen aus LAMA und LABA</b>				
<b>Indacaterol/Glycopyrronium</b> z. B. Ultibro Breezhaler 110 mcg/50 mcg	Erwachsene Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	Keine	0	0
<b>Umeclidinium/Vilanterol</b> z. B. Anoro 62,5 mcg/25 mcg	Erwachsene Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	Keine	0	0

<b>Aclidinium/Formoterol</b> z. B. Brimica Genuair 343 mcg/12 mcg	Erwachsene Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	Keine	0	0
<b>Tiotropium/Olodaterol</b> z. B. Spiolto Respimat 2,5 mcg/2,5 mcg	Erwachsene Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	Keine	0	0
<b>Fixkombinationen aus ICS und LABA</b>				
<b>Budesonid/ Formoterol</b> z. B. Bufori Easyhaler 160 mcg/4,5 mcg	Erwachsene Patienten ab 18 Jahren mit COPD mit einem FEV <sub>1</sub> <70% des Sollwerts (nach Anwendung eines Bronchodilatators) und wiederholten Exazerbationen in der Vorgeschichte, die trotz einer regelmäßigen Therapie mit Bronchodilatoren auftreten	Keine	0	0
<b>Budesonid/ Formoterol</b> z. B. Bufori Easyhaler 320 mcg/9 mcg	Erwachsene Patienten ab 18 Jahren mit COPD mit einem FEV <sub>1</sub> <70% des Sollwerts (nach Anwendung eines Bronchodilatators) und wiederholten Exazerbationen in der Vorgeschichte, die trotz einer regelmäßigen Therapie mit Bronchodilatoren auftreten	Keine	0	0
<b>Fluticasonpropionat/Salmeterol</b> z. B. Rolenium 500 mcg/50 mcg	Patienten mit COPD, die eine FEV <sub>1</sub> <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

<b>Fluticasonfuroat/Vilanterol</b> z. B. Relvar 100 mcg/25 mcg	Erwachsene Patienten mit COPD mit einem FEV <sub>1</sub> <70% des Normwerts (nach Anwendung eines Bronchodilatators), die trotz regelmäßiger bronchodilatatorischer Therapie Exazerbationen in der Vorgeschichte aufweisen	Keine	0	0
<b>Beclometason/Formoterol</b> z. B. Foster Nexthaler 100 mcg/6 mcg	Patienten mit schwerer COPD (FEV <sub>1</sub> <50% des Normwerts) und wiederholten Exazerbationen in der Vergangenheit, die trotz regelmäßiger Therapie mit langwirksamen Bronchodilatoren erhebliche Symptome aufweisen	Keine	0	0
<b>Fixkombinationen aus ICS und LAMA und LABA</b>				
<b>Beclometason/Formoterol/ Glycopyrronium</b> z. B. Trimbaw 100 mcg/6 mcg/10 mcg	Erwachsene Patienten mit moderater bis schwerer COPD, die mit einer Kombination aus einem inhalativen Kortikosteroid und einem langwirksamen Beta-2-Agonisten nicht ausreichend eingestellt sind	Keine	0	0

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 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 (<sup>2</sup>GSK, 2018;<sup>3</sup>Ratiopharm, 2017;<sup>4</sup>ratiopharm, 2014;<sup>5</sup>Novartis, 2017;<sup>6</sup>GSK, 2018;<sup>7</sup>BI, 2016;<sup>8</sup>AZ, 2018;<sup>9</sup>Teva, 2018;<sup>10</sup>GSK, 2017;<sup>11</sup>Novartis, 2018;<sup>12</sup>Novartis, 2018;<sup>13</sup>GSK, 2017;<sup>14</sup>BI, 2017;<sup>15</sup>B-C M, 2018;<sup>16</sup>Orion, 2017;<sup>17</sup>Orion, 2017;<sup>18</sup>Chiesi, 2017;<sup>19</sup>Elpen, 2018;<sup>20</sup>Chiesi, 2017;<sup>21</sup>GSK, 2018;<sup>22</sup>GSK, 2018).

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-15 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 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

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

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Es entstehen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen.

*Geben Sie in Tabelle 3-17 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 3-15 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-16 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-6 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-10 (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 3-17: 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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
<b>Trelegy Ellipta</b> 100 mcg/62,5 mcg/25 mcg	Erwachsene 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	Keine	0	0
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Inhalative Kortikosteroide</b>				
<b>Beclometason</b> z. B. Beclometason-ratiopharm Dosieraerosol 200 mcg	Zur Behandlung von Patienten mit Atemwegserkrankungen, wenn die Anwendung von Glukokortikoiden erforderlich ist	Keine	0	0
<b>Fluticasonpropionat</b> z. B. Flutide forte Dosieraerosol 250 mcg	Zur Behandlung von Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung in Kombinationsbehandlung mit langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. langwirksame Beta-2-Sympathomimetika)	Keine	0	0

<b>Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)</b>				
<b>Formoterol</b> z. B. Formoterol-ratiopharm 12 mcg	Patienten mit chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung	Keine	0	0
<b>Indacaterol</b> z. B. Onbrez Breezhaler 150 mcg	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung	Keine	0	0
z. B. Onbrez Breezhaler 300 mcg	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung	Keine	0	0
<b>Salmeterol</b> z. B. Serevent 25 mcg	Patienten mit Verengung der Atemwege durch Krämpfe der Bronchialmuskulatur	Keine	0	0
<b>Olodaterol</b> z. B. Striverdi Respimat 2,5 mcg	Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	Keine	0	0
<b>Langwirksame Muskarinrezeptor-Antagonisten (LAMA)</b>				
<b>Acclidinium</b> z. B. Eklira Genuair 343 mcg	Erwachsene Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	Keine	0	0
<b>Tiotropium</b> z. B. Braltus Zonda - Inhalator 10 mcg	Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	Keine	0	0
<b>Umeclidinium</b> z. B. Incruse 62,5 mcg	Erwachsene Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	Keine	0	0
<b>Glycopyrronium</b> z. B. Seebri Breezhaler 50 mcg	Erwachsene Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	Keine	0	0
<b>Fixkombinationen aus LAMA und LABA</b>				
<b>Indacaterol/Glycopyrronium</b> z. B. Ultibro Breezhaler 110 mcg/50 mcg	Erwachsene Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	Keine	0	0
<b>Umeclidinium/Vilanterol</b> z. B. Anoro 62,5 mcg/25 mcg	Erwachsene Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	Keine	0	0
<b>Acclidinium/Formoterol</b> z. B. Brimica Genuair 343 mcg/12 mcg	Erwachsene Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	Keine	0	0

<b>Tiotropium/Olodaterol</b> z. B. Spiolto Respimat 2,5 mcg/2,5 mcg	Erwachsene Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	Keine	0	0
<b>Fixkombinationen aus ICS und LABA</b>				
<b>Budesonid/Formoterol</b> z. B. Bufori Easyhaler 160 mcg/4,5 mcg	Erwachsene Patienten ab 18 Jahren mit COPD mit einem FEV <sub>1</sub> <70% des Sollwerts (nach Anwendung eines Bronchodilatators) und wiederholten Exazerbationen in der Vorgeschichte, die trotz einer regelmäßigen Therapie mit Bronchodilatoren auftreten	Keine	0	0
z. B. Bufori Easyhaler 320 mcg/9 mcg	Erwachsene Patienten ab 18 Jahren mit COPD mit einem FEV <sub>1</sub> <70% des Sollwerts (nach Anwendung eines Bronchodilatators) und wiederholten Exazerbationen in der Vorgeschichte, die trotz einer regelmäßigen Therapie mit Bronchodilatoren auftreten	Keine	0	0
<b>Fluticasonpropionat/ Salmeterol</b> z. B. Rolenium 500 mcg/50 mcg	Patienten mit COPD, die eine FEV <sub>1</sub> <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

<b>Fluticasonfuroat/Vilanterol</b> z. B. Relvar 100 mcg/25 mcg	Erwachsene Patienten mit COPD mit einem FEV <sub>1</sub> <70% des Normwerts (nach Anwendung eines Bronchodilatators), die trotz regelmäßiger bronchodilatatorischer Therapie Exazerbationen in der Vorgeschichte aufweisen	Keine	0	0
<b>Beclometason/Formoterol</b> z. B. Foster Nexthaler 100 mcg/6 mcg	Patienten mit schwerer COPD (FEV <sub>1</sub> <50% des Normwerts) und wiederholten Exazerbationen in der Vergangenheit, die trotz regelmäßiger Therapie mit langwirksamen Bronchodilatoren erhebliche Symptome aufweisen	Keine	0	0
<b>Fixkombinationen aus ICS und LAMA und LABA</b>				
<b>Beclometason/Formoterol/ Glycopyrronium</b> z. B. Trimbow 100 mcg/6 mcg/10 mcg	Erwachsene Patienten mit moderater bis schwerer COPD, die mit einer Kombination aus einem inhalativen Kortikosteroid und einem langwirksamen Beta-2-Agonisten nicht ausreichend eingestellt sind	Keine	0	0

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-18 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 3-6, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-10) 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 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt für die Zielpopulation in Euro <sup>a</sup>	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen in Euro <sup>a</sup>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
<b>Trelegy Ellipta</b> 100 mcg/62,5 mcg/ 25 mcg	Erwachsene 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	1.009,47	991.419.994,16 [untere Grenze: 576.749.935,72 – obere Grenze 1.515.556.228,97 ]	226.251.027,58 [untere Grenze 162.704.740,70 – obere Grenze 294.637.734,56]
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Inhalative Kortikosteroide</b>				
<b>Beclometason</b> z. B. Beclometason-ratiopharm Dosieraerosol 200 mcg PZN: 1660299	Zur Behandlung von Patienten mit Atemwegserkrankungen , wenn die Anwendung von Glukokortikoiden erforderlich ist	54,24 - 108,47	53.265.969,88 - 106.531.939,75 [untere Grenze: 30.987.013,46 – obere Grenze: 162.852.419,59]	12.155.777,06 - 24.311.554,12 [untere Grenze: 8.741.629,05 – obere Grenze: 31.659.972,13]
<b>Fluticasonpropionat</b> z. B. Flutide forte Dosieraerosol 250 mcg PZN: 07534213	Zur Behandlung von Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung in Kombinationsbehandlung mit langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. langwirksame Beta-2-Sympathomimetika)	284,04 - 568,08	278.958.908,96 - 557.917.817,92 [untere Grenze: 162.281.912,57 – obere Grenze: 852.873.483,67]	63.660.951,14 - 127.321.902,27 [untere Grenze: 45.780.735,93 – obere Grenze: 165.806.260,63]

<b>Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)</b>				
<b>Formoterol</b> z. B. Formoterol-ratiopharm 12 mcg PZN: 06718690	Patienten mit chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung	308,83	303.311.736,26 [untere Grenze: 176.448.957,48 – obere Grenze: 463.664.233,04]	69.218.487,03 [untere Grenze: 49.777.347,33 – obere Grenze: 90.140.488,76]
<b>Indacaterol</b> z. B. Onbrez Breezhaler 150 mcg PZN: 05742516	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung	208,71	204.972.815,25 [untere Grenze: 119.241.147,77 – obere Grenze: 313.336.253,82]	46.776.654,04 [untere Grenze: 33.638.668,73 – obere Grenze: 60.915.380,25]
z. B. Onbrez Breezhaler 300 mcg PZN: 06424497	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung	313,99	308.373.568,08 [untere Grenze: 179.393.634,00 – obere Grenze: 471.402.114,85]	70.373.642,92 [untere Grenze: 50.608.058,87 – obere Grenze: 91.644.802,44]
<b>Salmeterol</b> z. B. Serevent 25 mcg PZN: 07533076	Patienten mit Verengung der Atemwege durch Krämpfe der Bronchialmuskulatur	446,45	438.461.631,08 [untere Grenze: 255.071.230,19 – obere Grenze: 670.264.126,27]	100.060.917,84 [untere Grenze: 71.957.179,01 – obere Grenze: 130.305.362,44]
<b>Olodaterol</b> z. B. Striverdi Respimat 2,5 mcg PZN: 10177018	Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	308,83	303.311.736,26 [untere Grenze: 176.448.957,48 – obere Grenze: 463.664.233,04]	69.218.487,03 [untere Grenze: 49.777.347,33 – obere Grenze: 90.140.488,76]
<b>Langwirksame Muskarinrezeptor-Antagonisten (LAMA)</b>				
<b>Aclidinium</b> z. B. Eklira Genuair 343 mcg PZN: 02290568	Erwachsene Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	485,00	476.330.564,34 [untere Grenze: 277.101.151,87 – obere Grenze: 728.153.313,53]	108.702.951,61 [untere Grenze: 78.171.956,80 – obere Grenze: 141.559.540,06]
<b>Tiotropium</b> z. B. Braltus Zonda 10 mcg PZN: 11298586	Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	548,23	538.426.002,91 [untere Grenze: 313.224.631,74 – obere Grenze: 823.076.887,05]	122.873.693,44 [untere Grenze: 88.362.614,94 – obere Grenze: 160.013.534,79]
<b>Umeclidinium</b> z. B. Incruse 62,5 mcg PZN: 10389364	Erwachsene Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	447,00	439.009.572,72 [untere Grenze: 255.389.990,46 – obere Grenze: 671.101.749,45]	100.185.963,09 [untere Grenze: 72.047.103,26 – obere Grenze: 130.468.203,91]
<b>Glycopyrronium</b> z. B. Seebri Breezhaler 50 mcg PZN: 09632894	Erwachsene Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	645,32	633.779.742,44 [untere Grenze: 368.695.838,16 – obere Grenze: 968.841.502,20]	144.634.280,96 [untere Grenze: 104.011.386,96 – obere Grenze: 188.351.484,36]
<b>Fixkombinationen aus LAMA und LABA</b>				

<b>Indacaterol/ Glycopyrronium</b> z. B. Ultibro Breezhaler 110 mcg/50 mcg PZN: 04857714	Erwachsene Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	849,56	834.365.136,04 [untere Grenze: 485.384.641,64 – obere Grenze: 1.275.470.826,30 ]	190.409.685,62 [untere Grenze: 136.930.023,51 – obere Grenze: 247.962.977,27]
<b>Umeclidinium/ Vilanterol</b> z. B. Anoro 62,5 mcg/25 mcg PZN: 10045156	Erwachsene Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	589,35	578.813.927,67 [untere Grenze: 336.719.954,76 – obere Grenze: 884.816.786,70]	132.090.583,89 [untere Grenze: 94.990.791,56 – obere Grenze: 172.016.325,46]
<b>Acclidinium/Formotero l</b> z. B. Brimica Genuair 343 mcg/12 mcg PZN: 10744724	Erwachsene Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	778,46	765.542.619,16 [untere Grenze: 444.766.001,35 – obere Grenze: 1.168.735.082,63 ]	174.475.554,49 [untere Grenze: 125.471.252,68 – obere Grenze: 227.212.590,64]
<b>Tiotropium/Olodatero l</b> z. B. Spiolto Respimat 2,5 mcg/2,5 mcg PZN: 11024452	Erwachsene Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung	778,46	764.542.619,16 [untere Grenze: 444.766.001,35 – obere Grenze: 1.168.735.082,63 ]	174.475.554,49 [untere Grenze: 125.471.252,68 – obere Grenze: 227.212.590,64]
<b>Fixkombinationen aus ICS und LABA</b>				
<b>Budesonid/Formoterol</b> z. B. Bufori Easyhaler 160 mcg/4,5 mcg PZN: 12484227	Erwachsene Patienten ab 18 Jahren mit COPD mit einem FEV <sub>1</sub> <70% des Sollwerts (nach Anwendung eines Bronchodilatators) und wiederholten Exazerbationen in der Vorgeschichte, die trotz einer regelmäßigen Therapie mit Bronchodilatoren auftreten	601,98	591.212.590,79 [untere Grenze: 343.932.768,90 – obere Grenze: 903.770.278,89]	134.920.071,18 [untere Grenze: 97.025.571,25 – obere Grenze: 175.701.054,47]
z. B. Bufori Easyhaler 320 mcg/9 mcg PZN: 12484279	Erwachsene Patienten ab 18 Jahren mit COPD mit einem FEV <sub>1</sub> <70% des Sollwerts (nach Anwendung eines Bronchodilatators) und wiederholten Exazerbationen in der Vorgeschichte, die trotz einer regelmäßigen Therapie mit Bronchodilatoren auftreten	550,29	540.447.552,87 [untere Grenze: 314.400.650,80 – obere Grenze: 826.167.174,36]	123.335.029,46 [untere Grenze: 88.694.377,22 – obere Grenze: 160.614.314,38]

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

<b>Fluticasonpropionat/ Salmeterol</b> z. B. Rolenium 500 mcg/50 mcg PZN: 09780057	Patienten mit COPD, die eine FEV <sub>1</sub> <60% des vorhergesagten Normwerts (vor Anwendung eines Bronchodilatators) und wiederholt Exazerbationen aufweisen und trotz kontinuierlicher Therapie mit Bronchodilatoren an signifikanten Symptomen leiden	495,28	486.418.000,22 [untere Grenze: 282.969.429,72 – obere Grenze: 743.573.696,78]	111.004.995,89 [untere Grenze: 79.827.434,45 – obere Grenze: 144.557.400,98]
<b>Fluticasonfuroat/ Vilanterol</b> z. B. Relvar 100 mcg/25 mcg PZN: 02359981	Erwachsene Patienten mit COPD mit einem FEV <sub>1</sub> <70% des Normwerts (nach Anwendung eines Bronchodilatators), die trotz regelmäßiger bronchodilatatorischer Therapie Exazerbationen in der Vorgeschichte aufweisen	418,61	411.128.362,33 [untere Grenze: 239.170.339,46 – obere Grenze: 628.480.516,95]	93.823.218,20 [untere Grenze: 67.471.438,93 – obere Grenze: 122.182.253,74]
<b>Beclometason/ Formoterol</b> z. B. Foster Nexthaler 100 mcg/6 mcg PZN: 09469106	Patienten mit schwerer COPD (FEV <sub>1</sub> <50% des Normwerts) und wiederholten Exazerbationen in der Vergangenheit, die trotz regelmäßiger Therapie mit langwirksamen Bronchodilatoren erhebliche Symptome aufweisen	916,86	900.463.824,12 [untere Grenze: 523.836.977,01 – obere Grenze: 1.376.514.056,26 ]	205.494.005,27 [untere Grenze: 147.777.666,25 – obere Grenze: 267.606.688,14]
<b>Fixkombinationen aus ICS und LAMA und LABA</b>				
<b>Beclometason/ Formoterol/ Glycopyrronium</b> z. B. Trimbow 100 mcg/6 mcg/10 mcg PZN: 12777395	Erwachsene Patienten mit moderater bis schwerer COPD, die mit einer Kombination aus einem inhalativen Kortikosteroid und einem langwirksamen Beta-2-Agonisten nicht ausreichend eingestellt sind	1.022,73	1.004.440.121,11 [untere Grenze: 584.324.281,03 – obere Grenze: 1.535.459.735,68 ]	229.222.338,54 [untere Grenze: 164.841.510,57 – obere Grenze: 298.507.154,92]
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-6 , sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-10 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 (<sup>2</sup>GSK, 2018). 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 und 6% in der IMPACT-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 (<sup>26</sup>Collison, et al., 2017) und mit weniger Fehlern bei der Anwendung assoziiert war (<sup>27</sup>Van 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 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 (LAUER-Taxe), dem ATC-Index mit DDD-Angaben von dem Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO), den Fachinformationen, der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, 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. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2018-B-025. 2018. 01.06.2018.

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

3. Ratiopharm. Fachinformation Beclometason-ratiopharm® Dosieraerosol 2017. 23.01.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/001546>.

4. ratiopharm. Fachinformation Formoterol-ratiopharm® 12 Mikrogramm Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation 2014. 24.01.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/008720>.

5. Novartis. Fachinformation Onbrez® Breezhaler® 2017. 30.11.2017. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/012138>.

6. GSK, GlaxoSmithKline. Fachinformation Serevent Dosier-Aerosol Serevent Diskus 2018. 01.10.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/004526>.
7. BI, Boehringer Ingelheim. Fachinformation Striverdi® Respimat® 2016. 30.11.2017. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020033>.
8. AZ, Astra Zeneca. Fachinformation Eklira® Genuair® 322 Mikrogramm Pulver zur Inhalation 2018. 28.09.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014061>.
9. Teva. Fachinformation Braltus® 10 Mikrogramm Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation 2018. 28.09.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021187>.
10. GSK, GlaxoSmithKline. Fachinformation Incruse 2017. 01.10.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020176>.
11. Novartis. Fachinformation Seebri® Breezhaler® 44 Mikrogramm 2018. 01.10.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014249>.
12. Novartis. Fachinformation Ultibro® Breezhaler® 2018. 01.10.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014934>.
13. GSK, GlaxoSmithKline. Fachinformation Anoro 2017. 24.01.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020152>.
14. BI, Boehringer Ingelheim. Fachinformation Spiolto® Respimat® 2017 24.01.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020738>.
15. B-C M, Berlin-Chemie Menarini. Fachinformation Brimica® Genuair® 340 Mikrogramm/12 Mikrogramm Pulver zur Inhalation 2018. 24.01.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020562>.
16. Orion, Orion Pharma. Fachinformation Bufori Easyhaler 160 Mikrogramm/4,5 Mikrogramm pro Inhalation Pulver zur Inhalation 2017. 28.09.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021441>.
17. Orion, Orion Pharma. Fachinformation Bufori Easyhaler 320 Mikrogramm/9 Mikrogramm pro Inhalation Pulver zur Inhalation 2017. 28.09.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021442>.

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

19. Elpen. Fachinformation Rolenium® 2018. 01.10.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014148>.

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

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 Flutide 125 µg/Flutide forte 250 µg Dosier-Aerosol 2018. 28.09.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/001244>.

23. 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](http://www.wido.de/arz_atcddd-klassifi.html).

24. Lauer, Lauer Fischer GmbH. Auszug LauerTaxe Atemwegsprodukte mit Indikation COPD 2018. 01.10.2018. Available from: <https://www.cgm.com/lauer-fischer/index.de.jsp>.

25. 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](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/apotheken/AM_2013-06-20_Vereinbarung_Apothekenabschlag_130.pdf).

26. 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.

27. 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) (<sup>1</sup>GSK, 2018;<sup>2</sup>EMA, 2018).

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 (<sup>1</sup>GSK, 2018).

#### **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 Beta<sub>2</sub>-Agonisten oder mit einer Kombination aus einem langwirksamen Beta<sub>2</sub>-Agonisten und einem langwirksamen Muscarinrezeptor-Antagonisten nicht ausreichend eingestellt sind (zu den Wirkungen hinsichtlich Symptomkontrolle und Vermeidung von Exazerbationen 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 (<sup>1</sup>GSK, 2018))

### „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 bereit 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, obwohl 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 (<sup>1</sup>GSK, 2018))

*„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 (<sup>1</sup>GSK, 2018))

#### „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 beta<sub>2</sub>-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

*Beta<sub>2</sub>-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

*Beta<sub>2</sub>-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 (<sup>1</sup>GSK, 2018))

*„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

*Beta<sub>2</sub>-Blocker können die Wirkung von beta<sub>2</sub>-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 cobicistathaltiger 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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> von Vilanterol um 65 % bzw. 22 %. Die Zunahme der Vilanterol-Exposition war nicht mit einer Zunahme der durch den Beta<sub>2</sub>-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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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 beta<sub>2</sub>-adrenerge Agonisten

*Die gleichzeitige Anwendung von Trelegy Ellipta mit anderen langwirksamen muscarinergen Antagonisten oder langwirksamen beta<sub>2</sub>-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 beta<sub>2</sub>-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 (<sup>1</sup>GSK, 2018))

### „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 beta<sub>2</sub>-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 (<sup>1</sup>GSK, 2018))

*„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 (<sup>1</sup>GSK, 2018))

#### 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 drei klinischen Studien der Phase III.*

*Die erste Studie, die mit einem aktiven Vergleichspräparat durchgeführt wurde, umfasste Sicherheitsdaten von 911 COPD-Patienten, die 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 einmal täglich für bis zu 52 Wochen (Studie CTT116853, FULFIL).*

*Die zweite Studie umfasste Sicherheitsdaten von 527 COPD-Patienten, die Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol (92/55/22 Mikrogramm) erhielten, sowie 528 COPD-Patienten, die Fluticasonfuroat/Vilanterol (92/22 Mikrogramm) + Umeclidinium (55 Mikrogramm) erhielten, jeweils einmal täglich für bis zu 24 Wochen (Studie 200812).*

*Die dritte Studie, die mit zwei aktiven Vergleichspräparaten durchgeführt wurde, umfasste Sicherheitsdaten von 4.151 COPD-Patienten, die Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol (92/55/22 Mikrogramm) einmal täglich für bis zu 52 Wochen erhielten (Studie CTT116855, IMPACT).*

*In den Fällen, in denen sich die Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen zwischen den Studien unterschieden, wird in der folgenden Tabelle die größere Häufigkeit angegeben.*

Die während dieser klinischen Studien 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 3-19: Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

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

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### Pneumonie

Bei insgesamt 1.810 Patienten mit fortgeschrittener COPD (mittleres postbronchodilatatorisches FEV<sub>1</sub> beim Screening 45 % vom Sollwert, Standardabweichung [SD] 13 %), von denen 65 % in dem Jahr vor Studieneintritt eine moderate/schwere COPD Exazerbation hatten (Studie CTT116853), 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. “*

*In einer 52-wöchigen Studie mit insgesamt 10.355 COPD-Patienten mit einer Vorgeschichte von moderaten oder schweren Exazerbation innerhalb der letzten 12 Monate (mittleres postbronchodilatatorisches FEV<sub>1</sub> beim Screening 46 % vom Sollwert, SD 15 %) (Studie CTT116855) betrug die Inzidenz von Pneumonien 8 % (317 Patienten) für Trelegy Ellipta (n = 4.151), 7 % (292 Patienten) für Fluticasonfuroat/Vilanterol (n = 4.134) und 5 % (97 Patienten) für Umeclidinium/Vilanterol (n = 2.070). Pneumonien mit tödlichem Ausgang traten bei 12 von 4.151 (3,5 pro 1.000 Patientenjahre) der mit Trelegy Ellipta behandelten Patienten auf, sowie bei 5 von 4.134 (1,7 pro 1.000 Patientenjahre) der mit Fluticasonfuroat/Vilanterol behandelten Patienten und bei 5 von 2.070 (2,9 pro 1.000 Patientenjahre) der mit Umeclidinium/Vilanterol behandelten Patienten.*

#### **Überdosierung** (siehe Abschnitt 4.9 der Trelegy Ellipta Fachinformation (<sup>1</sup>GSK, 2018))

*„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 (<sup>1</sup>GSK, 2018))

*„Nicht über 30°C lagern.*

*Bei Aufbewahrung im Kühlschrank 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 (<sup>1</sup>GSK, 2018))

*„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 wegzuworfen. 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 (<sup>3</sup>EMA, 2018)).

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 (<sup>3</sup>EMA, 2018)).

*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 (<sup>4</sup>EU, 2018).

In der folgenden Tabelle 3-20 werden die einzelnen Sicherheitsbedenken aufgeführt und angegeben, wie sie in der Fachinformation (bzw. der EU SmPC) für Trelegy Ellipta umgesetzt sind (<sup>1</sup>GSK, 2018).

Tabelle 3-20: Zusammenfassung - Maßnahmen zur Risikominimierung

(Bei der Tabelle handelt es sich um die deutsche Übersetzung der Tabelle „V.3 *Summary of risk minimisation measures*“ des Moduls 1.8.2 *European Union Risk Management Plan*).

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Pneumonie	<p><b>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</b></p> <p>Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.8 der Fachinformation (sowie Abschnitt 4 der Gebrauchsinformation).</p> <p><b>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen:</b> Keine</p>	<p><b>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinaus:</b></p> <p>Gezielte Nachverfolgung mittels Fragebogen</p> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</b> Keine</p>
Schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse	<p><b>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</b></p>	<p><b>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über Meldung von</b></p>

	<p>Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.8 der Fachinformation (sowie Abschnitt 4 der Gebrauchsinformation).</p> <p><b>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen:</b> Keine</p>	<p><b>Nebenwirkungen und Signaldetektion hinaus:</b> Keine</p> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten</b> Keine</p>
<p>Reduzierte Knochenmineraldichte und damit assoziierte Frakturen</p>	<p><b>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</b></p> <p>Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.8 der Fachinformation (sowie Abschnitt 4 der Gebrauchsinformation).</p> <p><b>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen:</b> Keine</p>	<p><b>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinaus:</b> Keine</p> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten</b> Keine</p>
<p>Sicherheit während der Schwangerschaft und Stillzeit</p>	<p><b>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</b></p> <p>Abschnitt 4.6, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit</p> <p><b>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen:</b> Keine</p>	<p><b>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinaus:</b> Keine</p> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</b> Keine</p>
<p>Sicherheit bei schwerer Einschränkung der Leberfunktion</p>	<p><b>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</b></p> <p>Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung: Einschränkung der Leberfunktion</p> <p>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: Patienten mit Einschränkung der Leberfunktion</p> <p>Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften: Einschränkung der Leberfunktion</p> <p><b>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen:</b> Keine</p>	<p><b>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinaus:</b> Keine</p> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</b> Keine</p>

*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 (<sup>3</sup>EMA, 2018).

*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 (<sup>1</sup>GSK, 2018;<sup>3</sup>EMA, 2018). Darüber hinaus wurde der finale EU-RMP (Versionsnummer: 2.0) bei der Informationsbeschaffung verwendet (<sup>4</sup>EU, 2018).

### 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. 2018. 12.11.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021883>.
2. EMA, European Medicines Agency. Gebrauchsinformation Trelegy (Packungsbeilage). 2018 .11.10.2018.
3. EMA, European Medicines Agency. Trelegy Ellipta EPAR - Product Information. 2018. 02.10.2018.
4. EU, European Union. Module 1.8.2 - European Union Risk Management Plan (EU-RMP) for Trelegy (Fluticasonfuroate/Umeclidinium/Vilanterol). 2018. 13.02.2018.