

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Indacaterolacetat / Glycopyrroniumbromid /
Mometasonfuroat (Enerzair[®] Breezhaler[®])*

Novartis Pharma GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 05.08.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	14
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	14
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	15
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	15
2.4 Referenzliste für Modul 2	16

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel Enerzair [®] Breezhaler [®]	6
Tabelle 2-3: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für die Dublette Zimbus [®] Breezhaler [®] des zu bewertenden Arzneimittels.....	7
Tabelle 2-4: Vergleich der MF-Dosen der verschiedenen Kombinationen und Inhalatoren	9
Tabelle 2-5: Bekannte Wirkungen und synergistische Interaktionen der Signalwege von ICS, LABA und LAMA in der Asthmatherapie	13
Tabelle 2-6: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	14
Tabelle 2-7: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	15

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (<i>chronic obstructive pulmonary disease</i>)
EMA	Europäische Arzneimittelagentur
FEV1	Expiratorische Einsekundenkapazität (<i>forced expiratory volume in 1 second</i>)
GLY	Glycopyrroniumbromid
ICS	Inhalative Kortikosteroide (<i>inhaled corticosteroids</i>)
IL	Interleukin
IND	Indacaterolacetat
IND/GLY/MF	Kombination aus Indacaterolacetat, Glycopyrroniumbromid und Mometasonfuroat (Handelsname: Enerzair [®] Breezhaler [®])
IND/MF	Kombination aus Indacaterolacetat und Mometasonfuroat (Handelsname: Ateectura [®] Breezhaler [®])
LABA	Langwirksame Beta-2-Agonisten (<i>long-acting beta-2 agonists</i>)
LAMA	Langwirksame Muskarinrezeptorantagonisten (<i>long-acting muscarinic antagonists</i>)
MF	Mometasonfuroat
PZN	Pharmazentralnummer

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

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

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Indacaterolacetat / Glycopyrroniumbromid / Mometasonfuroat
Handelsname:	Enerzair[®] Breezhaler[®]
ATC-Code:	R03AL12

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße ²
Enerzair® Breezhaler®: Indacaterolacetat 150 µg / Glycopyrroniumbromid 50 µg / Mometasonfuroat 160 µg, entsprechen einer über das Mundstück abgegebenen Dosis von 114 µg/ 46 µg/ 136 µg			
16385031	EU/1/20/1438/001	Indacaterolacetat 114 µg / Glycopyrroniumbromid 46 µg / Mometasonfuroat 136 µg	10 Hartkapseln
16385060	EU/1/20/1438/002	Indacaterolacetat 114 µg / Glycopyrroniumbromid 46 µg / Mometasonfuroat 136 µg	30 Hartkapseln
16385083	EU/1/20/1438/003	Indacaterolacetat 114 µg / Glycopyrroniumbromid 46 µg / Mometasonfuroat 136 µg	30 Hartkapseln + Sensor ¹
16385077	EU/1/20/1438/004	Indacaterolacetat 114 µg / Glycopyrroniumbromid 46 µg / Mometasonfuroat 136 µg	90 Hartkapseln
na ³	EU/1/20/1438/005	Indacaterolacetat 114 µg / Glycopyrroniumbromid 46 µg / Mometasonfuroat 136 µg	150 Hartkapseln (Mehrfachpackung, 15 × 10 Hartkapseln)
16385048	EU/1/20/1438/001	Indacaterolacetat 114 µg / Glycopyrroniumbromid 46 µg / Mometasonfuroat 136 µg	10 Hartkapseln (Klinikpackung)
¹) Über den auf den Inhalator aufsetzbaren digitalen Sensor und eine „App“ hat der Patient die Möglichkeit, die Inhalation zu verfolgen. Der Sensor bestätigt, dass der Enerzair Breezhaler-Inhalator verwendet wurde, indem er die Tastenbetätigung sowie das schwirrende Geräusch der sich drehenden Kapsel während der Inhalation erfasst [1]. ²) Jede Einzelpackung enthält zusätzlich einen Inhalator. ³) na: nicht anwendbar. Ein Inverkehrbringen ist nicht geplant, eine PZN ist daher nicht beantragt. PZN: Pharmazentralnummer			

Für die Dreierkombination IND/GLY/MF wurde von der Europäischen Kommission zusätzlich eine Zulassung für eine Dublette namens Zimbus® Breezhaler® erteilt (siehe Tabelle 2-3) [2]. Es ist nicht geplant, diese in Deutschland in den Verkehr zu bringen.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-3: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für die Dublette Zimbus® Breezhaler® des zu bewertenden Arzneimittels

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße ²
Zimbus® Breezhaler®: Indacaterolacetat 150 µg / Glycopyrroniumbromid 50 µg / Mometasonfuroat 160 µg, entsprechen einer über das Mundstück abgegebenen Dosis von 114 µg/ 46 µg/ 136 µg			
na ³	EU/1/20/1440/001	Indacaterolacetat 114 µg / Glycopyrroniumbromid 46 µg / Mometasonfuroat 136 µg	10 Hartkapseln
na ³	EU/1/20/1440/002	Indacaterolacetat 114 µg / Glycopyrroniumbromid 46 µg / Mometasonfuroat 136 µg	30 Hartkapseln
na ³	EU/1/20/1440/003	Indacaterolacetat 114 µg / Glycopyrroniumbromid 46 µg / Mometasonfuroat 136 µg	30 Hartkapseln + Sensor ¹
na ³	EU/1/20/1440/004	Indacaterolacetat 114 µg / Glycopyrroniumbromid 46 µg / Mometasonfuroat 136 µg	90 Hartkapseln
na ³	EU/1/20/1440/005	Indacaterolacetat 114 µg / Glycopyrroniumbromid 46 µg / Mometasonfuroat 136 µg	150 Hartkapseln (Mehrfachpackung, 15 × 10 Hartkapseln)
na ³	EU/1/20/1440/001	Indacaterolacetat 114 µg / Glycopyrroniumbromid 46 µg / Mometasonfuroat 136 µg	10 Hartkapseln (Klinikpackung)
¹) Über den auf den Inhalator aufsetzbaren digitalen Sensor und eine „App“ hat der Patient die Möglichkeit, die Inhalation zu verfolgen. Der Sensor bestätigt, dass der Zimbus® Breezhaler®-Inhalator verwendet wurde, indem er die Tastenbetätigung sowie das schwirrende Geräusch der sich drehenden Kapsel während der Inhalation erfasst [2]. ²) Alle Packungen enthalten zusätzlich einen Inhalator. ³) na: nicht anwendbar. Ein Inverkehrbringen ist nicht geplant, eine PZN ist daher nicht beantragt. PZN: Pharmazentralnummer			

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

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

Bei der Wirkstoffkombination aus Indacaterolacetat (IND), Glycopyrroniumbromid (GLY) und Mometasonfuroat (MF) handelt es sich um eine Kombination aus einem langwirksamen Beta-2-Agonisten (LABA, *long-acting beta-2 agonist*: IND), einem langwirksamen Muskarinrezeptorantagonisten (LAMA, *long-acting muscarinic antagonist*: GLY) und einem Kortikosteroid (ICS, *inhaled corticosteroid*: MF) in inhalativer Darreichungsform. Die Dreierkombination IND/GLY/MF bewirkt eine zielgerichtete Entzündungshemmung (hauptsächlich aufgrund von MF) und eine duale Bronchodilatation (IND und GLY). Durch die inhalative Darreichungsform werden sowohl hohe topische Wirkstoffkonzentration erreicht als auch

systemische Effekte vermieden [3-5]. IND/GLY/MF wird als Fixkombination in dem Breezhaler[®]-Inhalator einmal täglich angewendet und unter dem Handelsnamen Enerzair[®] Breezhaler[®] eingeführt (eine Produkteinführung der Dublette Zimbus[®] Breezhaler[®] in Deutschland ist derzeit nicht geplant) [1]. Im Rahmen der Zulassung und Markteinführung von IND/GLY/MF erfolgte in Einklang mit der Empfehlung der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) (*Scientific Advice*, 2014) zudem die Zulassung der Zweierkombination IND/MF [6].

Mometasonfuroat

Die Erkrankung Asthma ist durch eine chronische Entzündung der Atemwege charakterisiert, [7, 8] (siehe auch Modul 3A dieses Dossiers). Hierbei spielen pathologische Überreaktionen zahlreicher Zelltypen des Immunsystems, z. B. eosinophiler Granulozyten und T-Zellen, sowie die Überproduktion ihrer Mediatoren, z. B. verschiedener Interleukine (IL) und Wachstumsfaktoren, eine zentrale Rolle [7, 8]. Der Wirkstoff MF, ein synthetisches Kortikosteroid, greift an dieser Stelle zielgerichtet an. Kortikosteroide sind effektive antiinflammatorische Botenstoffe, denn sie regulieren zahlreiche Signalwege des entzündlichen Prozesses [9-11]. Sie dringen in die Immunzellen ein und inhibieren dort durch Bindung an den Glukokortikoid-Rezeptor u.a. die Produktion proinflammatorischer Signalstoffe [9, 11, 12]. Über diese antiinflammatorischen zellulären Effekte bewirken ICS symptomatische Verbesserungen für Patienten mit Asthma, insbesondere auch der Asthmaanfälle, und stellen die grundlegende Komponente einer leitliniengemäßen Dauertherapie dar [3, 4, 12].

MF besitzt eine langanhaltende Wirkung, die eine einmal tägliche Anwendung ermöglicht [1, 6]. Die langfristige pulmonale Verweildauer wird durch die hohe Lipophilizität von MF begünstigt [13]. Für MF konnte in einem Mausmodell für Asthma gezeigt werden, dass es sowohl die Anzahl von eosinophilen Granulozyten und verschiedener Untergruppen proinflammatorischer T-Zellen reduziert, als auch die Produktion mehrerer proinflammatorischer Mediatoren (IL-4, IL-5 und Interferon- γ) inhibiert [14]. Im Vergleich mit anderen für Asthma zugelassenen ICS besitzt MF *in vitro* eine höhere Affinität zum humanen Glukokortikoid-Rezeptor [15]; so beträgt die Affinität von MF etwa das 5-fache derjenigen von Budesonid und das 1,5-fache gegenüber Fluticason [12]. Für andere ICS wie Fluticason ist weiterhin bekannt, dass diese mit systemischen Nebenwirkungen wie beispielsweise hormonellen Störungen der körpereigenen „Stressantwort“ einhergehen können [16, 17]. MF besitzt eine niedrige orale Bioverfügbarkeit – eine Eigenschaft, die solche unerwünschten systemischen Effekte potentiell minimiert [9]. In einer Meta-Analyse zeigte MF eine gegenüber anderen ICS überlegene Wirksamkeit hinsichtlich der Verbesserung der Lungenfunktion – gemessen u. a. über die expiratorische Einsekundenkapazität (FEV₁, *forced expiratory volume in 1 second*) – und der Reduktion von Bedarfsmedikation [18]. In der gleichen Analyse zeigten sich allerdings keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Sicherheit und Verträglichkeit der untersuchten ICS [18].

MF ist unter dem Handelsnamen ASMANEX[®] Twisthaler[®] als Monotherapie bereits in der Indikation Asthma zugelassen [19]. Laut Empfehlungen der Leitlinien und der Fachinformation entsprechen bei Applikation über den Twisthaler[®]-Inhalator tägliche Dosen von 400 μ g und 800 μ g einer mittleren bzw. hohen Dosis ICS [3, 4, 19]. Die wirkäquivalenten Dosen von MF

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

in der Kombination IND/GLY/MF bei Anwendung über den Breezhaler[®]-Inhalator wurden im Rahmen der klinischen Entwicklung der Dreierkombination schrittweise bestimmt (siehe Tabelle 2-4). In einer pharmakokinetischen Studie wurde zunächst für MF als Monosubstanz ermittelt, dass niedrigere nominale Dosen aus dem Breezhaler[®]-Inhalator als aus dem Twisthaler[®]-Inhalator benötigt werden, um eine äquivalente Verfügbarkeit des Wirkstoffs in der Lunge zu erreichen; so entspricht eine Dosis von < 200 µg aus dem Breezhaler[®] einer Dosis von 400 µg aus dem Twisthaler[®]-Inhalator [20]. Eine klinische Studie mit Asthmapatienten untermauerte diese pharmakokinetischen Daten; so besitzen 80 µg bzw. 320 µg MF aus dem Breezhaler[®]-Inhalator eine mit 200 µg bzw. 800 µg MF aus dem Twisthaler[®]-Inhalator vergleichbare klinische Wirksamkeit (gemessen über die FEV1) [21, 22] (siehe Tabelle 2-4). Im nächsten Schritt wurden mögliche pharmakokinetischen Interaktionen in der Zweierkombination aus MF mit IND (IND/MF) gegenüber der Monosubstanz MF bestimmt [23]. Eine zu diesem Zweck durchgeführte Studie zeigte, dass es bei der Kombination IND/MF nicht zu relevanten pharmakokinetischen Interaktionen kommt und sich die Exposition mit MF je nach Verabreichung als Monosubstanz oder in Zweierkombination nicht relevant unterscheidet [23] (siehe Tabelle 2-4). Im letzten Schritt zeigte schließlich eine *in-vitro*-Komponenten-Interaktionsstudie zum Vergleich der Dreierkombination IND/GLY/MF gegenüber der Zweierkombination IND/MF, dass bei gleichen nominalen Dosen von MF in IND/GLY/MF höhere Mengen an MF-Feinpartikeln freigesetzt werden als in IND/MF [22]. Dieser Effekt ist durch physikochemische Eigenschaften von Glycopyrronium zu erklären, welche den Zusatz eines weiteren Trennmittels in IND/GLY/MF erforderlich macht, das wiederum gleichzeitig die MF-Feinpartikelmasse erhöht. Um äquivalente Mengen freigesetzter MF-Feinpartikel in den beiden Kombinationen – d. h. vergleichbare Wirkstoffmengen in der Lunge – zu gewährleisten, wurde daher die nominale Dosen von MF in IND/GLY/MF auf 80 bzw. 160 µg (verglichen mit 160 bzw. 320 µg in IND/MF) reduziert [1, 24] (siehe Tabelle 2-4). Die Berücksichtigung von äquivalenten ICS-Dosen wird derzeit auch für die Umsetzung in aktuelle Therapieempfehlungen diskutiert [25].

Tabelle 2-4: Vergleich der MF-Dosen der verschiedenen Kombinationen und Inhalatoren

Level der MF-Dosis	MF – Twisthaler [®]	MF – Breezhaler [®]	IND/MF – Breezhaler [®]	IND/GLY/MF – Breezhaler [®]
Niedrig	200 µg	80 µg	80 µg	-
Mittel	400 µg	160 µg	160 µg	80 µg
Hoch	800 µg	320 µg	320 µg	160 µg
Quelle: [4, 20, 21, 23, 24]				

Die im vorliegenden Dossier betrachtete Wirkstärke ist IND/GLY/MF mit einer nominalen Dosierung von Indacaterolacetat 150 µg / Glycopyrroniumbromid 50 µg / Mometasonfuroat 160 µg.

Zusammengefasst betrachtet wurde im Rahmen der Entwicklung von IND/GLY/MF besonderes Augenmerk auf die gezielte Überprüfung und Anpassung der wirkäquivalenten Mengen von MF in den jeweiligen Arzneimitteln gerichtet. Im Ergebnis ist nun sichergestellt, dass je nach Wirkstoffkombination bzw. Inhalator wirkäquivalente Dosen des Wirkstoffs freigesetzt werden.

Indacaterolacetat

Einhergehend mit der chronischen Entzündung kommt es bei Patienten mit Asthma zu einer pathologischen Verengung der Atemwege [7] (siehe auch Modul 3A dieses Dossiers). Ausgelöst wird dies u. a. durch eine Zunahme der glatten Muskulatur und eine Deregulation verschiedener neuromuskulärer Signalwege [26]; beide Mechanismen führen dazu, dass die Muskeln der Atemwege sowohl zu häufig als auch zu stark kontrahieren [7, 8, 26]. LABA, darunter IND, sind funktionelle Gegenspieler dieser vermehrten Kontraktion. Sie binden an Beta-2-Rezeptoren auf den glatten Muskelzellen und aktivieren diese; hierdurch lösen sie eine intrazelluläre Signalkaskade aus, die zu einer Entspannung der Muskulatur und einer Erweiterung der Atemwege führt [5]. So verbessern LABA die Lungenfunktion von Patienten mit Asthma und stellen im Kombination mit ICS die leitliniengemäßen Therapie für Patienten \geq Stufe 3 dar [3, 4].

IND wirkt in der Lunge lokal als Bronchodilatator, zeigt einen schnellen Wirkungseintritt und besitzt eine lange Wirkdauer von rund 24 h [27-29]. Aus diesem Grund erfolgt die Applikation von IND nur einmal täglich [1, 30, 31]. Damit unterscheidet sich IND von anderen in der Indikation Asthma zugelassenen LABA wie beispielsweise Salmeterol und Formoterol, die kürzere Wirkdauern aufweisen und daher in der Regel zweimal täglich angewendet werden müssen [28, 32, 33]. Weiterhin zeichnet sich IND durch einen schnellen Wirkungseintritt aus; wie in einem *in-vitro*-Modellversuch ermittelt wurde, beträgt die Zeit von Applikation bis Eintritt der Wirkung bei IND etwa 4 min [34]. Diese Zeit ist beispielsweise für Salmeterol mit etwa 15 min deutlich länger, während Formoterol einen ähnlich schnellen Wirkungseintritt wie IND besitzt [34]. Weiterhin haben *in-vitro*-Studien gezeigt, dass IND eine deutlich stärkere agonistische Wirkung auf Beta-2-Rezeptoren als auf Beta-1- und Beta-3-Rezeptoren ausübt (29- bzw. 22-fach stärkere agonistische Wirkung) [27]. Da die bronchienerweiternde Wirkung von LABA allein auf der Aktivierung der Beta-2-Rezeptoren beruht – während Beta-1- und Beta-3-Rezeptoren andere physiologische Funktionen erfüllen, sind unspezifische Effekte von IND durch seine Beta-2-Selektivität minimiert [27]. IND ist in der Form des Indacaterolmaleat in Deutschland bereits in der Indikation chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD, *chronic obstructive pulmonary disease*) als Monosubstanz (Onbrez[®] Breezhaler[®]) und in Kombination mit GLY (Ultibro[®] Breezhaler[®]) zugelassen [30, 31]. Für die Kombination IND/GLY/MF wurde das Acetatsalz verwendet, da es bei vergleichbarer Sicherheit und Wirksamkeit weniger post-inhalativen Husten hervorruft [24].

Glycopyrroniumbromid

Auch das Wirkprinzip von GLY, einem LAMA, beruht unter anderem auf einer Herabsetzung der Kontraktion der glatten Muskulatur der Atemwege [35]. Eine Kontraktion der glatten Muskulatur der Bronchien wird durch den Neurotransmitter Acetylcholin vermittelt, der aus Nervenendigungen freigesetzt wird, über Bindung an den M3-Muskarinrezeptor auf glatten Muskelzellen eine intrazelluläre Signalkaskade anstößt und so die Kontraktion der entsprechenden Muskelzellen auslöst [35]. LAMA binden ebenso an den M3-Muskarinrezeptor, lösen aber keine intrazelluläre Antwort aus, sondern verhindern lediglich eine Bindung von Acetylcholin – auf diese Weise unterbinden sie die Kontraktion der Muskelzelle und erweitern die Atemwege [35].

Zusätzlich zu der neuronalen Freisetzung spielt Acetylcholin bei pathologischen Zuständen, wie Asthma, eine Rolle im Rahmen des sog. „nicht-neuronalen cholinergen Systems“ [5, 36-39]. Zum nicht-neuronalen cholinergen System der Bronchien werden u. a. verschiedene inflammatorische Zelltypen (z. B. T-Zellen, Makrophagen) gezählt; diese können sowohl Acetylcholin freisetzen als auch durch Acetylcholin beispielsweise zur Produktion proinflammatorischer Mediatoren stimuliert werden [5, 38, 39]. Durch Blockade der M3-Muskarinrezeptoren dieser Zelltypen scheinen LAMA auch der chronischen Entzündung des Asthmas entgegenzuwirken [5, 38]. Ebenso wie inflammatorische Zellen werden Epithelzellen dem nicht-neuronalen cholinergen System zugerechnet. Diese werden durch Acetylcholin zur Sekretion von Schleim stimuliert [36]. Eine vermehrte Schleimbildung führt zu einer zusätzlichen Verengung der Atemwege [3] – eine weitere pathologische Reaktion, die von LAMA unterdrückt werden kann [36, 38]. Trotz dieser multimodalen Wirkweise sind LAMA verglichen mit ICS und LABA in der Therapie des Asthmas – möglicherweise durch die begrenzte Datenlage [40] – weniger etabliert. Bislang war lediglich ein Wirkstoff der Klasse, Tiotropium, zur Behandlung des Asthmas zugelassen. Tiotropium wird zwar für Patienten der Behandlungsstufen 4 und 5 als Therapieoption empfohlen, ist in den Leitlinien in Stufe 4 allerdings nicht als bevorzugte Option (deutsche Nationale Versorgungsleitlinie, 2018) [4] bzw. lediglich als „andere Controller-Option“ gelistet (internationale Leitlinie der *Global Initiative for Asthma*, GINA, 2019) [3].

GLY besitzt ebenso wie IND und MF eine langanhaltende Wirkdauer, die eine einmal tägliche Anwendung erlaubt [1, 30, 41]. Weiterhin besitzt GLY *in vitro* eine etwa 3- bis 5-fach erhöhte Selektivität für M3- gegenüber M2-Muskarinrezeptoren [42]; GLY antagonisiert also bevorzugt M3-, und weniger die M2-Muskarinrezeptoren [35]. Diese Eigenschaft ist entscheidend für die Wirksamkeit von GLY, da eine Blockade der M2-Muskarinrezeptoren zu einer verstärkten Kontraktion der Muskeln führen würde und somit dem bronchienerweiternden Effekt – d. h. der durch Blockade der M3-Muskarinrezeptoren vermittelten Wirkung – gegenläufig wäre [5, 35]. Diese Selektivität für M3-Muskarinrezeptoren ist für GLY höher als für den einzigen anderen für Asthma zugelassenen LAMA Tiotropium [43]. GLY ist in der Indikation COPD bereits als Monosubstanz (Seebri[®] Breezhaler[®]) und in Kombination mit IND (Ultibro[®] Breezhaler[®]) zugelassen [30, 41].

Vorteile der Dreierkombination (IND/GLY/MF) in der Asthmatherapie

Durch synergistische Interaktionen der drei Wirkstoffklassen wird eine umfassende antiinflammatorische und bronchienerweiternde Wirkung erzielt (siehe Tabelle 2-5). So bewirkt die Kombination aus IND (LABA) und GLY (LAMA) über unterschiedliche Signalwege innerhalb der glatten Muskelzellen eine stärkere Entspannung der Bronchialmuskulatur als die jeweiligen Einzelwirkstoffe [35, 44]. Zudem inhibiert IND die Freisetzung von Acetylcholin aus den Nervenendigungen [44]. Dadurch inhibiert es den molekularen „Gegenspieler“ (Acetylcholin) von GLY und unterstützt folglich indirekt die Wirkung von GLY [44]. Weitere Interaktionen bestehen zwischen den Wirkmechanismen von MF (ICS) und IND (LABA) [10]. So erhöht MF – neben seiner antiinflammatorischen Wirkung – die Anzahl der vorhandenen Beta-2-Rezeptoren auf den glatten Muskelzellen der Atemwege [10, 11]; damit wird die bronchienerweiternde Wirkung von IND unterstützt. Umgekehrt erhöht IND die Anzahl der Glukokortikoid-Rezeptoren für MF in inflammatorischen Zellen [10, 11]. Damit erhöht IND die Ansprechbarkeit des Glukokortikoid-Rezeptors auf MF und bewirkt dadurch eine verstärkte antiinflammatorische Wirkung von MF [10, 11]. Die Interaktionen der verschiedenen Signalwege und deren Einfluss auf eine antiinflammatorische bzw. bronchienerweiternde Wirkung ist in Tabelle 2-5 zusammenfassend dargestellt.

In der Wissenschaft wird derzeit davon ausgegangen, dass sowohl die chronische Entzündung als auch eine vermehrte reversible Konstriktion der Muskeln ursächlich für pathologische strukturelle Veränderungen der Atemwege von Asthmapatienten ist [8, 38, 45, 46]. Die ausgelösten Veränderungen, zusammenfassend als *Remodeling* bezeichnet, schließen die oben beschriebene Zunahme der glatten Muskulatur der Bronchien ein und verstärken die von Asthmapatienten empfundenen Atemwegsverengungen [8, 45]. Traditionell wurde allerdings in der chronischen Entzündung die Hauptursache des *Remodeling* gesehen [8, 45]; daher wird im Allgemeinen eine antiinflammatorische Wirkung von ICS als ursächliche Therapie des *Remodelings* bei Asthma betrachtet [4, 45]. Neuere Untersuchungen legen nahe, dass auch Therapien, die primär der Bronchodilatation dienen (LABA und LAMA) oder das nicht-neuronale cholinerge System blockieren können (LAMA), ursächlich in die Pathogenese des *Remodelings* bei Asthma eingreifen können [5, 36, 38, 46]. Daher zeigt auch der Aspekt des *Remodelings*, dass eine Dreierkombinationstherapie aus ICS mit LABA und LAMA eine umfassendere ursächliche Behandlung des Asthmas darstellt als eine Monotherapie mit ICS oder eine ICS/LABA-Kombination (siehe Tabelle 2-5).

Bei der Dreierkombination IND/GLY/MF (Enerzair[®] Breezhaler[®]) handelt es sich derzeit um die einzige für die Asthmatherapie zugelassene Kombination aus LABA, LAMA und ICS [1]. Damit ist IND/GLY/MF derzeit die einzige Fixkombination, welche die umfassenden antiinflammatorischen und bronchienerweiternden Effekte der drei Wirkstoffklassen in einem Arzneimittel zur einmal täglichen Anwendung vereint (siehe Tabelle 2-5). Die Wirkstoffe IND, GLY und MF stellen pharmakologisch optimierte, aufeinander abgestimmte (z. B. durch ihre langanhaltende Wirkdauern) Vertreter der jeweiligen Wirkstoffklassen dar (siehe oben, Abschnitte zu den einzelnen Wirkstoffen). Es gibt Hinweise darauf, dass einfache Therapieregime, also beispielsweise die einmal tägliche Anwendung eines einzigen Inhalators, die Therapietreue der Patienten und den erwarteten Therapieerfolg erhöhen [47]. Zudem

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

empfehlen auch die Leitlinien zur Asthmatherapie für eine Therapie mit der Kombination aus ICS und LABA (für Patienten \geq Therapiestufe 3) den Einsatz von Fixkombinationen [3, 4]. Analog ist davon auszugehen, dass die Fixkombination der drei Wirkstoffklassen ebenfalls einer entsprechenden separaten Gabe vorzuziehen ist. Schließlich erweitert die Markteinführung von IND/MF und IND/GLY/MF, die jeweils über den Breezhaler[®]-Inhalator verabreicht werden, die Flexibilität in der Asthmatherapie. Eine Therapieeskalation bzw. -deeskalation durch Hinzunehmen bzw. Absetzen von GLY wird ermöglicht, ohne dass der Patient den Inhalator wechseln muss. Dies ist in der Praxis der Asthmabehandlung entscheidend, da eine korrekte Handhabung des Inhalators den Therapieerfolg maßgeblich mitbestimmt [3, 4].

Zusammengefasst betrachtet wird IND/GLY/MF einen bislang nicht erschlossenen Bereich innerhalb der Therapieoptionen zur Behandlung von Patienten mit Asthma abdecken

Tabelle 2-5: Bekannte Wirkungen und synergistische Interaktionen der Signalwege von ICS, LABA und LAMA in der Asthmatherapie

Wirkstoff (Klasse)	Mechanismus	Quelle
Antiinflammatorische Wirkung¹		
MF (ICS)	Direkt durch Bindung an den Glukokortikoid-Rezeptor in inflammatorischen Zellen.	[9, 10, 12]
GLY (LAMA)	Direkt durch Inhibition von M3-Muskarinrezeptoren des nicht-neuronalen cholinergen Systems.	[5, 36, 38, 39]
IND (LABA)	Indirekt durch Erhöhung der Anzahl der Glukokortikoid-Rezeptoren in inflammatorischen Zellen und eine dadurch verstärkte Ansprechbarkeit der Glukokortikoid-Rezeptoren (<i>via</i> ICS).	[10, 11]
Bronchodilatation¹		
IND (LABA)	Direkt durch Aktivierung von Beta-2-Rezeptoren auf glatten Muskelzellen.	[5]
GLY (LAMA)	Direkt durch Inhibition von M3-Muskarinrezeptoren auf glatten Muskelzellen.	[35]
IND (LABA)	Indirekt durch Inhibition der Freisetzung von Acetylcholin aus Nervenendigungen (<i>via</i> LAMA).	[35]
MF (ICS)	Indirekt durch Erhöhung der Anzahl der Beta-2-Rezeptoren auf glatten Muskelzellen (<i>via</i> LABA).	[10, 11]

¹) Antiinflammatorische Wirkung und Bronchodilatation wirken dem *Remodeling* entgegen [4, 38, 45, 46].

GLY: Glycopyrroniumbromid, ICS: Inhalative Kortikosteroide (*inhaled corticosteroids*), IND: Indacaterolacetat, LABA: langwirksame Beta-2-Agonisten (*long-acting beta-2 agonists*), LAMA: Langwirksame Muskarinrezeptorantagonisten (*long-acting muscarinic antagonists*), MF: Mometasonfuroat

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-6 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-6: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Enerzair Breezhaler ist angezeigt als Erhaltungstherapie für die Behandlung von Asthma bei erwachsenen Patienten, die mit einer Kombination aus einem langwirksamen Beta-2-Agonisten und einer hohen Dosis eines inhalativen Kortikosteroids als Erhaltungstherapie nicht ausreichend kontrolliert sind und bei denen im Vorjahr eine oder mehrere Asthmaexazerbationen aufgetreten sind.	nein	03.07.2020	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-6 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 2-7 wurden der Fachinformation von Enerzair[®] Breezhaler[®] [1] entnommen.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-7 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-7: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	nicht zutreffend

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-7 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

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

ATC-Code, Pharmazentralnummer, Zulassungsnummer und Packungsgröße für IND/GLY/MF wurden der Fachinformation von Enerzair[®] Breezhaler[®] entnommen bzw. über ROTE LISTE[®] (www.rote-liste.de) oder alternativ über pharmazie.com (www.pharmazie.com) recherchiert.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Zur Beschreibung des Wirkmechanismus von IND/GLY/MF wurde die Fachinformation von Enerzair[®] Breezhaler[®] sowie verschiedene Fachartikel herangezogen. Die Identifikation der Fachartikel erfolgte entweder durch Freitextsuche bei MEDLINE (www.pubmed.com), aus Novartis-internen Datenbanken oder aus anderen Fachartikeln (z. B. Reviews). Üblicherweise bei MEDLINE verwendete Suchbegriffe waren der Name der Wirkstoffe, meist in Kombination mit weiteren themenspezifischen Suchbegriffen wie z. B. „mode of action“ oder „mechanism of action“. Die Suche wurde überwiegend von Juli bis August 2019 durchgeführt und im Mai 2020 aktualisiert.

2.4 Referenzliste für Modul 2

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

1. Novartis Pharma GmbH (2020): Enerzair[®] Breezhaler[®]; Fachinformation. Stand: Juli 2020. [Zugriff: 23.07.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
2. Novartis Pharma GmbH (2020): Zimbus[®] Breezhaler[®], Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. [Zugriff: 23.07.2020]. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200703148278/anx_148278_de.pdf.
3. Global Initiative for Asthma (GINA) (2019): Global strategy for asthma management and prevention. [Zugriff: 06.08.2019]. URL: <https://ginasthma.org/gina-reports/>.
4. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2018): Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma - Langfassung, 3. Auflage, Version 1. [Zugriff: 06.08.2019]. URL: <https://www.leitlinien.de/nvl/asthma>.
5. Barnes PJ (2004): Distribution of receptor targets in the lung. Proc Am Thorac Soc; 1(4):345-51.
6. Novartis Pharma GmbH (2020): Ateectura[®] Breezhaler[®]; Fachinformation. Stand: Juni 2020. [Zugriff: 25.06.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
7. Buhl R, Bals R, Baur X, Berdel D, Criece CP, Gappa M, et al. (2017): S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma. AWMF. [Zugriff: 06.08.2019]. URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-009.html>.
8. Holgate ST (2008): Pathogenesis of asthma. Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology; 38(6):872-97.
9. Derendorf H, Nave R, Drollmann A, Cerasoli F, Wurst W (2006): Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids to asthma. Eur Respir J; 28(5):1042-50.
10. Adcock IM, Maneechotesuwan K, Usmani O (2002): Molecular interactions between glucocorticoids and long-acting beta2-agonists. The Journal of allergy and clinical immunology; 110(6 Suppl):S261-8.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

11. Barnes PJ, Adcock IM (2003): How do corticosteroids work in asthma? *Ann Intern Med*; 139(5 Pt 1):359-70.
12. Tan RA, Corren J (2008): Mometasone furoate in the management of asthma: a review. *Therapeutics and clinical risk management*; 4(6):1201-8.
13. Daley-Yates PT (2015): Inhaled corticosteroids: potency, dose equivalence and therapeutic index. *Br J Clin Pharmacol*; 80(3):372-80.
14. Chapman RW, Sehring SJ, Garlisi CG, Falcone A, Kung TT, Stelts D, et al. (1998): Anti-inflammatory activity of inhaled mometasone furoate in allergic mice. *Arzneimittel-Forschung*; 48(4):384-91.
15. Valotis A, Neukam K, Elert O, Högger P (2004): Human receptor kinetics, tissue binding affinity, and stability of mometasone furoate. *J Pharm Sci*; 93(5):1337-50.
16. Dahl R (2006): Systemic side effects of inhaled corticosteroids in patients with asthma. *Respiratory medicine*; 100(8):1307-17.
17. Adams NP, Jones PW (2006): The dose-response characteristics of inhaled corticosteroids when used to treat asthma: an overview of Cochrane systematic reviews. *Respiratory medicine*; 100(8):1297-306.
18. Yang D, Wang J, Bunjhoo H, Xiong W, Xu Y, Zhao J (2012): Comparison of the efficacy and safety of mometasone furoate to other inhaled steroids for asthma: a meta-analysis. *Asian Pacific journal of allergy and immunology*; 31(1):26-35.
19. MSD Sharp & Dohme GmbH (2002): ASMANEX[®] Twisthaler[®]; Fachinformation. Stand: November 2017 [Zugriff: 09.08.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
20. Vaidya S, Khindri S, Robinson J, Smith T, Magnusson B, Kaiser G, et al. (2012): Pharmacokinetics (PK) of single doses of mometasone furoate (MF) delivered via the Breezhaler[®] (BH) and Twisthaler[®] (TH) devices in healthy subjects. *European Respiratory Journal*; 40(Suppl 56):P2145.
21. Kanniss F, Hanf G, Hosoe M, Tanase AM, Vaidya S, Banerjee R, et al. (2014): Mometasone furoate delivered via the Breezhaler[®] and Twisthaler[®] devices in asthma. *European Respiratory Journal*; 44(Suppl 58):915.
22. Buhl R, Tanase A-M, Hosoe M, Cao W, Demin I, Bartels C, et al. (2019): Mometasone furoate delivered via Breezhaler[®] and Twisthaler[®] in patients with asthma. Poster (PA4254) presented at the European Respiratory Society International Congress, September 28–October 2, 2019, Madrid, Spain.
23. Vaidya S, Khindri S, Calder N, Machineni S, Hara H, Majumdar T, et al. (2016): Pharmacokinetics of indacaterol and mometasone furoate delivered alone or in a free or fixed dose combination in healthy subjects. *Pulm Pharmacol Ther*; 37:30-6.
24. Miller D, Jauernig J, Vaidya S, Ethell B, Wagner K, Radhakrishnan R, et al. (2019): Lung function, pharmacokinetics, and tolerability of indacaterol maleate and acetate in asthma patients. Poster (PA2542) presented at the European Respiratory Society International Congress, September 28 – 2 October, 2019, Madrid, Spain.
25. Beasley R, Harper J, Bird G, Maijers I, Weatherall M, Pavord ID (2019): Inhaled corticosteroid therapy in adult asthma. Time for a new therapeutic dose terminology. *American journal of respiratory and critical care medicine*; 199(12):1471-7.
26. An SS, Bai TR, Bates JH, Black JL, Brown RH, Brusasco V, et al. (2007): Airway smooth muscle dynamics: a common pathway of airway obstruction in asthma. *Eur Respir J*; 29(5):834-60.
27. Battram C, Charlton SJ, Cuenoud B, Dowling MR, Fairhurst RA, Farr D, et al. (2006): In vitro and in vivo pharmacological characterization of 5-[(R)-2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one (indacaterol), a novel

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- inhaled beta(2) adrenoceptor agonist with a 24-h duration of action. The Journal of pharmacology and experimental therapeutics; 317(2):762-70.
28. Cazzola M, Calzetta L, Matera MG (2011): beta(2) -adrenoceptor agonists: current and future direction. British journal of pharmacology; 163(1):4-17.
 29. Matera MG, Cazzola M (2007): Ultra-long-acting beta2-adrenoceptor agonists: an emerging therapeutic option for asthma and COPD? Drugs; 67(4):503-15.
 30. Novartis Pharma GmbH (2013): Ultibro[®] Breezhaler[®]; Fachinformation. Stand: Mai 2019 [Zugriff: 13.08.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 31. Novartis Europharm Limited (2009): Onbrez[®] Breezhaler[®]; Fachinformation. Stand: August 2018 [Zugriff: 13.08.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 32. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK) (1995): Serevent Dosier-Aerosol, Serevent Diskus; Fachinformation. Stand: Mai 2018 [Zugriff: 12.08.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 33. Astra Zeneca GmbH (1997): Oxis[®] Turbohaler[®] 12 Mikrogramm Pulver zur Inhalation; Fachinformation. Stand: August 2018 [Zugriff: 03.09.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 34. Slack RJ, Barrett VJ, Morrison VS, Sturton RG, Emmons AJ, Ford AJ, et al. (2013): In vitro pharmacological characterization of vilanterol, a novel long-acting beta2-adrenoceptor agonist with 24-hour duration of action. The Journal of pharmacology and experimental therapeutics; 344(1):218-30.
 35. Lipworth BJ (2013): Emerging role of long acting muscarinic antagonists for asthma. Br J Clin Pharmacol; 77(1):55-62.
 36. Kummer W, Lips KS, Pfeil U (2008): The epithelial cholinergic system of the airways. Histochemistry and cell biology; 130(2):219-34.
 37. Kistemaker LE, Oenema TA, Meurs H, Gosens R (2012): Regulation of airway inflammation and remodeling by muscarinic receptors: perspectives on anticholinergic therapy in asthma and COPD. Life Sci; 91(21-22):1126-33.
 38. Kistemaker LE, Gosens R (2015): Acetylcholine beyond bronchoconstriction: roles in inflammation and remodeling. Trends in pharmacological sciences; 36(3):164-71.
 39. Gwilt CR, Donnelly LE, Rogers DF (2007): The non-neuronal cholinergic system in the airways: an unappreciated regulatory role in pulmonary inflammation? Pharmacol Ther; 115(2):208-22.
 40. Kew KM, Dahri K (2016): Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to combination long-acting beta2-agonists and inhaled corticosteroids (LABA/ICS) versus LABA/ICS for adults with asthma. The Cochrane database of systematic reviews; (1):Cd011721.
 41. Novartis Europharm Limited (2012): Seebri[®] Breezhaler[®] 44 Mikrogramm; Fachinformation. Stand: Juli 2018 [Zugriff: 13.08.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 42. Moulton BC, Fryer AD (2011): Muscarinic receptor antagonists, from folklore to pharmacology; finding drugs that actually work in asthma and COPD. British journal of pharmacology; 163(1):44-52.
 43. Sykes DA, Dowling MR, Leighton-Davies J, Kent TC, Fawcett L, Renard E, et al. (2012): The Influence of receptor kinetics on the onset and duration of action and the therapeutic index of NVA237 and tiotropium. The Journal of pharmacology and experimental therapeutics; 343(2):520-8.
 44. Calzetta L, Matera MG, Cazzola M (2018): Pharmacological mechanisms leading to synergy in fixed-dose dual bronchodilator therapy. Curr Opin Pharmacol; 40:95-103.

45. Beckett PA, Howarth PH (2003): Pharmacotherapy and airway remodelling in asthma? *Thorax*; 58(2):163-74.
46. Grainge CL, Lau LC, Ward JA, Dulay V, Lahiff G, Wilson S, et al. (2011): Effect of bronchoconstriction on airway remodeling in asthma. *N Engl J Med*; 364(21):2006-15.
47. Ingersoll KS, Cohen J (2008): The impact of medication regimen factors on adherence to chronic treatment: a review of literature. *Journal of behavioral medicine*; 31(3):213-24.