

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Indacaterol/Glycopyrronium
(*Ultibro® Breezhaler® / Xoterna® Breezhaler®*)

Novartis Pharma GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 04.11.2013

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	8
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	14
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	14
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	14
2.2.3 Zulassungsstatus international.....	15
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	16
2.4 Referenzliste für Modul 2	18

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Arzneimittel im Anwendungsgebiet (Überblick)	11
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	14
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	15
Tabelle 2-6: Zulassungsstatus international	16

Abbildungsverzeichnis

Seite

No table of figures entries found.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMP	Adenosinmonophosphat
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
Ca	Kalzium
cAMP	Zyklisches Adenosinmonophosphat
COPD	Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung [chronic obstructive pulmonary disease]
DAG	Diacylglycerol
FEV ₁	Exspiratorische Einsekundenkapazität [Forced Expiratory Volume in 1 Second]
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
ICS	Inhalative Kortikosteroide [inhaled corticosteroids]
IP3	Inositoltriphosphat
LABA	Langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum [long-acting beta-2-agonist]
LAMA	Langwirksamer Muskarinrezeptorantagonist [long-acting muscarinic receptor antagonist]
PDE	Phosphodiesterase
PZN	Pharmazentralnummer
QVA / QVA149	Indacaterol und Glycopyrroniumbromid [Ultibro® Breezhaler®]
SABA	Kurzwirksamer Beta-2-Agonist [short-acting beta-2-agonist]
SAMA	Kurzwirksamer Muskarinrezeptorantagonist [short-acting muscarinic receptor antagonist]
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie

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. Darüber hinaus wird der internationale Zulassungsstatus für das zu bewertende Arzneimittel dargestellt.

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.

Innerhalb des Dossiers werden zur Bezeichnung der untersuchten Therapie die Begriffe Ultibro®, Ultibro® Breezhaler®, QVA und QVA149 synonym verwendet.

Ultibro® Breezhaler® ist ein Kombinationspräparat aus Indacaterol 110 µg und Glycopyrronium 50 µg; die abgegebene Dosis, d. h. die Dosis, die aus dem Mundstück des Inhalators abgegeben wird, beträgt 85 µg bzw. 43 µg. Es ist für die 1x tgl. Applikation vorgesehen.

Alle Aussagen/Ergebnisse beziehen sich gleichermaßen auch auf die Dublette Xoterna® Breezhaler®.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Indacaterol/Glycopyrronium
Markenname:	Ultibro® Breezhaler® Xoterna® Breezhaler®
ATC-Code:	R03AL04

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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
Ultibro® Breezhaler®			
Derzeit keine Markteinführung geplant	EU/1/13/862/001	Indacaterol 110 µg / Glycopyrronium 50 µg (inhaliert werden 85 µg Indacaterol und 43 µg Glycopyrronium)	6 Hartkapseln (inkl. 1 Inhalator)
Derzeit keine Markteinführung geplant	EU/1/13/862/002	Indacaterol 110 µg / Glycopyrronium 50 µg (inhaliert werden 85 µg Indacaterol und 43 µg Glycopyrronium)	12 Hartkapseln (inkl. 1 Inhalator)
04857708	EU/1/13/862/003	Indacaterol 110 µg / Glycopyrronium 50 µg (inhaliert werden 85 µg Indacaterol und 43 µg Glycopyrronium)	30 Hartkapseln (inkl. 1 Inhalator)
04857714	EU/1/13/862/004	Indacaterol 110 µg / Glycopyrronium 50 µg (inhaliert werden 85 µg Indacaterol und 43 µg Glycopyrronium)	90 (3x30) Hartkapseln (inkl. 3 Inhalatoren)
Derzeit keine Markteinführung geplant	EU/1/13/862/005	Indacaterol 110 µg / Glycopyrronium 50 µg (inhaliert werden 85 µg Indacaterol und 43 µg Glycopyrronium)	96 (4x24) Hartkapseln (inkl. 4 Inhalatoren)
04857772	EU/1/13/862/006	Indacaterol 110 µg / Glycopyrronium 50 µg (inhaliert werden 85 µg Indacaterol und 43 µg Glycopyrronium)	150 (25x6) Hartkapseln (inkl. 25 Inhalatoren)
Xoterna® Breezhaler®			
Derzeit keine Markteinführung geplant	EU/1/13/863/001	Indacaterol 110 µg / Glycopyrronium 50 µg (inhaliert werden 85 µg Indacaterol und 43 µg Glycopyrronium)	6 Hartkapseln (inkl. 1 Inhalator)
Derzeit keine Markteinführung geplant	EU/1/13/863/002	Indacaterol 110 µg / Glycopyrronium 50 µg (inhaliert werden 85 µg Indacaterol und 43 µg Glycopyrronium)	12 Hartkapseln (inkl. 1 Inhalator)
Derzeit keine Markteinführung geplant	EU/1/13/863/003	Indacaterol 110 µg / Glycopyrronium 50 µg (inhaliert werden 85 µg Indacaterol und 43 µg Glycopyrronium)	30 Hartkapseln (inkl. 1 Inhalator)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

		Glycopyrronium)	
Derzeit keine Markteinführung geplant	EU/1/13/863/004	Indacaterol 110 µg / Glycopyrronium 50 µg (inhaliert werden 85 µg Indacaterol und 43 µg Glycopyrronium)	90 (3x30) Hartkapseln (inkl. 3 Inhalatoren)
Derzeit keine Markteinführung geplant	EU/1/13/863/005	Indacaterol 110 µg / Glycopyrronium 50 µg (inhaliert werden 85 µg Indacaterol und 43 µg Glycopyrronium)	96 (4x24) Hartkapseln (inkl. 4 Inhalatoren)
Derzeit keine Markteinführung geplant	EU/1/13/863/006	Indacaterol 110 µg / Glycopyrronium 50 µg (inhaliert werden 85 µg Indacaterol und 43 µg Glycopyrronium)	150 (25x6) Hartkapseln (inkl. 25 Inhalatoren)

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.

Ultibro Breezhaler

Bei gleichzeitiger Anwendung von Indacaterol und Glycopyrronium im Ultibro Breezhaler kommt es aufgrund der unterschiedlichen Wirkmechanismen, die durch Ansetzen an verschiedenen Rezeptoren und Signalwegen zur Entspannung der glatten Muskulatur führen, zu einer Addition der Wirksamkeit. Aufgrund der unterschiedlichen Dichte von Beta-2-Adrenozeptoren und M3-Rezeptoren in den zentralen bzw. peripheren Atemwegen sollten Beta-2-Sympathomimetika wirksamer zur Entspannung der peripheren Atemwege führen, während ein anticholinerges Bestandteil in den zentralen Atemwegen effektiver sein kann. Daher kann die Kombination eines Beta-2-Sympathomimetikums und eines Muskarinantagonisten für eine optimale Bronchodilatation in allen Regionen der menschlichen Lunge von Vorteil sein (1).

Indacaterol

Indacaterol ist ein langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum zur einmal täglichen Verabreichung. Die pharmakologischen Auswirkungen von Beta-2-Sympathomimetika, einschließlich Indacaterol, lassen sich zumindest teilweise auf die Stimulierung der intrazellulären Adenylatzyklase zurückführen, jenem Enzym, das die Umwandlung von Adenosintriphosphat (ATP) zu zyklischem 3',5'-Adenosinmonophosphat (zyklisches Monophosphat) katalysiert. Erhöhte Konzentrationen von zyklischem AMP bewirken eine Entspannung der glatten Bronchialmuskulatur. In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Indacaterol auf Beta-2-Rezeptoren 24-mal stärker agonistisch wirkt als auf Beta-1-Rezeptoren und 20-mal stärker als auf Beta-3-Rezeptoren.

Inhaliertes Indacaterol wirkt in der Lunge lokal als Bronchodilatator. Indacaterol ist ein partieller Agonist am menschlichen beta-2-adrenergen Rezeptor mit einer Wirkstärke im nanomolaren Bereich. In isolierten menschlichen Bronchien hat Indacaterol eine schnell einsetzende Wirkung und eine lange Wirkdauer (1).

Glycopyrronium

Glycopyrronium ist ein inhalativer, langwirksamer Muskarinrezeptorantagonist (Anticholinergikum) zur einmal täglichen bronchialerweiternden Erhaltungstherapie bei COPD. Die parasympathischen Nervenbahnen sind der wichtigste Signalpfad für die Bronchokonstriktion in den Atemwegen, und der cholinerge Tonus ist die maßgebliche reversible Komponente der Atemwegsobstruktion bei COPD. Die Wirkung von Glycopyrronium beruht darauf, dass die bronchokonstriktive Wirkung von Acetylcholin auf die glatten Muskelzellen der Atemwege blockiert wird, wodurch die Atemwege geweitet werden.

Glycopyrronium ist ein hochaffiner Antagonist des Muskarinrezeptors. In Radioligand-Bindungsstudien wurde nachgewiesen, dass der Wirkstoff eine mehr als 4-fach erhöhte Selektivität für den menschlichen M3-Rezeptor im Vergleich zum menschlichen M2-Rezeptor besitzt. Glycopyrronium hat einen schnellen Wirkungseintritt, der durch die beobachteten kinetischen Parameter der Rezeptor-Assoziation und -Dissoziation sowie den schnellen Wirkungseintritt nach Inhalation in klinischen Studien belegt ist.

Die lange Wirkungsdauer ist zum Teil auf die anhaltend hohen Wirkstoffkonzentrationen in der Lunge zurückzuführen, die sich in der verlängerten terminalen Eliminationshalbwertszeit von Glycopyrronium nach Inhalation mit dem Glycopyrronium-Inhalator im Vergleich zur Halbwertszeit nach intravenöser Anwendung widerspiegelt (1).

Es gibt klinische Evidenz dafür, dass langwirksame Arzneistoffe eine positivere Wirkung auf COPD-Symptome einschließlich der Lebensqualität haben als kurzwirksame (2). Ein zusätzlicher Vorteil langwirksamer Kombinationspräparate besteht darin, dass die Patienten sie nur einmal täglich anwenden müssen. Hierdurch wird die Therapietreue der Patienten – und dadurch auch der Therapieerfolg – maßgeblich verbessert (3).

Einen zusätzlichen Vorteil stellt der kurze Wirkeintritt des Arzneimittels dar: In den Phase-III-Studien setzte die bronchodilatatorische Wirkung innerhalb von 5 Minuten nach Anwendung der ersten Dosis ein und hielt ab der ersten Dosis über das gesamte Dosierungsintervall von 24 Stunden an (1). Der Breezhaler® hat zudem unter allen verfügbaren Inhalationsgeräten den geringsten Atemzugwiderstand, was eine wesentliche Erleichterung in der Anwendung darstellt (siehe hierzu die Ausführungen in Modul 3). Außerdem vereinfacht Ultibro® Breezhaler® das tägliche Therapieregime von Kombinationspräparaten (z. B. Tiotropium + Formoterol) wesentlich: 3 Inhalationen mit 2 Inhalationsgeräte vs. 1 Inhalation mit 1 Gerät.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Die bisher auf dem deutschen Markt erhältlichen Fixkombinationspräparate beschränken sich auf Kombinationen aus LABA/ICS bzw. SAMA/SABA (siehe Tabelle 2-3).

Zum Zeitpunkt der Zulassung von Ultibro® Breezhaler® gab es kein auf dem Markt verfügbares und für die Behandlung der COPD zugelassenes Arzneimittel mit einem dualen Wirkansatz, einer Wirkdauer, die eine nur einmal tägliche Anwendung ermöglicht, und einem Sicherheitsprofil, das mit einem Monopräparat vergleichbar ist.

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

Für die Behandlung der COPD sind aktuell folgende Substanzen in Deutschland zugelassen: Kurz- und langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (SABA/LABA), kurz- und langwirksame Muskarinrezeptorantagonisten (SAMA/LAMA), inhalative Kortikosteroide (ICS), Xanthine und PDE-4-Inhibitoren sowie Kombinationen aus diesen (siehe Tabelle 2-3).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-3: Arzneimittel im Anwendungsgebiet (Überblick)

Anwendung in der COPD	Wirkstoffgruppe	Wirkstoff
Bedarfsmedikation		
	SABA	Salbutamol Fenoterol Terbutalin
	SAMA	Ipratropium
	SAMA/SABA	Ipratropium / Fenoterol
Erhaltungstherapie		
ab FEV₁ < 80 % Soll	LABA	Formoterol Salmeterol Indacaterol Bambuterol Clenbuterol
	LAMA	Tiotropium Aclidinium Glycopyrronium
ab FEV₁ < 50 % Soll	LABA/ICS	Formoterol / Budesonid Salmeterol / Fluticason
ab FEV₁ < 50 % Soll und mehr als 2 Exazerbationen pro Jahr	ICS	Budesonid Fluticason Beclometason
Weitere Arzneimittel im Anwendungsgebiet		
erst nach Einsatz von Muskarin- rezeptorantagonisten und/oder Beta-2- Sympathomimetika	Xanthine	Theophyllin
begleitend zu Therapie mit Bronchodilatator(en)	PDE-4-Inhibitoren	Roflumilast

SABA: Salbutamol, Fenoterol, Terbutalin

SABA sind neben den SAMA das Mittel der ersten Wahl zur Behandlung der COPD der Stufe I (4). SABA bewirken das Erschlaffen der glatten Muskulatur in den Bronchien und Blutgefäßen. Der Wirkeintritt der SABA setzt bereits wenige Minuten nach Verabreichung ein und hält – je nach Wirkstoff – bis zu 6 Stunden an. Auch eine Steigerung der mukoziliären Clearance konnte nachgewiesen werden (5-7).

SAMA: Ipratropium

In der Präklinik zeigte Ipratropium eine Hemmung der vagal vermittelten Reflexe durch Antagonisierung der Wirkung von Acetylcholin, dem vom Nervus Vagus freigesetzten Transmitter. Muskarinrezeptorantagonisten verhindern die Zunahme der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration, die durch Interaktion von Acetylcholin mit dem Muskarinrezeptor auf der glatten Bronchialmuskelzelle verursacht wird. Die Freisetzung von Ca^{2+} wird durch das Second Messenger System vermittelt, das aus IP3 und DAG besteht. Die Bronchodilatation nach Inhalation ist primär lokal, spezifisch an der Lunge und nicht systemischer Natur (8).

LABA: Formoterol, Salmeterol, Indacaterol, Bambuterol, Clenbuterol

Der Wirkmechanismus der LABA entspricht im Wesentlichen dem der SABA. Ein Vorteil der LABA besteht darin, dass die Wirkung der Arzneimittel von mindestens 12 bis über 24 Stunden anhält (9-11). LABA sind bei dauerhafter Therapie gegenüber den SABA zu bevorzugen, da die Therapietreue aufgrund der ein bis zweimal täglichen Anwendung im Unterschied zur 4-mal täglichen Anwendung höher ist (12).

LAMA: Tiotropium, Aclidinium, Glycopyrronium

Der Wirkmechanismus von Tiotropium entspricht im Wesentlichen dem des SAMA Ipratropium, außer dass Tiotropium insbesondere von M3-Rezeptoren sehr langsam dissoziiert und eine signifikant längere Dissoziationshalbwertszeit als Ipratropium aufweist. Die dosisabhängige Wirkung hält in etwa 24 Stunden an (13, 14). Wie Tiotropium wird auch Glycopyrronium einmal täglich angewendet. Die lange Wirkungsdauer von Glycopyrronium ist auf die anhaltend hohe Wirkstoffkonzentration in der Lunge zurückzuführen, die sich in der verlängerten terminalen Eliminationshalbwertszeit von Glycopyrronium nach Inhalation im Vergleich zur Halbwertszeit nach intravenöser Anwendung widerspiegelt (15). Aclidinium zählt ebenfalls zu den LAMA, wird aber zweimal täglich gegeben. Der Wirkmechanismus von Aclidinium beruht auf der Bindung an M3-Rezeptoren der glatten Bronchialmuskulatur, wodurch eine Bronchodilatation bewirkt wird (16, 17).

Kombinationstherapie

Die kombinierte Anwendung von Beta-2-Sympathomimetika und Muskarinrezeptorantagonisten hat einen additiven bronchodilatatorischen Effekt gegenüber den einzelnen Substanzen (18). Außerdem kann durch zusätzliche Gabe einer weiteren Substanz eine Dosiserhöhung und ein dosisabhängiger Anstieg der Nebenwirkungen vermieden werden.

Auch die Kombination eines Bronchodilatators mit einem ICS kann sinnvoll sein, da zwei verschiedene Wirkmechanismen kombiniert werden. In einzelnen klinischen Studien wurde eine symptomatische Besserung und Verringerung der Exazerbationen unter der Kombinationstherapie von Beta-2-Sympathomimetika und ICS gezeigt (12, 19, 20).

ICS: Budesonid, Fluticason, Beclometason

ICS besitzen vor allem eine anti-inflammatorische Wirkung und sind deshalb vorwiegend zur Verminderung von Häufigkeit und Schwere von Exazerbationen zugelassen. Durch die inhalative Anwendung wirken ICS direkt in der Lunge und resultieren in einer Abnahme der Exazerbationen, wobei sie weniger schwere Nebenwirkungen als systemische Kortikosteroide verursachen (21). Letztere werden weder vom GOLD-Strategiepapier noch von der NVL für die Erhaltungstherapie bei COPD empfohlen (4, 12).

Xanthine: Theophyllin

Das breite pharmakologische Wirkungsspektrum der Methylxanthine umfasst neben extrapulmonalen Wirkungen, wie z. B. der Minderung des Dyspnoeempfindens, die Relaxation der glatten Bronchialmuskulatur und der Pulmonalgefäße, Besserung der mukoziliären Clearance, Hemmung der Freisetzung von Mediatoren aus Mastzellen und anderen Entzündungszellen, Abschwächung der provozierten Bronchokonstriktion, Abschwächung der asthmatischen Sofort- und Spätreaktion und Verstärkung der Zwerchfellkontraktion. Die Wirkmechanismen von Theophyllin sind bisher noch nicht vollständig geklärt. Eine Hemmung der Phosphodiesterase mit einem intrazellulären cAMP-Anstieg spielt möglicherweise nur bei Konzentrationen eine Rolle, die im oberen therapeutisch genutzten Bereich liegen. Andere diskutierte Mechanismen umfassen einen Antagonismus zu Adenosinrezeptoren, Hemmung der Synthese von Entzündungsmediatoren, Induktion von Apoptose sowie eine Translokation von intrazellulärem Kalzium (22, 23).

PDE4-Inhibitoren: Roflumilast

PDE4-Inhibitoren sind nicht-steroidale, anti-inflammatorisch wirkende Substanzen, die sowohl die systemische als auch die mit der COPD einhergehende pulmonale Entzündung beeinflussen. Der Wirkmechanismus beruht auf der Hemmung des Enzyms PDE4. In strukturellen und inflammatorischen Zellen, die eine relevante Rolle in der Pathogenese der COPD spielen, stellt die PDE4 eines der wichtigsten Enzyme für den Abbau von cAMP dar. Roflumilast inhibiert mit vergleichbarer Potenz die Isoformen PDE4A, 4B und 4D im nanomolaren Bereich, seine Affinität zur Isoform PDE4C ist dagegen etwa 5- bis 10-fach geringer. Dieser Wirkmechanismus und die Selektivität treffen genauso auf den Hauptmetaboliten Roflumilast-N-Oxid zu (24).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Ultibro® Breezhaler® ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt.	19.09.2013	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.		

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 2-4 wurden der Fachinformation Ultibro® Breezhaler® (1) entnommen.

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 2-5 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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 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.

2.2.3 Zulassungsstatus international

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-6 die Ihnen bekannten internationalen Zulassungen für das zu bewertende Arzneimittel an. Unterscheiden Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten. Geben Sie für jedes Anwendungsgebiet den Wortlaut aus der jeweiligen Produktinformation in deutscher Sprache an (ggf. als Übersetzung). Falls das jeweilige Anwendungsgebiet mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, ganz oder teilweise identisch ist, dann geben Sie die Kodierung für das betreffende Anwendungsgebiet an (siehe Tabelle 2-4). Fügen Sie für jedes Land und für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie in der ersten Zeile unter „Land“ „nicht zutreffend“ an.

Tabelle 2-6: Zulassungsstatus international

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung)	Datum der Zulassungserteilung	Bezug zu Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht ^a
EU (alle Länder im zentralen Zulassungsverfahren der EMA)	Ultibro® Breezhaler® ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt.	19.09.2013	A
Japan	Linderung vielfältiger Symptome aufgrund von Atemwegsobstruktion bei chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (chronische Bronchitis, Lungenemphysem) (falls eine begleitende Behandlung mit inhalativen langwirksamen Anticholinergika und inhalativen langwirksamen beta-2-adrenergen Agonisten angezeigt ist)	20.09.2013	A

a: Angabe der Kodierung analog Tabelle 2-5; falls keine Überschneidung mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, besteht, ist „kein Bezug“ anzugeben.

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-6 zugrunde gelegten Quellen. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Die Angaben in Tabelle 2-6 wurden den Fachinformationen zu Ultibro® Breezhaler® für Deutschland (1) und Japan (25) entnommen.

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.

Für Abschnitt 2.1 wurden die Fachinformation zu Ultibro® Breezhaler® sowie Fachinformationen weiterer im Anwendungsgebiet COPD zugelassener Arzneimittel herangezogen. Letztere wurden über den aktuellen Arzneimittelverordnungsreport (2012) identifiziert. Weitere Quellen zur Arzneimitteltherapie der COPD waren die relevanten internationalen und nationalen Behandlungsempfehlungen zur COPD (GOLD-Strategiepapier und NVL). Diese wurden über den jeweiligen Internetauftritt identifiziert und heruntergeladen. Administrative Angaben zu Ultibro® Breezhaler® wurden der Fachinformation und der firmeninternen Datenbank zum Produkt entnommen.

Für Abschnitt 2.2 wurden neben den Fachinformationen zu Ultibro® Breezhaler® weitere zulassungsrelevante Dokumente wie das Core Data Sheet herangezogen. Informationen zum internationalen Zulassungsstatus wurden der firmeninternen Datenbank zum Produkt entnommen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z.B. Vancouver oder Harvard).

1. Novartis. Fachinformation Ultibro Breezhaler. 2013.
2. Beeh KM, Beier J. The short, the long and the "ultra-long": why duration of bronchodilator action matters in chronic obstructive pulmonary disease. *Advances in therapy*. 2010;27(3):150-9. Epub 2010/04/23.
3. Breekveldt-Postma NS, Koerselman J, Erkens JA, Lammers JW, Herings RM. Enhanced persistence with tiotropium compared with other respiratory drugs in COPD. *Respiratory medicine*. 2007;101(7):1398-405. Epub 2007/03/21.
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2010 [Zuletzt aktualisiert 2010; abgerufen am 18.07.2013]; Abrufbar unter: <http://www.goldcopd.org>.
5. Boehringer Ingelheim. Fachinformation Berotec. 2012.
6. Astra Zeneca. Fachinformation Aerodur. 2013.
7. Ratiopharm. Fachinformation Salbutamol-ratiopharm. 2009.
8. Boehringer Ingelheim. Fachinformation Atrovent. 2011.
9. Boehringer Ingelheim. Fachinformation Spiropent. 2012.
10. Astra Zeneca. Fachinformation Bambec. 2012.
11. GlaxoSmithKline. Fachinformation Serevent. 2012.
12. Bundesaerztekammer, Bundesvereinigung K, Fachgesellschaften AdWM. Nationale VersorgungsLeitlinie COPD Langfassung - Version 1.9. 2012 [Zuletzt aktualisiert Januar 2012; abgerufen am 02.10.2013]; Abrufbar unter: <http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/copd/pdf/nvl-copd-lang-1.9.pdf>.
13. Boehringer Ingelheim. Fachinformation Spiriva Respimat. 2012.
14. Boehringer Ingelheim. Fachinformation Spiriva. 2012.
15. Novartis. Fachinformation Seebri Breezhaler. 2012.
16. Almirall. Fachinformation Eklira Genuair. 2012.
17. Berlin-Chemie. Fachinformation Bretaris Genuair. 2012.
18. Boehringer Ingelheim. Fachinformation Berodual 2011.
19. Astra Zeneca. Fachinformation Symbicort. 2012.
20. GlaxoSmithKline. Fachinformation Viani. 2012.
21. Chiesi. Fachinformation Budiair. 2009.
22. Ratiopharm. Fachinformation Theophyllin retard-ratiopharm. 2012.
23. Takeda. Fachinformation Aminophyllin. 2012.
24. Takeda. Fachinformation Daxas. 2012.

25. Novartis. Fachinformation Ultibro Breezhaler JP. 2013.