

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

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

Novartis Pharma GmbH

Modul 3 A

Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD)

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	19
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	23
3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	38
3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	39
3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	41
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	46
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	46
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	48
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	49
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	54
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	59
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	62
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	64
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	66
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	67
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	67
3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	80
3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan	81
3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	99
3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	99
3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	100

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Arzneimittel im Anwendungsgebiet (Überblick).....	21
Tabelle 3-2: COPD-Prävalenz nach Alter und Geschlecht bei Probanden im Alter \geq 40 Jahren nach Geldmacher et al. 2008	24
Tabelle 3-3: COPD-Prävalenz nach GOLD-Schweregradeinteilung bei Probanden im Alter \geq 40 Jahren nach Geldmacher et al. 2008	25
Tabelle 3-4: COPD-Prävalenz nach Packungsjahren und Geschlecht bei Probanden im Alter \geq 40 Jahren nach Geldmacher et al. 2008	25
Tabelle 3-5: Anzahl der COPD-Patienten in Deutschland nach GOLD-Schweregradeinteilung bei Personen im Alter \geq 40 Jahren (Hochrechnung basierend auf Geldmacher et al. 2008 und Angaben des Statistischen Bundesamtes zum Bevölkerungsstand 2010).....	28
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-versicherten COPD-Patienten in Deutschland nach GOLD-Schweregradeinteilung bei Personen im Alter \geq 40 Jahren (Hochrechnung basierend auf Geldmacher et al. 2008 und Angaben des Statistischen Bundesamtes zum Bevölkerungsstand 2010 unter Berücksichtigung des GKV-Anteils nach eigener Berechnung).....	29
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-versicherten COPD-Patienten in Deutschland nach GOLD-Schweregradeinteilung bei Personen im Alter $<$ 40 Jahren (Hochrechnung basierend auf Geldmacher et al. 2008 und Angaben des Statistischen Bundesamtes zum Bevölkerungsstand 2010 unter Berücksichtigung des GKV-Anteils nach eigener Berechnung).....	31
Tabelle 3-8: Geschätzte Zunahme der Anzahl der GKV-versicherten COPD-Patienten in Deutschland nach GOLD-Schweregradeinteilung bei Personen im Alter \geq 40 Jahren seit 2005 (Hochrechnung basierend auf Geldmacher et al. 2008 und Angaben des Statistischen Bundesamtes zum Bevölkerungsstand 2010 unter Berücksichtigung des GKV-Anteils nach eigener Berechnung)	32
Tabelle 3-9: Zusammenfassende Darstellung zur Anzahl der GKV-versicherten COPD-Patienten in Deutschland nach GOLD-Schweregradeinteilung	33
Tabelle 3-10: Geschätzte Änderung der Anzahl an GKV-versicherten COPD-Patienten in Deutschland in der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels nach Fachinformation unter zusätzlicher Berücksichtigung der Behandlungsempfehlungen der NVL COPD in den Jahren 2014-2018	36
Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	37
Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	39
Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	46
Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	48
Tabelle 3-15: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	48

Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	50
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	55
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	57
Tabelle 3-19: 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)	59
Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	61
Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel (pro Patient und insgesamt) unter Berücksichtigung des Versorgungsanteils.....	64

Abbildungsverzeichnis

Seite

No table of figures entries found.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACP	American College of Physicians
ACCP	American College of Chest Physicians
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATS	American Thoracic Society
AUC	Fläche unter der Kurve [area under the curve]
BOLD	Burden of Obstructive Lung Disease
COPD	Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung [chronic obstructive pulmonary disease]
DDD	Defined Daily Dose
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
ERS	European Respiratory Society
EU	Europäische Union
FEV ₁	Expiratorische Einsekundenkapazität [Forced Expiratory Volume in 1 Second]
FVC	Forcierte Vitalkapazität [Forced Vital Capacity]
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
ICS	Inhalative Kortikosteroide [inhaled corticosteroids]
IU	International Unit
LABA	Langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum [long-acting beta-2-agonist]
LAMA	Langwirksamer Muskarinrezeptorantagonist [long-acting muscarinic receptor antagonist]
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NUB	Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode
NVL	Nationale Versorgungseleitlinie

SABA	Kurzwirksamer Beta-2-Agonist [short-acting beta-2- agonist]
SAMA	Kurzwirksamer Muskarinrezeptorantagonist [short-acting muscarinic receptor antagonist]
SGB	Sozialgesetzbuch
WHO	World Health Organization

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. 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.

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®.

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 zu Ultibro® Breezhaler® / Xoterna® Breezhaler® (Fixkombination aus Indacaterol und Glycopyrronium) im Anwendungsgebiet COPD ist Tiotropium in Kombination mit Formoterol:

- Tiotropium 18 µg Kapseln, einmal täglich, inhaliert via HandiHaler®
- Formoterol 12 µg Kapseln, zweimal täglich, inhaliert via Aerolizer®

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).

Zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ haben zwei Beratungsgespräche mit dem G-BA stattgefunden, am 07. November 2011 (Vorgangsnummer 2011-B-026) und am 29. Mai 2013 (Vorgangsnummer 2013-B-013).

In Anlehnung an die COPD-Schweregradeinteilung der deutschen Nationalen Versorgungsleitlinie COPD (NVL) wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie vom G-BA im November 2011 wie folgt festgelegt (1):

Die Behandlung der stabilen COPD der Schweregrade mittelgradig (Stufe II), schwer (Stufe III) und sehr schwer (Studie IV) erfolgt entsprechend den Empfehlungen der Nationalen Versorgungsleitlinie COPD (NVL). Für die medikamentöse Dauertherapie ab Stufe II werden langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol, Salmeterol) und/oder Tiotropium empfohlen. Bei COPD Stufe III/IV mit mehr als zwei Exazerbationen pro Jahr sollten zusätzlich inhalative Kortikosteroide eingesetzt werden.

Im Beratungsgespräch im Mai 2013 wurde die im November 2011 bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie als weiterhin gültig erklärt (2). Der G-BA führt des Weiteren aus, dass dies auch im Hinblick auf die aktuelle Evidenz im Anwendungsgebiet dem aktuellen Kenntnisstand entspräche (2). Die COPD-Schweregradeinteilung entspricht ebenfalls der zuletzt publizierten Version der NVL (3).

Von den genannten Therapieoptionen wird im vorgelegten Dossier Tiotropium in Kombination mit Formoterol aus den folgenden Gründen als zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen:

Indacaterol/Glycopyrronium

(Ultibro® Breezhaler®/Xoterna® Breezhaler®)

- Zum direkten Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der Kombinationstherapie aus Tiotropium + Formoterol liegt dem pharmazeutischen Unternehmer 1 randomisierte kontrollierte Studie vor. Diese Studie wurde speziell für das Dossier zur Nutzenbewertung in Deutschland aufgesetzt und national durchgeführt. Sie wurde entsprechend den Vorgaben der frühen Nutzenbewertung konzipiert und bildet damit den Versorgungsalltag in Deutschland bestmöglich ab und erfüllt die Anforderungen der frühen Nutzenbewertung. Insgesamt wurden in dieser Studie die Daten von 934 Patienten aus Deutschland ausgewertet (davon 476 unter Ultibro® Breezhaler® und 458 unter Tiotropium + Formoterol, siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.2.1).
- Zum direkten Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der Monotherapie mit Tiotropium liegen dem pharmazeutischen Unternehmer 3 randomisierte kontrollierte Studien vor. Davon wurden 2 weltweit und 1 ausschließlich in Japan durchgeführt, insgesamt wurden in diesen Studien die Daten von 187 Patienten aus Deutschland ausgewertet (davon 96 unter Ultibro® Breezhaler® und 91 unter Tiotropium bei einer insgesamten Anzahl von knapp 2.600 Studienpatienten weltweit).
- Zum direkten Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der Monotherapie mit Salmeterol oder Formoterol liegen dem pharmazeutischen Unternehmer keine Studien vor. Somit kommt diese Option nicht infrage.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie kommen somit die Monotherapie mit Tiotropium und die Kombinationstherapie aus Tiotropium + Formoterol infrage. Zum direkten Vergleich mit der Kombinationstherapie liegt die umfassendste Evidenz im deutschen Versorgungsalltag mit 934 behandelten Patienten vor. Zudem ist dies die einzige zweckmäßige Vergleichstherapie, die ebenso wie das zu bewertende Arzneimittel aus einer Kombination zweier langwirksamer Wirkstoffe (LABA + LAMA) besteht. Im Versorgungsalltag wird sich Ultibro® Breezhaler® mit einer vergleichbaren Kombinationstherapie messen müssen und nicht mit einer Monotherapie.

Fazit: Als zweckmäßige Vergleichstherapie zu Ultibro® Breezhaler® im Anwendungsgebiet COPD wurde aus den vorgegebenen Optionen die **Kombinationstherapie aus Tiotropium + Formoterol** (Tiotropium 18 µg Kapseln, einmal täglich, inhaliert via HandiHaler® + Formoterol 12 µg Kapseln, zweimal täglich, inhaliert via Aerolizer®) gewählt.

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

Indacaterol/Glycopyrronium

(Ultibro® Breezhaler®/Xoterna® Breezhaler®)

Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ hat stattgefunden. Darin wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie oben beschrieben festgelegt.

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 zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte anhand der Niederschriften des G-BA: Diese wurde im Beratungsgespräch im November 2011 festgelegt und im Beratungsgespräch im Mai 2013 bestätigt.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 0 und 3.1.3 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z.B. Vancouver oder Harvard).

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2011-B-026 - Indacaterol + Glycopyrroniumbromid zur Behandlung der COPD. Berlin: 2011 21.12.2011.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2013-B-013 - Indacaterol + Glycopyrroniumbromid zur Behandlung der COPD. Berlin: 2013 04.07.2013.
3. Bundesaerztekammer, Kassenaerztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. 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>.

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, zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. 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). Beschreiben Sie auch Ursachen und den natürlichen Verlauf der Erkrankung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Beschreibung der Erkrankung

Unter dem Begriff COPD ist eine Symptomatik und funktionelle Beeinträchtigung der Lunge subsumiert, die durch eine Kombination aus chronischem Husten, gesteigerter Sputumproduktion, Atemnot, Atemwegsobstruktion und eingeschränktem Gasaustausch charakterisiert ist. In der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) zu COPD ist diese chronische Lungenkrankheit als *progrediente, nach Gabe von Bronchodilatoren oder Kortikosteroiden nicht vollständig reversible Atemwegsobstruktion auf dem Boden einer chronischen Bronchitis oder eines Lungenemphysems* definiert (1).

Mit der Gründung der globalen COPD-Initiative GOLD begann die Standardisierung der Definition und Therapie der COPD (2). Nach GOLD definiert sich eine COPD als *vermeidbare und behandelbare Erkrankung. Die pulmonale Komponente ist durch eine nicht vollständig reversible Einschränkung der Lungenventilation gekennzeichnet, die üblicherweise progredient verläuft und mit überschießenden Entzündungsreaktionen der Lunge auf gesundheitsschädliche Partikel oder Gase einhergeht* (2). Diese Definition wird ebenfalls von der ATS und ERS in deren gemeinsamer Leitlinie zur Behandlung einer COPD verwendet (3). Die WHO verwendet eine ähnliche Definition und bezeichnet die COPD als *unterdiagnostizierte, lebensbedrohliche Lungenerkrankung, die durch eine chronische Atemwegsobstruktion, welche die normale Atmung beeinträchtigt und nicht vollständig reversibel ist, gekennzeichnet ist* (4). In einer gemeinsamen Leitlinie des ACP, ACCP, ATS und ERS wiederum wird die COPD als *langsam fortschreitende Lungenerkrankung, welche die Atemwege oder das Lungenparenchym betrifft und in einen sukzessiven Verlust der Lungenfunktion resultiert* bezeichnet (5).

ATS/ERS unterscheiden das Krankheitsbild der COPD nach der zugrunde liegenden Ursache – einer chronischen Bronchitis oder eines Lungenemphysems (3). Die klinische Definition einer chronischen Bronchitis umfasst chronisch produktiven Husten über mindestens 3 Monate in 2 aufeinander folgenden Jahren bei Patienten, für die andere Ursachen eines chronischen Hustens ausgeschlossen werden können. Die pathologische Definition eines Emphysems beinhaltet das Vorliegen permanenter Erweiterungen der Lufträume distal zu den Endbronchiolen bei

gleichzeitiger Zerstörung derer Wände und ohne offensichtliche Fibrose (6). Einer Empfehlung der WHO zufolge sollte der Begriff COPD die beiden Einzelbegriffe ersetzen (4).

In den Industrienationen wird COPD vor allem mit Zigarettenrauch in Verbindung gebracht, aber sowohl die berufliche Exposition gegenüber Staub und Chemikalien als auch Luftverschmutzung inner- und außerhalb von Gebäuden stellen Risikofaktoren für die Entwicklung einer COPD dar. Eine amerikanische Studie an 13.322 Personen ergab einen Anteil von 12,5 % an Nichtrauchern mit COPD (7). In Entwicklungsländern stellt die Exposition gegenüber Rauch in Innenräumen, der bei der Verbrennung von Biomassenbrennstoff entsteht, eine bedeutende Ursache der COPD dar (8).

Unbehandelt führt die COPD zu einem raschen Leistungsverlust der Lunge ohne jegliche Möglichkeit, den entstandenen Schaden wieder rückgängig zu machen. Die Einengung der Atemwege schreitet bis zu Atemnot im Ruhezustand voran, die bei akuten Verschlechterungen (Exazerbationen) lebensbedrohlich werden kann. Durch die mangelnde Sauerstoffversorgung verändern sich auch die übrigen Körperorgane, beispielsweise verliert das Herz an Schlagkraft, was zu Wassereinlagerungen führen kann (9).

Diagnose und Einteilung der Krankheitsstadien

Die Abgrenzung zu Asthma ist eine Herausforderung in der Diagnosestellung einer COPD. Viele asthmatypische Symptome wie Keuchen oder eingeschränkter Atemfluss treten ähnlich auch bei einer COPD auf. Jedoch ist die asthmadeingete Einschränkung der Lungenventilation bei Einsatz von Bronchodilatoren vollständig reversibel. Asthma tritt außerdem in früherem Lebensalter mit variablen Symptomen und oft mit Allergien in der Vorgeschichte auf und steht damit im Gegensatz zu COPD mit einem späten Beginn, langsam progredienten Symptomen und (gewöhnlich) Zigarettenkonsum bzw. -rauch in der Vorgeschichte. Aktuell besteht kein Konsens, ob chronisches Asthma eine COPD verursachen kann – fest steht, dass bei einigen Patienten Asthma und COPD diagnostiziert wird. Die Erfassung der Einschränkung des Atemflusses nach – anstatt vor – der Anwendung eines Bronchodilatators soll die leichtere Unterscheidung von COPD und Asthma gewährleisten (10).

Mit Spirometrie kann eine COPD diagnostiziert und eine Klassifikation der Erkrankung anhand der Schwere der Atemflusseinschränkung vorgenommen werden. Die NVL teilt die COPD-Erkrankung in 4 Stadien ein (1):

- Leichtgradige COPD (Schweregrad I): Der Schweregrad I ist durch eine leichte Atemwegsobstruktion charakterisiert ($FEV_1/FVC < 70\%$, aber $FEV_1 \geq 80\%$ Soll), in der Regel bestehen chronischer Husten und/oder Auswurf. Atemnot wird häufig noch nicht bemerkt. Bei diesem Schweregrad ist die Einschränkung der Lungenfunktion dem Patienten nicht immer bewusst.

- Mittelgradige COPD (Schweregrad II): Der Schweregrad II ist durch eine Zunahme der Atemwegsobstruktion charakterisiert mit FEV₁-Werten zwischen 50 % und weniger als 80 % des Sollwertes und kann einhergehen mit einer Progression der Symptomatik (Husten, Auswurf, Belastungsdyspnoe).
- Schwere COPD (Schweregrad III): Patienten des Schweregrades III sind durch eine ausgeprägte Atemwegsobstruktion mit FEV₁-Werten zwischen 30 % und < 50 % des Sollwertes gekennzeichnet mit möglicher weiterer Zunahme der Symptomatik.
- Sehr schwere COPD (Schweregrad IV): Patienten des Schweregrades IV sind durch eine ausgeprägte Atemwegsobstruktion mit einer FEV₁ < 30 % Soll gekennzeichnet. Bei Vorliegen einer respiratorischen Insuffizienz oder klinischen Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz gehören Patienten bereits mit einer FEV₁ < 50 % Soll zum Schweregrad IV.

Grundsätzlich sieht die NVL eine Einteilung in die Krankheitsschweregrade I-IV vor. Die Einteilung erfolgt dabei basierend auf dem Surrogatparameter FEV₁. FEV₁ wird von IQWiG und G-BA nicht als patientenrelevanter Endpunkt akzeptiert. Das IQWiG begründet dies im Bericht zu Acclidiniumbromid wie folgt: „In Studien zu Interventionen bei COPD wurden hingegen wiederholt inkonsistente Effekte auf die Lungenfunktion und patientenrelevante Endpunkte gezeigt.“ Weiterhin führt das IQWiG in der „Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan A05-18 Tiotropiumbromid bei COPD“ aus, dass die FEV₁ nach Bronchodilatatorgabe nur schwach mit patientenrelevanten Endpunkten wie Dyspnoe, Belastbarkeit und gesundheitsbezogene Lebensqualität korreliere (11).

Die COPD-Schweregradeinteilung in den Stufen I-IV nach der NVL ist daher lediglich als Orientierung für eine adäquate Behandlung zu betrachten (12). Vielmehr wird klargestellt, dass die medikamentöse Behandlung der COPD-Patienten symptomorientiert (1, 13) erfolgen soll. Dies bedeutet, dass eine Änderung der FEV₁, welche nur schwach mit den Symptomen korreliert, nicht automatisch zu einer Veränderung einer bestehenden Therapie führen muss. Zudem unterliegt die FEV₁-Messung einer hohen Variabilität (14, 15). Daher ist die COPD-Schweregradeinteilung nur ein pragmatischer Ansatz, welche als didaktisches Instrument herangezogen werden und als genereller Ansatzpunkt für die Behandlung der COPD dienen soll (13). Die NVL gibt sogar vor, dass in begründeten Fällen von den Therapieempfehlungen abgewichen werden darf bzw. muss (1). Dementsprechend sollte auch der Einsatz von ICS durch die Symptomlast der Patienten begründet sein (3).

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sieht der G-BA vor, dass bei Patienten der Stufen III und IV eine begleitende Therapie mit ICS initiiert werden sollte, wenn im Jahr vor Beginn der ICS-Therapie mehr als 2 Exazerbationen auftraten. In der QUANTIFY-Studie wurden ICS in den Stufen II, III und IV eingesetzt. Dieser Einsatz im Rahmen der Studie

ist konform zu den Empfehlungen der NVL: Grundsätzlich ist davon auszugehen, dass die Patienten auch vor Studieneinschluss entsprechend der NVL behandelt wurden. Dies beinhaltet auch die leitlinienkonforme Behandlung mit ICS. Es ist davon auszugehen, dass die Initiierung der ICS-Behandlung zum Teil Jahre zurückliegt. Daher sieht das Studienprotokoll die unveränderte Fortführung einer vorbestehenden ICS-Therapie vor. Zur Erhebung der Exazerbationsrate im Vorjahr unabhängig von einer ICS-Therapie wäre es erforderlich, eine bestehende ICS-Therapie für ein Jahr abzusetzen. Ein solches Vorgehen ist aus ethischen Gründen den Patienten nicht zumutbar, da das Absetzen des ICS zu einer Verschlechterung der Erkrankung führen kann (16).

Außerdem zeigen die CAT-Werte zu Studienbeginn aus der QUANTIFY-Studie, dass sich die COPD-bedingte Beeinträchtigung des Alltags der Patienten zwischen denjenigen mit Schweregrad II durchschnittlich nicht wesentlich von denjenigen mit Schweregrad III unterscheidet. Die ähnlich ausgeprägte Symptomlast erklärt die vergleichbare ICS-Begleitbehandlung beider Schweregrad-Gruppen. Jedoch unterscheiden sich die Schweregrad-Gruppen in ihrem Spirometriewert, der die Basis für die entsprechende Schweregradeinteilung nach Stufe I-IV ist.

Weiterhin kann sich unter einer ICS-Therapie nicht nur die Exazerbationsrate, als ein wesentliches Behandlungsziel gemäß NVL, sondern auch der FEV₁-Wert verbessern. Dies kann bei Patienten dazu führen, dass sie aufgrund der FEV₁ initial dem Schweregrad III zugeordnet werden, bei einer Folgemessung jedoch eine Verbesserung zeigen und anhand des gemessenen Wertes in die Stufe II fallen. Ein solcher Behandlungserfolg bzw. Wechsel der Schweregradstufen würde jedoch nicht zu einer umgehenden Beendigung der ICS-Therapie führen, da auch das IQWiG im Tiotropium-Bericht feststellt: „Wouters et al. konnten in einer randomisierten kontrollierten Studie mit Patienten mit COPD, die bereits mit ICS behandelt waren, für verschiedene, auch patientenrelevante Endpunkte zeigen, dass das Absetzen von ICS zu einer Verschlechterung der Erkrankung führen kann [128].“ (16, 17) Somit ist dies ein Beweis dafür, dass sich die einem Patienten ursprünglich zugewiesene Schweregradeinteilung durch die symptom-basierte Therapie ändern kann, die mit der Fortsetzung einer ICS-Therapie verbunden ist.

Zudem widerspräche eine Restriktion der ICS-Behandlung auf die COPD-Schweregrade III und IV dem Zulassungsstatus zahlreicher ICS, bei denen die Zulassungsbehörde die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit unabhängig vom COPD-Schweregrad und der Mindestzahl an Exazerbationen im Rahmen der Zulassung festgestellt hat. So bezieht sich das in der Fachinformation dargestellte Anwendungsgebiet von Budesonid und Beclometason auf die „Behandlung von Atemwegserkrankungen, wenn die Anwendung von Glukokortikoiden erforderlich ist, wie z. B. bei a) Asthma bronchiale, b) chronisch obstruktive Bronchitis“ (18, 19). Bei Fluticason wird aufgeführt, dass Fluticason „zur Behandlung der COPD in Kombinationsbehandlung mit langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA))“

anzuwenden ist (20). Insbesondere belegt eine neuere im New England Journal of Medicine publizierte Studie (2010), dass bereits 22 % der Patienten mit Schweregrad II häufige Exazerbationen erleiden (21), die folglich von einer ICS-Behandlung profitieren können.

Abschließend ist festzustellen, dass die Verteilung der begleitenden ICS-Behandlung zwischen den beiden Therapiearmen in der Studie vergleichbar war. Dies betrifft sowohl den Gesamtanteil der Patienten mit ICS als auch den Anteil auf Ebene der einzelnen Schweregrade. Damit ist kein Verzerrungspotential zwischen den Behandlungsarmen gegeben.

Neben der Einteilung gemäß NVL existieren weitere Schweregradeinteilungen. GOLD definiert die COPD als $FEV_1/FVC < 0,70$ nach Anwendung eines Bronchodilatators. Der Schweregrad der Erkrankung wird dann anhand der FEV_1 vom Soll oder dem Vorliegen von chronischer Atemnot bestimmt (2). Die Leitlinie der ATS/ERS definiert Krankheit und Schweregradeinteilung identisch zu GOLD mit der Ausnahme, dass sie noch eine „at risk“-Kategorie der Stufe I voranstellt, die aus den neueren Versionen der GOLD-Leitlinie entfernt wurde (6). Diese Gruppe beinhaltet Patienten mit $FEV_1/FVC > 0,70$ und prognostizierter $FEV_1 \geq 80\%$, die rauchen oder Schadstoffen ausgesetzt sind oder Husten, exzessive Sputumproduktion oder Atemnot haben oder bei denen Atemwegserkrankungen in der Familie vorliegen.

Das NICE konstatiert, dass eine COPD diagnostiziert werden kann, falls das Verhältnis $FEV_1/FVC < 0,70$ ist und die $FEV_1 < 80\%$ vom Soll prognostiziert wurde. Das Ausmaß der Atemflusseinschränkung wird als leicht (FEV_1 50-79% vom Soll), mittelschwer (FEV_1 30-49 % vom Soll) und schwer ($FEV_1 < 30\%$ vom Soll) eingeteilt. Zur Einteilung der individuellen Symptome einer COPD werden weitere Skalen wie die Medical Research Council Dyspnoe Skala zur Messung der Atemnot verwendet (22). Die aktualisierten ACP-Leitlinien warnen vor der Verwendung der prognostizierten FEV_1 -Prozentwerte als Methode, die Entwicklung eines Patienten in Hinblick auf die Therapieentscheidung zu beobachten. Stattdessen heben sie die Wichtigkeit, andere Symptome wie Dyspnoe oder häufige Exazerbationen zu beobachten, hervor (5). Auch die australisch-neuseeländischen Leitlinien beziehen neben den Spirometrieergebnissen (leicht: FEV_1 60-80 % vom Soll, mittelschwer: FEV_1 40-59 % vom Soll und schwer: $FEV_1 < 40\%$ vom Soll) zusätzliche funktionale Erhebungen wie z.B. Atemnot, in die Klassifikation der COPD mit ein (23).

Krankheitslast

Hauptsymptome der COPD sind chronischer Husten, Auswurf und Atemnot (hervorgerufen durch eine Überblähung der Lunge), anfangs nur unter Belastung und später auch in Ruhe (1). Additive Auswirkungen der COPD sind neben der krankheitstypischen, zunehmenden Atemwegsobstruktion und Emphysembildung lokale und systemische Komplikationen wie Gewichtsverlust, Kachexie, Osteoporose, Muskelabbau, Herzversagen, Atherosklerose, Depression und Tumorleiden (1). Im Zusammenhang mit COPD können bedeutsame extrapulmonale systemische Symptome auftreten, beispielsweise Symptome einer Rechtsherzinsuffizienz (5).

Patienten mit COPD werden in 2 stereotype Erscheinungsbilder aufgeteilt, wobei der „blue bloater“ einen Patienten mit ausgeprägter Zyanose und Ödemen aufgrund von Rechtssherzinsuffizienz und höchstwahrscheinlich Übergewicht beschreibt und der „pink puffer“ einen Patienten mit Untergewicht und Fassthorax darstellt.

Im Allgemeinen erleben die Patienten immer wieder stabile Phasen der Erkrankung, während derer sich die Einschränkung ihrer Lungenventilation nur langsam verändert, und periodische Verschlechterungen ihres Zustands, so genannte Exazerbationen. COPD-Exazerbationen sind der Lebensqualität abträglich und beschleunigen die Erkrankungsprogression (24), was wiederum zu häufigeren Exazerbationen führt. Exazerbationen können so schwerwiegend sein, dass sie zu Krankenhausaufenthalten, Behinderung oder Arbeitsunfähigkeit und sogar zum Tod des Patienten führen.

Viele Patienten mit COPD leiden unter Begleiterkrankungen, die die Lebensqualität wesentlich beeinträchtigen und das Überleben verkürzen (25). Die eingeschränkte Luftzufuhr und vor allem die Lungenüberblähung haben negative Auswirkungen auf die Herzfunktion und den Gasaustausch (26). Entzündungsmediatoren im Blutkreislauf können zu Kachexie und Muskeldystrophie beitragen bzw. zu Begleiterkrankungen wie ischämischer Herzerkrankung, Herzversagen, Osteoporose, normozytischer Anämie, Diabetes und Depression führen oder diese verschlimmern (2). Ein starker Prädiktor für Mortalität ist vor allem die Atemnot (27).

Bislang ist die Pharmakotherapie nicht in der Lage die Sterblichkeit aufgrund COPD zu senken oder die Krankheitsprogression zu verhindern, es können durch Pharmakotherapie jedoch die Symptome gelindert und die Krankheitsprogression verlangsamt werden und dadurch die Lebensqualität der Patienten erheblich gesteigert werden.

Charakterisierung der Zielpopulation

Ultibro® Breezhaler® ist gemäß Zulassung *für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt* (28).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Therapeutischer Bedarf

Die COPD ist weltweit die vierthäufigste Todesursache und war im Jahr 2011 in Deutschland die fünfhäufigste Todesursache (29). Es wird erwartet, dass die Mortalität der COPD bis zum Jahr 2020 auf Platz 3 der weltweiten Statistik für Todesursachen vorrücken wird. Bislang ist die Pharmakotherapie nicht in der Lage, die Mortalität aufgrund COPD zu senken oder die Progression der Lungenfunktionsbeeinträchtigung zu verhindern (1).

In frühen Stadien wird eine COPD oft nicht erkannt; die Patienten betrachten ihre Schwierigkeiten als altersabhängig bzw. den beginnenden „Raucherhusten“ als „normal“. Doch gerade zu Beginn der COPD ist der jährliche Lungenfunktionsverlust deutlich größer als in späteren Stadien der Erkrankung. Somit ist gerade die frühzeitige Diagnose einer COPD für eine therapeutische Intervention zur Verzögerung der Krankheitsprogression essenziell. Auch für die Erhaltung der Lebensqualität ist die Früherkennung der COPD wichtig. Im Vergleich zur Normalbevölkerung ist die Lebensqualität von COPD-Patienten relevant eingeschränkt (30). Zudem geraten COPD-Patienten rasch in einen Teufelskreis: Atemnot bei Belastung ruft bei den Patienten ein Gefühl des Erstickens hervor, was wiederum Ängste bis hin zur Todesangst auslöst (31). Dies führt zu vermehrter körperlicher Schonung, wodurch Leistungsfähigkeit, Lebensqualität sowie die Fähigkeit, Alltagsaktivitäten auszuführen, weiter abnehmen und im Gegenzug soziale Isolation und psychische Belastung zunehmen. Im weiteren Verlauf können Exazerbationen auftreten, die die Progression der Erkrankung zusätzlich beschleunigen, den allgemeinen Gesundheitszustand zusätzlich verschlechtern und das Mortalitätsrisiko erhöhen. Beispielsweise ist die Lebensqualität eines COPD-Patienten im Endstadium mit der eines Patienten mit Lungenkrebs im Endstadium vergleichbar (32).

Mit dem Auftreten von Exazerbationen im Krankheitsverlauf nehmen nicht nur Leistungsfähigkeit und Lebensqualität ab, sondern auch die soziale Isolation und das Risiko eine Depression zu entwickeln zu.

Bei der COPD liegt eine ausgeprägte Entzündung sowohl im Bereich der großen als auch der kleinen Atemwege vor (33). Die Behandlung mit derzeit üblichen Standardtherapien führt nur zu einer mäßigen Lungenfunktionsverbesserung bei Patienten mit mittelschwerer bis sehr schwerer COPD-Symptomatik. Auch bei noch gering ausgeprägter Atemwegsobstruktion sind COPD-Patienten bereits in ihren alltäglichen Aktivitäten eingeschränkt (34).

Die Ziele der COPD-Therapie bestehen u.a. in einer Verlangsamung der Krankheitsprogression, Symptomlinderung (Linderung der Atemnot), Steigerung der körperlichen Belastbarkeit und Verbesserung der Lebensqualität (1).

Bisherige Behandlungsmöglichkeiten

Eine genaue Auflistung der in der Indikation COPD zugelassenen Arzneimittel ist Tabelle 3-1 (siehe auch Modul 2 Abschnitt 2.1.2) zu entnehmen. Die bisher auf dem deutschen Markt erhältlichen Kombinationspräparate beschränken sich auf Kombinationen mit ICS

(Budesonid/Formoterol und Salmeterol/Fluticason) bzw. einer SAMA/SABA Kombination (Ipratropium/Fenoterol) (35).

Tabelle 3-1: 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

Es gibt klinische Evidenz dafür, dass langwirksame Arzneistoffe eine positivere Wirkung auf COPD-Symptome einschließlich der Lebensqualität haben als kurzwirksame (36). 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 (37).

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.

Bedarfsdeckung durch Ultibro® Breezhaler®

Ultibro® Breezhaler® ist der erste zugelassene duale Bronchodilatator mit langwirksamen Wirkstoffen zur einmal täglichen Anwendung.

Ultibro® Breezhaler® entspannt aufgrund seines dualen Wirkansatzes sowohl die großen als auch die kleinen Atemwege (28): Mit der kombinierten Anwendung von Indacaterol und Glycopyrronium wird die Entspannung der kleinen Muskelzellen über zwei unterschiedliche Rezeptoren und Leitungsbahnen und somit über zwei unterschiedliche Wirkansätze erreicht: Aufgrund der unterschiedlichen Dichte der Beta-2-Adrenorezeptoren und M3-Rezeptoren in den zentralen bzw. den kleineren Atemwegen, wirken Beta-2-Agonisten verstärkt auf die Entspannung der kleineren Atemwege während Muskarinrezeptorantagonisten eher auf die größeren Atemwege Einfluss nehmen.

Für eine wirksame Bronchodilatation in den betroffenen Bereichen der menschlichen Lunge ist die Kombination aus einem Beta-2-adrenergen Agonisten und einem Muskarinrezeptorantagonisten besonders vorteilhaft. Die Kombination aus zwei komplementären Wirkmechanismen erreicht eine starke Bronchodilatation und übertrifft die bisherigen Therapieansätze. Die Anzahl an Exazerbationen wird durch die Reduktion der Lungenüberblähung verringert, die Lebensqualität steigt bei Symptomreduktion wieder an. Somit können die genannten COPD-Therapieziele erreicht werden. Trotz zweier Wirkstoffe zeigte sich in klinischen Studien kein vermehrtes Auftreten von Nebenwirkungen im Vergleich zur jeweiligen Monosubstanz bzw. war auf Placeboniveau (38, 39).

Für die Behandlung von chronischen Krankheiten sind für eine optimale Therapietreue einfache Therapieregime notwendig. Vorteilhaft ist eine möglichst niedrige Anzahl an täglichen Anwendungen sowie – bei inhalativen Therapien – ein einfach anzuwendender Inhalator. Generell ist die Therapietreue bei COPD-Patienten relativ hoch; zusätzlich zur chronisch bestehenden Symptomatik trägt die Angst der Patienten vor Atemnot dazu bei (40). Die richtige Anwendung der verschriebenen COPD-Medikation ist entscheidend für eine wirksame Therapie und einen verbesserten Gesundheitszustand (41). Die beabsichtigte Therapietreue der Patienten ist zwar eine wichtige Voraussetzung für den Therapieerfolg, durch Anwendungsfehler bei den Inhalatoren liegt jedoch die tatsächliche Therapietreue deutlich darunter (unbeabsichtigte Non-Compliance) (40). Ein einfach anzuwendender Inhalator ist somit von hoher Bedeutung für die wirksame Therapie, da eine konsistente Wirkstofffreisetzung wesentlich zum Therapieerfolg beiträgt (42).

Im Vergleich zu anderen Inhalatoren weist der Breezhaler® wesentliche Vorteile auf: Die Freisetzungseffizienz des Breezhaler® ist beispielsweise höher als die anderer Inhalatoren. Dadurch wird eine höhere und konsistentere intrathorakale Deposition des Arzneimittels gewährleistet (43). Der Breezhaler® ist so konzipiert, dass die Arzneimittel mit möglichst geringem inspiratorischem Kraftaufwand – und damit unabhängig vom Schweregrad der Erkrankung – inhaliert werden können. Erreicht wird dies über einen möglichst großen Röhrenradius des Inhalators. Der Kraftaufwand steigt exponentiell mit der Verringerung des Radius (nach dem Hagen-Poiseuille'schen Gesetz benötigt man bei halbiertem Röhrenradius das 16-Fache an Kraft um die gleiche Menge an Luft anzusaugen). Dies zeigt sich an der Flussrate, die unter Verwendung des Breezhaler® höher als bei anderen Geräten ist. Pulverinhalatoren bergen zudem weniger Fehlerquellen in der Anwendung im Vergleich zu Druckgasinhalatoren, bei deren Einsatz die Patienten üben müssen, das Einatmen und Auslösen des Sprühstoßes zu koordinieren.

Ultibro® Breezhaler® verringert die Atemnot und verbessert die Bewältigung des Alltags und erhält dadurch die Lebensqualität. Zur effektiven Behandlung der COPD ist die regelmäßige korrekte Einnahme der Medikation unerlässlich, was durch einen einmal täglich anzuwendenden, leicht zu bedienenden Inhalator mit geringem Luftwiderstand maßgeblich begünstigt wird. Somit ist Ultibro® Breezhaler® als erster zugelassener nur einmal täglich anzuwendender dualer Bronchodilatator hinsichtlich Therapietreue, -erfolg und Wirksamkeit (im Detail in Modul 4 dargestellt) den bisher verfügbaren Kombinationspräparaten und freien Arzneimittelkombinationen überlegen.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland an. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt erfolgen. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Prävalenz und Inzidenz der COPD in Deutschland sind mit Unsicherheit behaftet.

Laut Nationaler Versorgungsleitlinie liegen die Prävalenzschätzungen der COPD in der Gesamtbevölkerung bei ca. 1 % bezogen auf alle Altersgruppen, wobei mit einem Anstieg auf über 10 % für Personen ab dem 40. Lebensjahr zu rechnen ist (1). Bedingt durch Inkonsistenzen in der Terminologie, den diagnostischen Standards sowie der Codierung ist von einer Dunkelziffer an nicht diagnostizierten COPD-Patienten auszugehen. Höchstwahrscheinlich unterschätzt diese Prävalenz-Schätzung die wahre Prävalenz der COPD.

Im Rahmen des internationalen Projektes „Burden of Obstructive Lung Disease“ (BOLD) wurden weltweit Daten zur Prävalenz der COPD standardisiert erfasst, wobei für Deutschland Daten einer repräsentativen Stichprobe aus der Region Hannover im Zeitraum von April bis Oktober 2005 erhoben wurden (n = 683). Die Autoren der BOLD-Studie ermitteln eine COPD-Prävalenz von 13,2 % bei Probanden im Alter \geq 40 Jahren in Deutschland (44). Hierbei lag die COPD-Prävalenz insgesamt bei Männern höher als bei Frauen (Männer: 18,1 %; Frauen: 9,3 %). In der Altersgruppe der 40 bis 49-Jährigen lag die COPD-Prävalenz der Frauen jedoch über der der Männer (Männer: 2,2 %; Frauen: 3,0 %). Die Prävalenz der COPD-Schweregrade nach GOLD-Klassifikation verteilt sich dabei wie folgt: 7,4 % GOLD I, 5,0 % GOLD II sowie 0,8 % GOLD III bzw. IV. Unter Berücksichtigung des Raucherstatus zeigt sich sowohl bei Männern als auch bei Frauen eine deutlich zunehmende COPD-Prävalenz in Abhängigkeit der Packungsjahre.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass im Rahmen der deutschen Stichprobe der BOLD-Studie eine Zunahme der COPD-Prävalenz mit zunehmendem Alter und steigendem Zigarettenkonsum festgestellt werden konnte. Die Ergebnisse der deutschen Stichprobe der BOLD-Studie zur COPD-Prävalenz nach Alter und Geschlecht, GOLD-Schweregradeinteilung sowie Raucherstatus bei Probanden im Alter \geq 40 Jahren werden im Folgenden tabellarisch dargestellt (vgl. Tabelle 3-2, Tabelle 3-3, Tabelle 3-4).

Tabelle 3-2: COPD-Prävalenz nach Alter und Geschlecht bei Probanden im Alter \geq 40 Jahren nach Geldmacher et al. 2008

Altersgruppe	Männer	Frauen
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 %

Tabelle 3-3: COPD-Prävalenz nach GOLD-Schweregradeinteilung bei Probanden im Alter ≥ 40 Jahren nach Geldmacher et al. 2008

GOLD-Schweregrad	COPD-Prävalenz bei Probanden im Alter ≥ 40 Jahren
	Dargestellt ist die Häufigkeit der GOLD-Stadien in der untersuchten Stichprobe (n = 683).
I (leicht)	7,4 %
II (mittel)	5,0 %
III-IV (schwer bis sehr schwer)	0,8 %
Gesamt	13,2 %

Tabelle 3-4: COPD-Prävalenz nach Packungsjahren und Geschlecht bei Probanden im Alter ≥ 40 Jahren nach Geldmacher et al. 2008

	Männer	Frauen
Nichtraucher	9,8 %	8,2 %
0 bis 10 Packungsjahre	6,5 %	4,2 %
11 bis 20 Packungsjahre	18,3 %	11,0 %
Über 20 Packungsjahre	29,0 %	13,8 %

Die Ergebnisse der deutschen Stichprobe der BOLD-Studie werden im Folgenden als Grundlage für eine Hochrechnung zur Ermittlung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels verwendet. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass die Datenerhebungsphase der deutschen Stichprobe der BOLD-Studie zwischen April und Oktober 2005 erfolgte. Aufgrund der steigenden Lebenserwartung und der Änderung des Zigarettenkonsums rechnen die Autoren der BOLD-Studie mit einer Zunahme der Erkrankungshäufigkeit der COPD in Deutschland in den darauffolgenden Jahren (44).

Es liegen jedoch keine aktuellen Schätzungen zur Veränderung der COPD-Prävalenz in Deutschland vor, weder seit dem Jahr 2005 bis heute, noch für die nach 2013 kommenden Jahre,

sodass die Ergebnisse der deutschen Stichprobe der BOLD-Studie aufgrund des einige Jahre zurückliegenden Datenerhebungszeitraumes nicht ohne kritische Würdigung zur Schätzung von aktuellen Patientenzahlen herangezogen werden können.

Zusätzlich zu den bereits hervorgehobenen potentiellen Ursachen für eine COPD-Dunkelziffer (u.a. bedingt durch Inkonsistenzen in der Terminologie, den diagnostischen Standards sowie der Codierung) muss daher durch das Heranziehen von Prävalenzschätzungen aus dem Jahr 2005 von einer weiteren Unterschätzung der Patientenzahl ausgegangen werden, die jedoch aufgrund fehlender Daten zur Entwicklung der Erkrankungshäufigkeit der COPD in den Jahren seit 2005 bis heute nicht quantifiziert werden kann.

Für die Ermittlung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels muss zunächst der Anteil der Personen im Alter ≥ 40 Jahren bestimmt werden, da im Rahmen der deutschen Stichprobe der BOLD-Studie nur Probanden im Alter ≥ 40 Jahren befragt wurden. Informationen bezüglich der COPD-Prävalenz in der Population im Alter < 40 Jahren liegen nicht vor. Die Eingrenzung der Population auf Personen im Alter ≥ 40 Jahren im Rahmen der deutschen Stichprobe der BOLD-Studie kann mit der zunehmenden COPD-Prävalenz ab dem 40. Lebensjahr begründet werden (1).

Zur Schätzung der Anzahl der Personen in der Bundesrepublik Deutschland im Alter ≥ 40 Jahren wird auf Zahlen des Statistischen Bundesamtes zurückgegriffen.

Die aktuellsten Angaben zum *Bevölkerungsstand nach Altersgruppen* entstammen aus dem Jahr 2010. Nach Angaben des Statistischen Bundesamtes lebten im Jahr 2010 insgesamt 81.751.602 Personen in Deutschland (45). 31,1 % davon waren im Alter von 40 bis unter 60 Jahren, 21,0 % waren im Alter von 60 bis unter 80 Jahren sowie 5,3 % waren im Alter von 80 Jahren oder älter. Der Anteil der Personengruppe im Alter ≥ 40 Jahren kann damit auf 57,4 % geschätzt werden. Damit waren im Jahr 2010 rund 46.925.420 Personen im Alter ≥ 40 Jahren.

Aktuellere Schätzungen des Statistischen Bundesamtes zur Bevölkerung liegen zum Stand 30. Juni 2012 auf Grundlage des Zensus 2011 vor (46). Jedoch werden keine Angaben zur Verteilung nach Altersgruppen gemacht. Die Eingrenzung der Population auf Personen im Alter ≥ 40 Jahren ist jedoch aufgrund der bezüglich des Alters selektierten Population im Rahmen der deutschen Stichprobe der BOLD-Studie notwendig. Um Verzerrungseffekte zu vermeiden, indem Schätzungen zur Verteilung der Altersgruppen aus dem Jahr 2010 auf Schätzungen zum Bevölkerungsstand aus dem Jahr 2012 übertragen werden, wird für die Ermittlung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels auf die Angaben zum Bevölkerungsstand aus dem Jahr 2010 zurückgegriffen.

Wie in Tabelle 3-3 dargestellt, ermitteln die Autoren der BOLD-Studie eine COPD-Prävalenz von 13,2 % bei Probanden im Alter ≥ 40 Jahren in Deutschland. Übertragen auf die Schätzung der Anzahl der Personen im Alter ≥ 40 Jahren aus dem Jahr 2010 leiden in Deutschland in der Altersgruppe der Personen im Alter ≥ 40 Jahren etwa **6.194.155 Personen** an COPD der GOLD-Schweregrade I bis IV. Diese Schätzung bezieht gesetzlich- und privatversicherte Personen ein, da im Rahmen der deutschen Stichprobe der BOLD-Studie keine Informationen zum Versichertenstatus der Probanden erhoben wurden.

Gemäß Fachinformation ist Ultibro® Breezhaler® zugelassen für die einmal tägliche bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) (28). Aus der Fachinformation ergeben sich keine Einschränkungen der Patientenpopulation hinsichtlich der COPD-Schweregradeinteilung. Unter Berücksichtigung der Behandlungsempfehlungen der Nationalen Versorgungsleitlinie COPD ergeben sich jedoch Einschränkungen der Patientenpopulation hinsichtlich der COPD-Schweregradeinteilung (1).

So sollte sich die Therapie von COPD-Patienten an einem Stufenplan orientieren, dessen Grundlage die Einteilung der Patienten nach den GOLD-Schweregradstufen darstellt (siehe Abschnitt 3.2.1). Für Patienten der Stufe I sollten lediglich *raschwirksame* inhalative Bronchodilatoren *bei Bedarf* angewendet werden. Eine medikamentöse Therapie mit langwirksamen inhalativen Bronchodilatoren als Dauertherapie wird erst bei Patienten der Stufe II und höher empfohlen. Unter Berücksichtigung der Behandlungsempfehlungen der Nationalen Versorgungsleitlinie COPD gehören COPD-Patienten des Schweregrades I daher nicht zur Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels. Entsprechend der vom Gemeinsamen Bundesausschuss veröffentlichten Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des Wirkstoffs Acclidiniumbromid vom Mai 2012 ist das Stufenschema der NVL COPD bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu berücksichtigen, wonach erst ab Stufe II langwirksame Beta-2-Sympathomimetika oder langwirksame Anticholinergika eingesetzt werden sollen (47). Es ist daher zwischen einer Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels nach Fachinformation sowie einer Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels nach Fachinformation unter zusätzlicher Berücksichtigung der Behandlungsempfehlungen der Nationalen Versorgungsleitlinie COPD zu unterscheiden.

Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels wird im Folgenden unter Berücksichtigung der Behandlungsempfehlungen der Nationalen Versorgungsleitlinie COPD hergeleitet. Patienten mit leichtgradiger COPD (= Schweregrad I) werden nicht berücksichtigt. Die Angaben zur COPD-Prävalenz nach GOLD-Schweregradeinteilung werden den Ergebnissen der deutschen Stichprobe der BOLD-Studie nach Geldmacher et al. 2008 (44) entnommen (siehe Tabelle 3-3).

Demnach wurden die Kriterien des GOLD-Schweregrades I von 7,4 % der Probanden erreicht, die des GOLD-Schweregrades II von 5,0 % sowie die der GOLD-Schweregrade III und IV von 0,8 %. Die Häufigkeit der GOLD-Schweregrade II bis IV liegt demnach bei 5,8 % bei Personen im Alter ≥ 40 Jahren. Hochgerechnet auf die deutsche Bevölkerung im Alter ≥ 40 Jahren ist von rund **2.721.674** COPD-Patienten in Deutschland auszugehen, die die Kriterien der GOLD-Schweregrade II bis IV erfüllen und damit einer dauerhaften medikamentösen Behandlung bedürfen (siehe Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Anzahl der COPD-Patienten in Deutschland nach GOLD-Schweregradeinteilung bei Personen im Alter ≥ 40 Jahren (Hochrechnung basierend auf Geldmacher et al. 2008 und Angaben des Statistischen Bundesamtes zum Bevölkerungsstand 2010)

COPD-Schweregradeinteilung nach GOLD	COPD-Prävalenz nach GOLD-Schweregradeinteilung bei Probanden im Alter ≥ 40 Jahren Geldmacher et al. 2008	Anzahl an COPD-Patienten in Deutschland im Alter ≥ 40 Jahren nach GOLD-Schweregradeinteilung (Hochrechnung)
I (leicht)	7,4 %	3.472.481
II (mittel)	5,0 %	2.346.271
III-IV (schwer bis sehr schwer)	0,8 %	375.403
Gesamt Stufe II-IV	5,8 %	2.721.674
Gesamt Stufe I-IV	13,2 %	6.194.155

Zur Ermittlung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels muss der Anteil der GKV-Versicherten an der deutschen Gesamtbevölkerung berücksichtigt werden, da im Rahmen der deutschen Stichprobe der BOLD-Studie keine Informationen zum Versichertenstatus erhoben wurden.

Der Anteil der GKV-Versicherten an der deutschen Gesamtbevölkerung beträgt nach eigener Berechnung aktuell rund 86,7 %, ermittelt aus dem Verhältnis der GKV-Versicherten zur deutschen Gesamtbevölkerung (Stand 2012). Die eigene Berechnung basiert auf Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit zur Anzahl gesetzlich Versicherter in Deutschland sowie des Statistischen Bundesamtes zum aktuellen Bevölkerungsstand.

Nach Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit waren im Jahresdurchschnitt 2012 insgesamt 69.704.323 Personen GKV-versichert (48). Laut Statistischem Bundesamt lag der Bevölkerungsstand zum 30.06.2012 bei rund 80.399.300 Personen (46). Um eine Konsistenz im Zeitraum der Datenerhebung sicher zu stellen, wird an dieser Stelle auf die aktuellen Zahlen zum Bevölkerungsstand zurückgegriffen.

Unter Berücksichtigung des GKV-Anteils von rund 86,7 % wird im Folgenden die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels ermittelt. Hierzu wird der GKV-Anteil proportional auf die hochgerechnete Anzahl der COPD-Patienten im Alter ≥ 40 Jahren in Deutschland nach GOLD-Schweregradeinteilung übertragen (siehe Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-versicherten COPD-Patienten in Deutschland nach GOLD-Schweregradeinteilung bei Personen im Alter ≥ 40 Jahren (Hochrechnung basierend auf Geldmacher et al. 2008 und Angaben des Statistischen Bundesamtes zum Bevölkerungsstand 2010 unter Berücksichtigung des GKV-Anteils nach eigener Berechnung)

COPD-Schweregradeinteilung nach GOLD	Anzahl an COPD-Patienten in Deutschland im Alter ≥ 40 Jahren nach GOLD-Schweregradeinteilung (Hochrechnung, vgl. Tabelle 3-5)	Anzahl an GKV-versicherten COPD-Patienten in Deutschland im Alter ≥ 40 Jahren nach GOLD-Schweregradeinteilung
I (leicht)	3.472.481	3.010.560
II (mittel)	2.346.271	2.034.162
III-IV (schwer bis sehr schwer)	375.403	325.466
Gesamt Stufe II-IV	2.721.674	2.359.628
Gesamt Stufe I-IV	6.194.155	5.370.188

Demnach gibt es in Deutschland rund 5.370.188 GKV-versicherte COPD-Patienten im Alter ≥ 40 Jahren.

Die Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels nach Fachinformation unter zusätzlicher Berücksichtigung der Behandlungsempfehlungen der Nationalen Versorgungsleitlinie COPD umfasst GKV-versicherte COPD-Patienten der GOLD-Schweregrade II bis IV. Basierend auf der durchgeführten Hochrechnung ist von rund **2.359.628** GKV-versicherten COPD-Patienten in den GOLD-Schweregraden II bis IV auszugehen (Schätzung der unteren Grenze).

Aufgrund der fehlenden Angaben in der Literatur zur COPD-Prävalenz in der Altersgruppe der *unter* 40-Jährigen sowie der potentiellen Zunahme der COPD-Prävalenz zwischen dem Datenerhebungszeitraum der deutschen Stichprobe der BOLD-Studie im Jahr 2005 und dem aktuellen Jahr 2013, wird diese Angabe im Folgenden als Schätzung der *unteren Grenze* der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels verwendet.

Zur Herleitung der *oberen Grenze* der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels bedarf es Schätzungen

1. zur aktuellen COPD-Prävalenz bei den unter 40-Jährigen sowie
2. zur Zunahme der COPD-Prävalenz seit 2005 bei Personen im Alter \geq 40 Jahren.

Zu diesen Fragestellungen konnten keine Publikationen mit deutschen Daten identifiziert werden, sodass die obere Grenze der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels im Folgenden mittels einer groben Schätzung hergeleitet werden muss. Diese Schätzung ist mit Unsicherheit verbunden. Durch die Angabe einer Spanne wird diese Unsicherheit in Bezug auf die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation verdeutlicht.

Zu 1. Aktuelle COPD-Prävalenz bei den unter 40-Jährigen

Ein systematischer Review mit Artikeln aus den Jahren 1990 bis 2004 schätzt die COPD-Prävalenz bei den unter 40-Jährigen auf 3,1 % (49).

Entsprechend der aktuellen Angaben des Statistischen Bundesamtes zum Bevölkerungsstand nach Altersgruppen aus dem Jahr 2010 lebten im Jahr 2010 insgesamt 81.751.602 Personen in Deutschland (45). 42,6% davon waren im Alter von unter 40 Jahren, was rund 34.826.182 Personen entspricht. Unter Annahme einer COPD-Prävalenz bei den unter 40-Jährigen von 3,1 % muss von weiteren 1.079.612 COPD-Patienten in Deutschland ausgegangen werden. Unter Berücksichtigung des aktuellen GKV-Anteils von rund 86,7 % steigt die Anzahl der GKV-versicherten COPD-Patienten in der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels damit um rund **935.998 Personen** (GOLD-Schweregradstufen I-IV).

Mangels Daten zur Verteilung der GOLD-Schweregrade bei den Personen im Alter $<$ 40 Jahren werden die Ergebnisse der deutschen Stichprobe der BOLD-Studie zur

Ermittlung der GKV-versicherten COPD-Patienten in den GOLD-Schweregraden II bis IV auf die Personen im Alter < 40 Jahre übertragen (Prävalenz: 7,4 % GOLD-Schweregrad I; 5 % GOLD-Schweregrad II; 0,8 % GOLD-Schweregrad III-IV). Damit steigt die Anzahl der GKV-versicherten COPD-Patienten in der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels unter Berücksichtigung der Behandlungsempfehlungen der NVL um **411.272 Personen** (GOLD-Schweregradstufen II-IV).

Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-versicherten COPD-Patienten in Deutschland nach GOLD-Schweregradeinteilung bei Personen im Alter < 40 Jahren (Hochrechnung basierend auf Geldmacher et al. 2008 und Angaben des Statistischen Bundesamtes zum Bevölkerungsstand 2010 unter Berücksichtigung des GKV-Anteils nach eigener Berechnung)

COPD-Schweregradeinteilung nach GOLD	Anzahl an COPD-Patienten in Deutschland im Alter < 40 Jahren nach GOLD-Schweregradeinteilung (Hochrechnung)	Anzahl an GKV-versicherten COPD-Patienten in Deutschland im Alter < 40 Jahren nach GOLD-Schweregradeinteilung (Hochrechnung)
I (leicht)	605.237	524.726
II (mittel)	408.944	354.545
III-IV (schwer bis sehr schwer)	65.431	56.727
Gesamt Stufe II-IV	474.375	411.272
Gesamt Stufe I-IV	1.079.612	935.998

Zu 2. Zunahme der COPD-Prävalenz seit 2005 bei Personen im Alter \geq 40 Jahren

Es liegen keine aktuellen Schätzungen zur COPD-Prävalenz in Deutschland vor, sodass die Zunahme der Erkrankungshäufigkeit der COPD seit Durchführung der BOLD-Studie im Jahre 2005 nicht genau angegeben werden kann. Mangels Angaben zur Veränderung der COPD-Prävalenz seit 2005 wird vereinfachend von einer Zunahme um 1 % ausgegangen.

Ausgehend von einer Population von rund 46.925.420 Personen im Alter \geq 40 Jahren wäre demnach von zusätzlich **469.254** COPD-Patienten in Deutschland auszugehen.

Unter Berücksichtigung des aktuellen GKV-Anteils von rund 86,7 % steigt die Anzahl der GKV-versicherten COPD-Patienten in Deutschland damit um rund **406.832** (GOLD-Schweregradstufen I-IV). Zur Ermittlung der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels unter Berücksichtigung der Behandlungsempfehlungen der NVL COPD werden die Ergebnisse der deutschen Stichprobe der BOLD-Studie zur Verteilung der Patienten auf die GOLD-Schweregrade auf die Schätzung der Zunahme der COPD-Prävalenz übertragen (Prävalenz: 7,4 % GOLD-Schweregrad I; 5 % GOLD-Schweregrad II; 0,8 % GOLD-Schweregrad III-IV). Unter Berücksichtigung dieser Verteilung wird die Zunahme der GKV-versicherten COPD-Patienten im Alter ≥ 40 Jahren seit 2005 in Deutschland auf rund **178.760** Personen geschätzt (GOLD-Schweregradstufen II-IV).

Tabelle 3-8: Geschätzte Zunahme der Anzahl der GKV-versicherten COPD-Patienten in Deutschland nach GOLD-Schweregradeinteilung bei Personen im Alter ≥ 40 Jahren seit 2005 (Hochrechnung basierend auf Geldmacher et al. 2008 und Angaben des Statistischen Bundesamtes zum Bevölkerungsstand 2010 unter Berücksichtigung des GKV-Anteils nach eigener Berechnung)

COPD-Schweregrad-einteilung nach GOLD	Geschätzte Zunahme der Anzahl an COPD-Patienten in Deutschland im Alter ≥ 40 Jahren nach GOLD-Schweregradeinteilung seit 2005 (Hochrechnung)	Geschätzte Zunahme der Anzahl an GKV-versicherten COPD-Patienten in Deutschland im Alter ≥ 40 Jahren nach GOLD-Schweregradeinteilung seit 2005 (Hochrechnung)
I (leicht)	263.067	228.072
II (mittel)	177.748	154.103
III-IV (schwer bis sehr schwer)	28.440	24.656
Gesamt Stufe II-IV	206.187	178.760
Gesamt Stufe I-IV	469.254	406.832

Die Herleitung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels nach Fachinformation sowie unter zusätzlicher Berücksichtigung der Behandlungsempfehlungen der Nationalen Versorgungsleitlinie COPD wird in Tabelle 3-9 zusammengefasst.

Tabelle 3-9: Zusammenfassende Darstellung zur Anzahl der GKV-versicherten COPD-Patienten in Deutschland nach GOLD-Schweregradeinteilung

	Anzahl an GKV-versicherten COPD-Patienten in Deutschland Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels nach <i>Fachinformation</i> unter zusätzlicher Berücksichtigung der Behandlungsempfehlungen der <i>Nationalen Versorgungsleitlinie COPD</i> (GOLD-Schweregrade II bis IV)
Hochrechnung basierend auf deutscher Stichprobe der BOLD- Studie für Personen im Alter von ≥ 40 Jahren UNTERE GRENZE	2.359.628
Hochrechnung für Personen im Alter von < 40 Jahren (Annahme: 3,1 %)	411.272
Zunahme der COPD-Prävalenz seit 2005 bei Personen im Alter ≥ 40 Jahren (Annahme: 1 %)	178.760
Gesamt OBERE GRENZE	2.949.660
Mittelwert aus unterer und oberer Grenze	2.654.644

Die Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels *nach Fachinformation unter zusätzlicher Berücksichtigung der Behandlungsempfehlungen der Nationalen Versorgungsleitlinie COPD* (GOLD-Schweregrade II bis IV) liegt im Mittel bei **2.654.644** GKV-versicherten COPD-Patienten [Min.: 2.359.628; Max.: 2.949.660]. Diese Schätzung zur Anzahl der GKV-versicherten COPD-Patienten in den GOLD-Schweregraden II bis IV wird im Weiteren als Grundlage für die Berechnung der Jahrestherapiekosten herangezogen.

Dies stimmt mit den Angaben zur Anzahl der Patienten im Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Acilidiniumbromid vom 21. März 2013 überein (50). Für die bronchodilatatorische Dauertherapie bei Erwachsenen mit COPD wird die Zielpopulation unter Berücksichtigung des Stufenschemas der NVL COPD hierbei auf 2,4 bis 2,8 Millionen Patienten geschätzt.

Wie dargelegt, ermitteln die Autoren der BOLD-Studie die Prävalenz der COPD-Schweregrade nach GOLD-Klassifikation wie folgt: 7,4 % GOLD I, 5,0 % GOLD II sowie 0,8 % GOLD III bzw. IV (44). Unter Verwendung dieser Verteilung über die GOLD-Schweregrade I bis IV unterteilt sich die Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels nach *Fachinformation* unter

zusätzlicher Berücksichtigung der Behandlungsempfehlungen der Nationalen Versorgungsleitlinie COPD (GOLD-Schweregrade II bis IV) entsprechend:

- GOLD Stufe II: im Mittel **2.288.486** GKV-versicherte COPD-Patienten [Min.: 2.034.162; Max.: 2.542.810]
- GOLD Stufe III-IV: im Mittel **366.158** GKV-versicherte COPD-Patienten [Min.: 325.466; Max.: 406.850]

Aus der BOLD-Studie können keine Informationen zur Verteilung zwischen den GOLD-Stufen III und IV entnommen werden. Hilfsweise wird daher auf eine Publikation zurückgegriffen, die auf einer Auswertung des Adelphi-Panels mit 3.813 COPD-Patienten basiert (51). Im Rahmen des Panels waren 17 % der Patienten in Stufe I, 63 % in Stufe II, 16 % in Stufe III und 4 % in Stufe IV. Unter Verwendung der Verteilung zwischen den GOLD-Schweregraden III und IV (Verhältnis 4:1) unterteilt sich die Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels nach Fachinformation unter zusätzlicher Berücksichtigung der Behandlungsempfehlungen der Nationalen Versorgungsleitlinie COPD (GOLD-Schweregrade II bis IV) weiter wie folgt:

- GOLD Stufe II: im Mittel **2.288.486** GKV-versicherte COPD-Patienten [Min.: 2.034.162; Max.: 2.542.810]
- GOLD Stufe III: im Mittel **292.926** GKV-versicherte COPD-Patienten [Min.: 260.373; Max.: 325.480]
- GOLD Stufe IV: im Mittel **73.232** GKV-versicherte COPD-Patienten [Min.: 65.093; Max.: 81.370]

Kritische Würdigung des Vorgehens zur Ermittlung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Die Ergebnisse der deutschen Stichprobe der BOLD-Studie sind aufgrund ihres regionalen Fokus auf den Raum Hannover mit Unsicherheit verbunden und sollten daher mit Vorsicht interpretiert werden, wenn diese als Grundlage einer Schätzung zur Erkrankungshäufigkeit in Deutschland herangezogen werden. Im Gegensatz zu Asthma, wo von regionalen Prävalenzunterschieden bis zum 20-Fachen ausgegangen wird, geht man bei der COPD von einer geographisch relativ homogen verteilten Prävalenz aus (1). Die Verwendung der Ergebnisse der BOLD-Studie erscheint daher dennoch gerechtfertigt, um als Grundlage für Schätzungen zum Umfang von Patientenpopulationen herangezogen zu werden. Es wird hierbei angenommen, dass die in der Region Hannover festgestellte COPD-Erkrankungshäufigkeit auch Gültigkeit für andere Regionen in Deutschland hat. Diese Schätzung stellt aufgrund ihrer Unsicherheit eine

Untergrenze der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels dar (vgl. Tabelle 3-9). Es wurde versucht, diese Unsicherheit durch Herleitung einer oberen Grenze der Zielpopulation zu quantifizieren.

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. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Für den Zeitraum bis 2020 haben Lopez und Murray eine weltweite Zunahme von Prävalenz, Morbidität und Mortalität der COPD vorausgesagt (52). So wird davon ausgegangen, dass die Mortalität der COPD bis zum Jahr 2020 von der vierten an die dritte Stelle der weltweiten Statistik für Todesursachen vorrücken wird (1).

Auch für Deutschland wird von einer Zunahme der COPD-Prävalenz ausgegangen. So kommen die Autoren Geldmacher et al. basierend auf den Ergebnissen der deutschen Stichprobe der BOLD-Studie und unter Berücksichtigung der steigenden Lebenserwartung sowie der Änderung des Zigarettenkonsums zu dem Schluss, dass die Erkrankungshäufigkeit der COPD in den kommenden Jahren insbesondere bei Frauen weiter zunehmen wird (44).

Die Änderungen der Prävalenz und Inzidenz der COPD in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre können nicht genau beziffert werden. Mangels verfügbarer Daten kann die Veränderung der Erkrankungshäufigkeit innerhalb der nächsten 5 Jahre nur Annahmen basiert geschätzt werden. Aufgrund der Hinweise in der Literatur, dass mit einer weltweiten Zunahme der COPD-Prävalenz zu rechnen sei, wird von einer leichten Zunahme der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels innerhalb der nächsten 5 Jahre von 0,5 % bis 1 % ausgegangen (vgl. Tabelle 3-10). Die Zielpopulation würde sich damit bis zum Jahr 2018 um 0,5 % bis 1 % erhöhen.

Ausgehend von der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels nach Fachinformation unter zusätzlicher Berücksichtigung der Behandlungsempfehlungen der Nationalen Versorgungsleitlinie COPD (GOLD-Schweregrade II bis IV) von im Mittel rund **2.654.644** GKV-versicherten COPD-Patienten [Min.: 2.359.628; Max.: 2.949.660], wäre bei einer Zunahme der Zielpopulation um 0,5 % innerhalb der nächsten 5 Jahre mit ca. 2.655 zusätzlichen Patienten pro Jahr zu rechnen (lineare Extrapolation). Innerhalb der nächsten 5 Jahre könnte die Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels nach Fachinformation unter

zusätzlicher Berücksichtigung der Behandlungsempfehlungen der Nationalen Versorgungsleitlinie COPD (GOLD-Schweregrade II bis IV) so im Mittel auf **2.667.917** GKV-versicherte COPD-Patienten anwachsen.

Bei einer Zunahme der Zielpopulation um 1 % innerhalb der nächsten 5 Jahre wäre mit ca. 5.309 zusätzlichen Patienten pro Jahr zu rechnen (lineare Extrapolation), sodass die Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels nach Fachinformation unter zusätzlicher Berücksichtigung der Behandlungsempfehlungen der Nationalen Versorgungsleitlinie COPD (GOLD-Schweregrade II bis IV) so im Mittel auf **2.681.190** GKV-versicherte COPD-Patienten anwachsen könnte.

Tabelle 3-10: Geschätzte Änderung der Anzahl an GKV-versicherten COPD-Patienten in Deutschland in der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels nach Fachinformation unter zusätzlicher Berücksichtigung der Behandlungsempfehlungen der NVL COPD in den Jahren 2014-2018

Anzahl an GKV-versicherten COPD-Patienten in Deutschland in der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels nach Fachinformation unter zusätzlicher Berücksichtigung der Behandlungsempfehlungen der Nationalen Versorgungsleitlinie COPD (GOLD-Schweregrade II bis IV) bei angenommener Zunahme der COPD-Prävalenz um ...	2013	2014	2015	2016	2017	2018
... 0,5 %						
Untere Grenze	2.359.628	2.361.988	2.364.347	2.366.707	2.369.067	2.371.426
Obere Grenze	2.949.660	2.952.610	2.955.559	2.958.509	2.961.459	2.964.408
Mittelwert	2.654.644	2.657.299	2.659.953	2.662.608	2.665.263	2.667.917
... 1 %						
Untere Grenze	2.359.628	2.364.347	2.369.067	2.373.786	2.378.505	2.383.224
Obere Grenze	2.949.660	2.955.559	2.961.459	2.967.358	2.973.257	2.979.157
Mittelwert	2.654.644	2.659.953	2.665.263	2.670.572	2.675.881	2.681.190

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11: 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).

Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Ultibro® Breezhaler®	<p><u>Untere Grenze:</u> 2.359.628 GKV-versicherte COPD-Patienten in den GOLD-Schweregraden II bis IV</p> <p><u>Obere Grenze:</u> 2.949.660 GKV-versicherte COPD-Patienten in den GOLD-Schweregraden II bis IV</p> <p><u>Im Mittel</u> 2.654.644 GKV-versicherte COPD-Patienten in den GOLD-Schweregraden II bis IV</p>

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran.

Für die Herleitung der unteren Grenze der Anzahl der GKV-versicherten COPD-Patienten in der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels nach Fachinformation unter zusätzlicher Berücksichtigung der Behandlungsempfehlungen der NVL COPD wurden die Ergebnisse der deutschen Stichprobe der BOLD-Studie als Grundlage verwendet (44).

Zur Schätzung der Anzahl der Personen in der Bundesrepublik Deutschland im Alter ≥ 40 Jahren wurde auf Zahlen des Statistischen Bundesamtes zum Bevölkerungsstand nach Altersgruppen aus dem Jahr 2010 zurückgegriffen (45).

Die Ermittlung des aktuellen Anteils der GKV-Versicherten an der deutschen Gesamtbevölkerung basiert auf Angaben des Statistischen Bundesamtes zum Bevölkerungsstand mit Stand vom 30.06.2012 (46) sowie des Bundesministeriums für Gesundheit zur Anzahl gesetzlich Versicherter in Deutschland im Jahr 2012 (48).

Zur Herleitung der oberen Grenze der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels nach Fachinformation unter zusätzlicher Berücksichtigung der Behandlungsempfehlungen der NVL COPD wurden Schätzungen zur COPD-Prävalenz bei den unter 40-Jährigen (49) sowie zur Zunahme der COPD-Prävalenz seit 2005 bei Personen im Alter ≥ 40 Jahren verwendet.

Durch die Angabe der Spanne aus oberer und unterer Grenze wurde versucht, die Unsicherheit in Bezug auf die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation zu quantifizieren. Die Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels ergibt sich als mittlerer Wert aus der hergeleiteten unteren und oberen Grenze (2.654.644 GKV-versicherte COPD-Patienten in den GOLD-Schweregrade II bis IV [Min.: 2.359.628; Max.: 2.949.660]).

3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. 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.

Tabelle 3-12: 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
Ultibro® Breezhaler®	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) Stufe II	Beträchtlich	2.288.486 [Min.: 2.034.162; Max.: 2.542.810]
	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) Stufe III	Beträchtlich	292.926 [Min.: 260.373; Max.: 325.480]
	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) Stufe IV	Nicht quantifizierbar	73.232 [Min.: 65.093; Max.: 81.370]
Gesamt			2.654.644 [2.359.628 bis 2.949.660]

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Ein relevanter Unterschied hinsichtlich des Ausmaßes des patientenrelevanten Zusatznutzens ergab sich für einzelne Patientengruppen nicht. Daher ist für jeweils alle Patienten im Anwendungsgebiet von dem in Tabelle 3-12 genannten Ausmaß eines patientenrelevanten Zusatznutzens auszugehen (siehe Modul 4). Die Herleitung der Patientenzahlen wurde bereits in Abschnitt 3.2.3 ausführlich beschrieben.

3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Für den Abschnitt 3.2 wurden unsystematische Literaturrecherchen zum Erkrankungsbild COPD, therapeutischem Bedarf und zur Epidemiologie COPD in der firmeninternen Datenbank, in Embase und in Medline durchgeführt.

Zusätzlich wurde im Internet nach Beschlüssen des Gemeinsamen Bundesausschusses zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V gesucht.

Für die Schätzung der Prävalenz wurde eine Datenerhebung aus Deutschland (44) sowie ein systematischer Review (49) zu Grunde gelegt. Als Quelle für Angaben zur Gesamtbevölkerung und zur Anzahl der gesetzlich Krankenversicherten wurden veröffentlichte Statistiken des Bundesministeriums für Gesundheit und des statistischen Bundesamtes verwendet.

3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z.B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z.B. Vancouver oder Harvard).

1. Bundesaerztekammer, Kassenaerztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. 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>.
2. 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>.
3. American Thoracic Society, European Respiratory Society Task Force. Standards of the diagnosis and management of patients with COPD [Internet] Version 1.2. 2004 [Zuletzt aktualisiert 08.09.2005; abgerufen am 03.04.2013]; Abrufbar unter: <http://www.thoracic.org/go/copd>.
4. World Health Organization. Chronic obstructive pulmonary disease. 2011 [Zuletzt aktualisiert Februar 2011; abgerufen am 3. April 2013]; Abrufbar unter: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/en/print.html>.
5. Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE, Hanania NA, Criner G, van der Molen T, et al. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *AnnInternMed*. 2011;155(3):179-91.
6. Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J*. 2004;23(6):932-46. Epub 2004/06/29.
7. Celli BR, Halbert RJ, Nordyke RJ, Schau B. Airway obstruction in never smokers: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Med*. 2005;118(12):1364-72.
8. Ezzati M. Indoor air pollution and health in developing countries. *Lancet*. 2005;366(9480):104-6. Epub 2005/07/12.
9. IQWiG. Erstellung von evidenzbasierten Patienteninformationen zum Thema: Chronisch obstruktive Atemwegserkrankungen - COPD (Auftrag P05-05A, Version 1.0). Köln: IQWiG; 2007 [Zuletzt aktualisiert 08. Februar 2007; abgerufen am 04. April 2013]; Abrufbar unter: <https://www.iqwig.de/p05-05a-evidenzbasierte-patienteninformationen.986.html?tid=1212>.

10. Mannino DM, Buist AS. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet*. 2007;370(9589):765-73. Epub 2007/09/04.
11. IQWiG. Tiotropium bei COPD - Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan (Auftrag A05-18, Version 1.0). 2010 [Zuletzt aktualisiert 02.08.2010; abgerufen am 29.08.2013]; Abrufbar unter: https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/a05_18_tiotropiumbromid_bei_copd.1142.html.
12. Worth H, Buhl R, Cegla U, Criece CP, Gillissen A, Kardos P, et al. [Guidelines for the diagnosis and treatment chronic obstructive bronchitis and pulmonary emphysema issued by Deutsche Atemwegsliga and Deutsche Gesellschaft für Pneumologie]. *Pneumologie*. 2002;56(11):704-38. Epub 2002/11/21. Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD).
13. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001;163(5):1256-76. Epub 2001/04/24.
14. Hruby J, Butler J. Variability of routine pulmonary function tests. *Thorax*. 1975;30(5):548-53. Epub 1975/10/01.
15. Stanbrook MB, Corey M, Tullis DE. The repeatability of forced expiratory volume measurements in adults with cystic fibrosis. *Chest*. 2004;125(1):150-5. Epub 2004/01/14.
16. Wouters EF, Postma DS, Fokkens B, Hop WC, Prins J, Kuipers AF, et al. Withdrawal of fluticasone propionate from combined salmeterol/fluticasone treatment in patients with COPD causes immediate and sustained disease deterioration: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2005;60(6):480-7. Epub 2005/06/01.
17. IQWiG. Tiotropium bei COPD. 2012 [Zuletzt aktualisiert 26.06.2012; abgerufen am 10.10.2013]; Abrufbar unter: https://www.iqwig.de/download/A05-18_Abschlussbericht_Tiotropiumbromid-bei-COPD.pdf.
18. MEDA Pharma. Fachinformation Novopulmon Novolizer. 2013.
19. Ratiopharm. Fachinformation Beclometason-ratio. 2007.
20. GlaxoSmithKline. Fachinformation Flutide. 2012.
21. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Mullerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *The New England journal of medicine*. 2010;363(12):1128-38. Epub 2010/09/17.
22. NICE. Chronic obstructive pulmonary disease - Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care (partial update). 2010 [Zuletzt aktualisiert Juni 2010; abgerufen am 4. April 2013]; Abrufbar unter: <http://guidance.nice.org.uk/CG101/NICEGuidance/pdf/English>.

23. McKenzie DK, Abramson M, Crockett AJ, Dabscheck E, Glasgow N, Jenkins S, et al. The COPD-X Plan: Australian and New Zealand Guidelines for the management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2011 [Zuletzt aktualisiert Juni 2012; abgerufen am 4. April 2013]; Abrufbar unter: <http://www.copdx.org.au/the-copd-x-plan-pdf>.
24. Spencer S, Calverley PM, Burge PS, Jones PW. Impact of preventing exacerbations on deterioration of health status in COPD. *Eur Respir J.* 2004;23(5):698-702. Epub 2004/06/05.
25. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J.* 2009;33(5):1165-85. Epub 2009/05/02.
26. Barr RG, Bluemke DA, Ahmed FS, Carr JJ, Enright PL, Hoffman EA, et al. Percent emphysema, airflow obstruction, and impaired left ventricular filling. *The New England journal of medicine.* 2010;362(3):217-27. Epub 2010/01/22.
27. Lange P, Marott JL, Vestbo J, Olsen KR, Ingebrigtsen TS, Dahl M, et al. Prediction of the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease, using the new GOLD classification: a study of the general population. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2012;186(10):975-81. Epub 2012/09/22.
28. Novartis. Fachinformation Ultibro Breezhaler. 2013.
29. Statistisches Bundesamt. Todesursachen in Deutschland 2011. 2012 [Zuletzt aktualisiert 6.12.2012; abgerufen am 2013/02/18/]; Abrufbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen.html>.
30. Bentsen SB, Rokne B, Wahl AK. Comparison of health-related quality of life between patients with chronic obstructive pulmonary disease and the general population. *Scandinavian journal of caring sciences.* 2012. Epub 2012/11/06.
31. Medizinische Hochschule Hannover. Gefährliche Atemnot: Kompetenznetz Asthma und COPD erforscht bessere Diagnose und Therapie. 2010 [Zuletzt aktualisiert 16.03.2010; abgerufen am 25.09.2013]; Abrufbar unter: http://www.mh-hannover.de/46.html?&no_cache=1&tx_ttnews%5Btt_news%5D=1500&cHash=c73343f415ad818596ad4574498e7763.
32. Habraken JM, ter Riet G, Gore JM, Greenstone MA, Weersink EJ, Bindels PJ, et al. Health-related quality of life in end-stage COPD and lung cancer patients. *Journal of pain and symptom management.* 2009;37(6):973-81. Epub 2009/04/28.
33. Vogelmeier C, Koczulla R, Fehrenbach H, Bals R. [Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease]. *Internist (Berl).* 2006;47(9):885-90, 92.
34. Decramer M, Miravittles M, Price D, Roman-Rodriguez M, Llor C, Welte T, et al. New horizons in early stage COPD--improving knowledge, detection and treatment. *Respiratory medicine.* 2011;105(11):1576-87. Epub 2011/01/18.
35. Lemmer B. Bronchospasmolytika und Antiasthmata. In: Schwabe U, Paffrath D, Hrsg. *Arzneiverordnungsreport 2012.* Berlin, Heidelberg: Springer Verlag GmbH 2012. p. 497-514.

36. 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.
37. 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.
38. van Noord JA, Buhl R, Laforce C, Martin C, Jones F, Dolker M, et al. QVA149 demonstrates superior bronchodilation compared with indacaterol or placebo in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2010;65(12):1086-91. Epub 2010/10/28.
39. Van de Maele B, Fabbri LM, Martin C, Horton R, Dolker M, Overend T. Cardiovascular safety of QVA149, a combination of Indacaterol and NVA237, in COPD patients. *Copd*. 2010;7(6):418-27. Epub 2010/12/21.
40. Jones RC, Hyland ME, Hanney K, Erwin J. A qualitative study of compliance with medication and lifestyle modification in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Primary care respiratory journal : journal of the General Practice Airways Group*. 2004;13(3):149-54. Epub 2006/05/17.
41. Restrepo RD, Alvarez MT, Wittnebel LD, Sorenson H, Wettstein R, Vines DL, et al. Medication adherence issues in patients treated for COPD. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2008;3(3):371-84. Epub 2008/11/11.
42. Chapman KR, Fogarty CM, Peckitt C, Lassen C, Jadayel D, Dederichs J, et al. Delivery characteristics and patients' handling of two single-dose dry-powder inhalers used in COPD. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2011;6:353-63. Epub 2011/07/16.
43. Colthorpe P, Vooshar T, Kieckbusch T, Cuoghi E, Jauernig J. Delivery characteristics of a low-resistance dry-powder inhaler used to deliver the long-acting muscarinic antagonist glycopyrronium. *Journal of Drug Assessment*. 2013;2:11-6.
44. Geldmacher H, Biller H, Herbst A, Urbanski K, Allison M, Buist AS, et al. [The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Germany. Results of the BOLD study]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2008;133(50):2609-14.
45. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Altersgruppen - Deutschland. Wiesbaden: 2013 [Zuletzt aktualisiert 2013; abgerufen am 08.07.2013]; Abrufbar unter: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/Indikatoren/LangeReihen/Bevoelkerung/Irbev01.html>.
46. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. Wiesbaden: 2013 [Zuletzt aktualisiert 2013; abgerufen am 08.07.2013]; Abrufbar unter: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html;jsessionid=54864DDB78463AFB2D94AD62555C30BD.cae3.

47. Gemeinsamer Bundesausschuss. Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. 2012 [Zuletzt aktualisiert 02.05.2012; abgerufen am 27.09.2013]; Abrufbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/91-1033-41/Informationen%20zur%20zVT_Aclidiniumbromid.pdf.
48. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Jahresdurchschnitt 2012. 2013 [Zuletzt aktualisiert 25.03.2013; abgerufen am 08.07.2013]; Abrufbar unter: <http://www.bmg.bund.de/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung.html>.
49. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. Eur Respir J. 2006;28(3):523-32.
50. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Acclidiniumbromid. 2013 [Zuletzt aktualisiert 21.03.2013; abgerufen am 27.09.2013]; Abrufbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1674/2013-03-21_AM-RL-XII_Aclidiniumbromid_BAnz.pdf.
51. Vestbo J, Vogelmeier C, Small M, Higgins V. Understanding the GOLD 2011 Strategy as applied to a real-world COPD population. BMC Pulmonary Medicine. 2013;Manuscript submitted.
52. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS medicine. 2006;3(11):e442. Epub 2006/11/30.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 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 und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen (z.B. Zyklen, Episoden) pro Patient pro Jahr an (bei kontinuierlicher Behandlung ist in der Spalte „Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr“ „kontinuierlich“ anzugeben). Geben Sie jeweils auch die Behandlungsdauer in Tagen an (bei kontinuierlicher Behandlung: 365 Tage bei täglicher Behandlung, 182 bei zweitäglicher Behandlung etc.; sonst Angabe als Mittelwert und Spannweite) an. Fügen Sie für jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)
Ultibro® Breezhaler®	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II – IV)	kontinuierlich	kontinuierlich	365 Tage bei täglicher Behandlung
SPIRIVA® 18 µg (Tiotropium) + Formoterol (2x täglich)	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II – IV)	kontinuierlich	kontinuierlich	365 Tage bei täglicher Behandlung

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehend aus Tiotropium und Formoterol wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen (1-3). Stellvertretend für den Wirkstoff Formoterol wird hierbei auf die Fachinformation von Foradil® P zurückgegriffen. Zusätzlich wird für Formoterol Bezug zum revidierten Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung des Wirkstoffes Aclidiniumbromid vom 20. Juni 2013 genommen (4).

Zu bewertendes Arzneimittel

Die empfohlene Tagesdosis von Ultibro® Breezhaler® besteht aus der einmal täglichen Inhalation des Inhalts einer Kapsel mit dem Ultibro® Breezhaler®-Inhalator. Die Behandlung sollte kontinuierlich bei täglicher Gabe erfolgen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Entsprechend der Fachinformation von Spiriva® 18 µg (Tiotropium) wird die einmal tägliche Inhalation des Inhaltes von einer Kapsel mit dem HandiHaler® zur jeweils gleichen Tageszeit empfohlen. Die Behandlung sollte kontinuierlich bei täglicher Gabe erfolgen.

Gemäß Fachinformation von Foradil® P wird zur Dauertherapie der COPD in der Regel morgens und abends je 1 Inhalationskapsel empfohlen. Entsprechend dem Änderungsbeschluss zu Aclidiniumbromid vom 20. Juni 2013 ist der Behandlungsmodus von Formoterol „2 x täglich“ (4).

Hinweis: Bei der Angabe der Behandlungsdauer wird auf die Berücksichtigung von Schaltjahren verzichtet, sodass hier und im Folgenden bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten von 365 Tagen pro Jahr ausgegangen wird.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 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 3-13). Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Ultibro® Breezhaler®	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II – IV)	365
SPIRIVA® 18 µg (Tiotropium) + Formoterol (2x täglich)	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II – IV)	365

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie als DDD (Defined Daily Dose) an. 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 3-15: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Ultibro® Breezhaler®	365 DDD 365 Tage/Jahr x 110 µg/Tag + 50 µg/Tag
SPIRIVA® 18 µg (Tiotropium) + Formoterol (2x täglich)	365 DDD 365 Tage/Jahr x 18 µg/Tag 365 DDD 365 Tage/Jahr x 24 µg/Tag

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 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 Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie wurden den jeweiligen Fachinformationen (1-3) bzw. der amtlichen Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2013 entnommen (5).

Die empfohlene Tagesdosis des zu bewertenden Arzneimittels besteht gemäß Fachinformation von Ultibro® Breezhaler® aus der einmal täglichen Inhalation des Inhalts einer Kapsel. Jede Kapsel enthält 143 µg Indacaterolmaleat, entsprechend 110 µg Indacaterol, und 63 µg Glycopyrroniumbromid, entsprechend 50 µg Glycopyrronium. Die Behandlung sollte kontinuierlich bei täglicher Gabe erfolgen.

Entsprechend der Fachinformation von Spiriva® 18 µg (Tiotropium) wird die einmal tägliche Inhalation des Inhaltes von einer Kapsel (18 µg) mit dem HandiHaler® zur jeweils gleichen Tageszeit empfohlen. Die Behandlung sollte kontinuierlich bei täglicher Gabe erfolgen. Laut amtlicher Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2013 entspricht die definierte Tagesdosis von Tiotropium (ATC-Code: R03BB04) 18 µg Inhalationspulver zur Inhalation. Bei täglicher Therapie mit Tiotropium beträgt der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient 365 DDD (365 Tage/Jahr x 18 µg/Tag) und damit 365 Kapseln/Jahr.

Gemäß Fachinformation von Foradil® P (Formoterol) wird zur Dauerbehandlung der COPD die zweimal tägliche Inhalation des Inhaltes von einer Kapsel (12 µg) mit dem Aerolizer®-Inhalator in der Regel morgens und abends empfohlen. Die Behandlung sollte kontinuierlich bei täglicher Gabe erfolgen. Laut amtlicher Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2013 entspricht die definierte Tagesdosis von Formoterol (ATC-Code: R03AC13) 24 µg Inhalationspulver zur Inhalation. Bei täglicher Therapie mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, bestehend aus Tiotropium und Formoterol, beträgt der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient 2x 365 DDD (365 Tage/Jahr x 18 µg/Tag für Tiotropium sowie 365 Tage/Jahr x 24 µg/Tag für Formoterol) und damit 365 Kapseln/Jahr mit Tiotropium sowie 730 Kapseln/Jahr mit Formoterol.

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

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. 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.

Indacaterol/Glycopyrronium

(Ultibro® Breezhaler®/Xoterna® Breezhaler®)

Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Ultibro® Breezhaler® 30 Kapseln	87,61	76,06 [1,85 ^a ; 9,70 ^b]
Ultibro® Breezhaler® 90 Kapseln	240,84	209,90 [1,85 ^a ; 29,09 ^b]
SPIRIVA® 18 µg Inhalationspulver Nachfüllpack 30 Kapseln	67,66	57,09 [1,85 ^a ; 8,72 ^b]
SPIRIVA® 18 µg Inhalationspulver Nachfüllpack 60 Kapseln	124,85	103,64 [1,85 ^a ; 19,36 ^b]
SPIRIVA® 18 µg Inhalationspulver Nachfüllpack 90 Kapseln	176,30	149,00 [1,85 ^a ; 25,45 ^b]
SPIRIVA® 18 µg Inhalationspulver mit HandiHaler® 30 Kapseln	69,15	58,34 [1,85 ^a ; 8,96 ^b]
Formoterol 12 µg 60 Inhalationskapseln [9,83] ^d	43,65	39,22 [1,85 ^a ; 2,58 ^b]
Formoterol 12 µg 60 Inhalationskapseln [10,24] ^d	45,62	41,03 [1,85 ^a ; 2,74 ^b]
Formoterol 12 µg 100 Inhalationskapseln [9,83] ^d	63,50	57,50 [1,85 ^a ; 4,15 ^b]
Formoterol 12 µg 100 Inhalationskapseln [10,24] ^d	66,51	60,27 [1,85 ^a ; 4,39 ^b]

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

Formoterol 12 µg 120 Inhalationskapseln [9,83] ^d	73,13	66,36 [1,85 ^a ; 4,92 ^b]
Formoterol 12 µg 120 Inhalationskapseln [10,24] ^d	76,72	69,67 [1,85 ^a ; 5,20 ^b]
Formoterol 12 µg 180 Inhalationskapseln [9,83] ^d	101,39	92,39 [1,85 ^a ; 7,15 ^b]
Formoterol 12 µg 180 Inhalationskapseln [10,24] ^d	106,60	97,19 [1,85 ^a ; 7,56 ^b]
a: Rabatt nach § 130 SGB V b: Rabatt nach § 130a SGB V (mit Ausnahme der Rabatte nach § 130a Absatz 8 SGB V) c: Für Formoterol Angabe des Festbetrages entsprechend Packungsgröße. Angaben zum Stand vom 15.09.2013 (Quelle: Liste der Festbetragsarzneimittel nach § 35 SGB V (6)). d: Angabe der zur Berechnung des Festbetrages nach § 35 SGB V zu Grunde gelegten Wirkstoffmenge.		

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

Die Angaben zu den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Packungsgröße geben den Stand zum 15.09.2013 wieder und wurden der großen deutschen Spezialitätentaxe (Lauer-Taxe) (7) sowie der aktuellen Liste der Festbetragsarzneimittel nach § 35 SGB V entnommen (6).

Die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ergeben sich durch Abzug des Pflichtrabatts der Apotheke nach § 130 Absatz 1 Satz 1 SGB V in Höhe von 1,85 EUR pro Packung sowie des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Unternehmers nach § 130a Absatz 1a Satz 1 SGB V in Höhe von 16 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Umsatzsteuer.

Nach § 130 SGB V Absatz 1 erhalten die Krankenkassen von den Apotheken für verschreibungspflichtige Fertigarzneimittel einen Abschlag von 2,05 EUR je Arzneimittel. Für das Kalenderjahr 2013 ist dieser Abschlag erstmalig von den Vertragspartnern in der Vereinbarung nach § 129 Absatz 2 SGB V so anzupassen, dass die Summe der Vergütungen der Apotheken für die Abgabe verschreibungspflichtiger Arzneimittel leistungsgerecht ist unter Berücksichtigung von Art und Umfang der Leistungen und der Kosten der Apotheken bei wirtschaftlicher Betriebsführung. Für das zweite Halbjahr des Jahres 2013 wurde der Pflichtrabatt der Apotheke auf 1,85 EUR festgesetzt.

Ultibro® Breezhaler®

Die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ergeben sich für das zu bewertende Arzneimittel Ultibro® Breezhaler®/ Xoterna® Breezhaler® durch Abzug des Pflichtrabatts der Apotheke nach § 130 Absatz 1 Satz 1 SGB V in Höhe von 1,85 EUR pro Packung sowie des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Unternehmers nach § 130a Absatz 1a Satz 1 SGB V in Höhe von 16 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Umsatzsteuer.

Für die Packung mit 30 Kapseln ergeben sich die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte durch Abzug des Pflichtrabatts der Apotheke in Höhe von 1,85 EUR pro Packung sowie des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Herstellers in Höhe von 9,70 EUR pro Packung.

Für die Packung mit 90 Kapseln ergeben sich die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte analog durch Abzug des Pflichtrabatts der Apotheke in Höhe von 1,85 EUR pro Packung sowie des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Herstellers in Höhe von 29,09 EUR pro Packung.

SPIRIVA® 18 µg

Die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ergeben sich für die zweckmäßige Vergleichstherapie SPIRIVA® 18 µg durch Abzug des Pflichtrabatts der Apotheke nach § 130 Absatz 1 Satz 1 SGB V in Höhe von 1,85 EUR pro Packung sowie des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Unternehmers nach § 130a Absatz 1a Satz 1 SGB V in Höhe von 16 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Umsatzsteuer und nach § 130a Absatz 3a SGB V (Rabatt durch Preismoratorium).

Für die SPIRIVA® Nachfüll-Packung mit 30 Kapseln ergeben sich die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte durch Abzug des Pflichtrabatts der Apotheke in Höhe von 1,85 EUR pro Packung sowie des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Herstellers in Höhe von 8,72 EUR pro Packung (7,17 EUR Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel nach § 130a Absatz 1a SGB V sowie 1,55 EUR Rabatt durch Preismoratorium nach § 130a Absatz 3a SGB V).

Für die SPIRIVA® Nachfüll-Packung mit 60 Kapseln ergeben sich die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte analog durch Abzug des Pflichtrabatts der Apotheke in Höhe von 1,85 EUR pro Packung sowie des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Herstellers in Höhe von 19,36 EUR pro Packung (14,41 EUR Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel nach § 130a Absatz 1a SGB V sowie 4,95 EUR Rabatt durch Preismoratorium nach § 130a Absatz 3a SGB V).

Für die SPIRIVA® Nachfüll-Packung mit 90 Kapseln ergeben sich die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte durch Abzug des Pflichtrabatts der Apotheke in Höhe von 1,85 EUR pro Packung sowie des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Herstellers in Höhe von 25,45 EUR pro Packung (20,92 EUR Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel nach

Indacaterol/Glycopyrronium

(Ultibro® Breezhaler®/Xoterna® Breezhaler®)

§ 130a Absatz 1a SGB V sowie 4,53 EUR Rabatt durch Preismoratorium nach § 130a Absatz 3a SGB V).

Für die SPIRIVA® Packung mit 30 Kapseln inkl. HandiHaler® ergeben sich die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte durch Abzug des Pflichtrabatts der Apotheke in Höhe von 1,85 EUR pro Packung sowie des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Herstellers in Höhe von 8,96 EUR pro Packung (7,36 EUR Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel nach § 130a Absatz 1a SGB V sowie 1,60 EUR Rabatt durch Preismoratorium nach § 130a Absatz 3a SGB V).

Formoterol

Der Wirkstoff Formoterol ist patentfrei und wird von zahlreichen pharmazeutischen Herstellern in verschiedenen Packungsgrößen mit 60, 100, 120 und 180 Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation je Packung angeboten.

Zur Wahrung der Übersichtlichkeit wird in Tabelle 3-12 auf eine vollständige Aufzählung aller im deutschen Markt befindlichen Arzneimittel mit dem Wirkstoff Formoterol (Monotherapie) verzichtet. Stattdessen wird für verfügbare Packungsgrößen Bezug zum Festbetrag des Wirkstoffes Formoterol nach § 35 SGB V genommen. In der Tabelle 3-12 werden für Formoterol daher keine Apothekenabgabepreise angegeben, sondern der je nach Packungsgröße entsprechende Festbetrag als der maximale Betrag, den die gesetzlichen Krankenkassen für dieses Arzneimittel bezahlen. Dies schließt alle zum Stand vom 15.09.2013 im deutschen Markt verfügbaren Packungsgrößen von Formoterol ein (Festbeträge zum Stand vom 15.09.2013).

Die Berechnung der Festbeträge des Wirkstoffes Formoterol nach § 35 SGB V basiert auf zwei unterschiedlichen Wirkstoffmengen (9,83 µg bzw. 10,24 µg). Die Festbeträge werden daher für jede Packungsgröße getrennt nach den beiden Wirkstoffmengen ausgewiesen. Zur Ermittlung der Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird der Festbetrag der größten Packung mit niedriger Wirkstoffmenge herangezogen.

Für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel ergeben sich die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte durch Abzug des Pflichtrabatts der Apotheke nach § 130 Abs. 1 Satz 1 SGB V in Höhe von 1,85 EUR pro Packung sowie des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Unternehmers nach § 130a Abs. 3b Satz 1 SGB V in Höhe von 10 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Umsatzsteuer.

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 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 3-17 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung der Arzneimittel entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist, und zwar sowohl bezogen auf eine Episode, einen Zyklus etc. als auch bezogen auf ein Jahr. 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.

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

Tabelle 3-17: 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
Ultibro® Breezhaler®	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II – IV) und Diabetes	Grundpauschale für Fachärzte für Laboratoriumsmedizin u. a. ^b	1	1
Ultibro® Breezhaler®	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II – IV) und Diabetes	Bestimmung des Blutzuckers ^b	Engere Überwachung der Plasma-Glukose zu Behandlungsbeginn bei <u>Patienten mit Diabetes</u>	1-3
SPIRIVA® (Tiotropium) + Formoterol ^a (2x täglich)	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II – IV) und niedrigen Ausgangs-Kaliumwerten oder besonderen Risiken hinsichtlich einer Senkung des Blutkaliumspiegels	Grundpauschale für Fachärzte für Laboratoriumsmedizin u. a. ^b	Quartalspauschale (jeweils in Abhängigkeit der Häufigkeit der Laborleistung)	4
SPIRIVA® (Tiotropium) + Formoterol ^a (2x täglich)	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II – IV) und niedrigen Ausgangs-Kaliumwerten oder besonderen Risiken hinsichtlich einer Senkung des Blutkaliumspiegels	Kontrolle des Blutkaliumspiegels ^b	Regelmäßig während der Behandlung	4

a: Hier aufgeführte zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ergeben sich aus der Fachinformation von Foradil® P.

b: Nicht berücksichtigt bei Ermittlung der Jahrestherapiekosten in den Tabelle 3-20 und Tabelle 3-21, da gem. Fachinformation von Ultibro® Breezhaler® sowie Foradil® P nur für bestimmte Patientengruppen zu erbringen (z. B. bei Ultibro® Breezhaler® COPD-Patienten mit Diabetes bzw. bei Foradil® P COPD-Patienten mit niedrigen Ausgangs-Kaliumwerten oder besonderen Risiken hinsichtlich einer Senkung des Blutkaliumspiegels).

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Angaben zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels wurde der Fachinformation von Ultibro® Breezhaler® entnommen (2). Bei Patienten mit Diabetes sollte der Blutzuckerspiegel nach Beginn der Behandlung engmaschiger überwacht werden. Es wird davon ausgegangen, dass für Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung, die zusätzlich an einem Diabetes leiden, zwischen 1 bis 3 zusätzlichen Bestimmungen des Blutzuckers durchgeführt werden sollten.

Aus der Fachinformation von SPIRIVA® 18 µg (Tiotropium) ergeben sich keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen.

Entsprechend der Fachinformation von Foradil® P kann der Blutzuckerspiegel bei der Inhalation von Formoterol in hohen Dosen ansteigen, sodass bei Diabetikern engmaschige Blutzuckerkontrollen durchgeführt werden sollten. Für die Behandlung der COPD wird eine Dauertherapie bei 2 x täglicher Inhalation von Formoterol empfohlen, in der Regel morgens und abends je 1 Inhalationskapsel. Formoterol wird in der Indikation COPD nicht in hohen Dosen angewendet. Diese zusätzliche GKV-Leistung wird daher nicht berücksichtigt. Des Weiteren wird gemäß Fachinformation von Foradil® P bei Patienten mit niedrigen Ausgangs-Kaliumwerten oder besonderen Risiken hinsichtlich einer Senkung des Blutkaliumspiegels empfohlen, den Blutkaliumspiegel regelmäßig zu kontrollieren. Mangels genauer Angaben zur empfohlenen Untersuchungsfrequenz in der Fachinformation wird von durchschnittlich vier Untersuchungen des Blutkaliumspiegels pro Jahr ausgegangen.

Die hier aufgeführten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation werden bei der Ermittlung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt, da diese nur für bestimmte Patientengruppen zu erbringen sind (z. B. bei Ultibro® Breezhaler® für COPD-Patienten mit Diabetes bzw. bei Foradil® P für COPD-Patienten mit niedrigen Ausgangs-Kaliumwerten oder besonderen Risiken hinsichtlich einer Senkung des Blutkaliumspiegels).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-17 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Einheit in Euro
Grundpauschale für Fachärzte für Laboratoriumsmedizin u. a. Gebührenordnungsposition: 12220 (40 Punkte) 1x im Kalendervierteljahr abrechnungsfähig.	1,41
Bestimmung des Blutzuckers Quantitative Bestimmung von Substraten, Enzymaktivitäten oder Elektrolyten (je Untersuchung) Gebührenordnungsposition: 32057 Glukose	0,25
Kontrolle des Blutkaliumspiegels Quantitative Bestimmung von Substraten, Enzymaktivitäten oder Elektrolyten (je Untersuchung) Gebührenordnungsposition: 32081 Kalium	0,25

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zu den Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit wurden dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen der Kassenärztlichen Bundesvereinigung in der Fassung mit Stand 3. Quartal 2013 entnommen (8). Die aufgeführte Gebührenordnungsposition mit Punktwert (hier: Grundpauschale für Fachärzte für Laboratoriumsmedizin) wurde mit dem einheitlichen Orientierungspunktwert in Höhe von 3,5363 Cent je Punkt bewertet. Zur Ermittlung der GKV-relevanten Kosten wird der Punktwert der Gebührenordnungsposition mit dem einheitlichen Orientierungspunktwert multipliziert. Für die quantitative Bestimmung von Substraten, Enzymaktivitäten oder Elektrolyten sind die Kosten je Untersuchung festgelegt.

Geben Sie in Tabelle 3-19 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 3-17 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-18 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-11 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-12 (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.

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

Tabelle 3-19: 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 zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Ultibro® Breezhaler®	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung und Diabetes	Grundpauschale für Fachärzte für Laboratoriumsmedizin u. a. ^a	1,41	n/a
Ultibro® Breezhaler®	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung und Diabetes	Bestimmung des Blutzuckers ^a	0,50	n/a
SPIRIVA® (Tiotropium) + Formoterol (2x täglich)	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II – IV) und niedrigen Ausgangs-Kaliumwerten oder besonderen Risiken hinsichtlich einer Senkung des Blutkaliumspiegels	Grundpauschale für Fachärzte für Laboratoriums-medizin u. a. ^a	5,64	n/a
SPIRIVA® (Tiotropium) + Formoterol (2x täglich)	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II – IV) und niedrigen Ausgangs-Kaliumwerten oder besonderen Risiken hinsichtlich einer Senkung des Blutkaliumspiegels	Kontrolle des Blutkaliumspiegels ^a	1,00	n/a

a: Nicht berücksichtigt bei Ermittlung der Jahrestherapiekosten in Tabelle 3-20 und Tabelle 3-21, da gem. Fachinformation von Ultibro® Breezhaler® bzw. Foradil® P nur für bestimmte Patientengruppen empfohlen (z. B. erwachsene Patienten mit COPD **und** Diabetes bei Ultibro® Breezhaler® bzw. erwachsene Patienten mit COPD **und** niedrigen Ausgangs-Kaliumwerten oder besonderen Risiken hinsichtlich einer Senkung des Blutkaliumspiegels bei Foradil® P).

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-20 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

Indacaterol/Glycopyrronium

(Ultibro® Breezhaler®/Xoterna® Breezhaler®)

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 3-11, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-12) aus. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 3-20: 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	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro	Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in Euro ^{a,b}
Ultibro® Breezhaler®	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II – IV) ^b	Arzneimittelkosten: 851,26 Zusatzkosten: 0,00 ^e Summe: 851,26	Arzneimittelkosten: 2.259.792.251,44 Zusatzkosten: 0,00 Summe: 2.259.792.251,44
SPIRIVA® (Tiotropium) + Formoterol (2x täglich)	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II – IV) ^b	Arzneimittelkosten: • Tiotropium 612,95 ^c • Formoterol 374,69 ^d Zusatzkosten: 0,00 ^e Summe: 987,64	Arzneimittelkosten: • Tiotropium 1.627.164.039,80 • Formoterol 994.668.560,36 Zusatzkosten: 0,00 Summe: 2.621.832.600,16
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-11, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-12 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			
b: Bei der Ermittlung der Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro wird die in Abschnitt 3.2 hergeleitete Schätzung zur mittleren Anzahl der GKV-versicherten COPD-Patienten in den GOLD-Schweregraden II bis IV als Grundlage herangezogen. Die Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels nach Fachinformation unter zusätzlicher Berücksichtigung der Behandlungsempfehlungen der Nationalen Versorgungsleitlinie COPD (GOLD-Schweregrade II bis IV) wurde im Mittel mit 2.654.644 GKV-versicherten COPD-Patienten angegeben.			
c: Entsprechend der Änderung der Angaben in Anlage XII zur Nutzenbewertung des Wirkstoffs Acclidinium unter dem Abschnitt Therapiekosten vom 20. Juni 2013 (4) wird die einmal jährliche Verordnung einer Kombinationspackung mit 30 Einzeldosen und einem Inhalator bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie SPIRIVA® berücksichtigt. Die Jahrestherapiekosten von SPIRIVA® 18 µg ergeben sich demnach aus			
<ul style="list-style-type: none"> • 1 Verordnung einer Kombinationspackung mit 30 Einzeldosen und einem Inhalator (Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro entsprechend Tabelle 3-16: 58,34) • Rund 3,7 Verordnungen des Nachfüllpacks mit 90 Kapseln (Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro entsprechend Tabelle 3-16: 149,00) zu 554,61 Euro. • Summe aus 58,34 Euro und 554,61 Euro = 612,95 Euro 			

d: Die Jahrestherapiekosten von Formoterol (2x täglich) ergeben sich auf Basis des Festbetrages der zum Stand vom 15.09.2013 größten, im deutschen Markt verfügbaren Packung (180 Hartkapseln) und unter Bezugnahme auf die geringere *Wirkstoffmenge* von 9,83 µg (Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro entsprechend Tabelle 3-16: 92,39 Euro).

e: Keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen berücksichtigt, da in Tabelle 3-17 aufgeführte Leistungen gem. Fachinformation von Ultibro® Breezhaler® sowie Foradil® P nur für bestimmte Patientengruppen zu erbringen sind.

Die Jahrestherapiekosten (nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte) der zum Stand vom 15.09.2013 im deutschen Markt verfügbaren Packungen werden im Folgenden kurz aufgeführt.

- Ultibro® Breezhaler® 30 Kapseln 1x täglich → 925,40 EUR
- Ultibro® Breezhaler® 90 Kapseln 1x täglich → 851,26 EUR
- SPIRIVA® Nachfüllpack 30 Kapseln 1x täglich → 694,60 EUR
- SPIRIVA® Nachfüllpack 60 Kapseln 1x täglich → 630,48 EUR
- SPIRIVA® Nachfüllpack 90 Kapseln 1x täglich → 604,28 EUR
- SPIRIVA® + HandiHaler® 30 Kapseln 1x täglich → 709,80 EUR
- Formoterol 60 Kapseln 2x täglich *Wirkstoffmenge* 9,83 µg → 477,18 EUR
- Formoterol 60 Kapseln 2x täglich *Wirkstoffmenge* 10,24 µg → 499,20 EUR
- Formoterol 100 Kapseln 2x täglich *Wirkstoffmenge* 9,83 µg → 419,75 EUR
- Formoterol 100 Kapseln 2x täglich *Wirkstoffmenge* 10,24 µg → 439,97 EUR
- Formoterol 120 Kapseln 2x täglich *Wirkstoffmenge* 9,83 µg → 403,69 EUR
- Formoterol 120 Kapseln 2x täglich *Wirkstoffmenge* 10,24 µg → 423,83 EUR
- Formoterol 180 Kapseln 2x täglich *Wirkstoffmenge* 9,83 µg → 374,69 EUR
- Formoterol 180 Kapseln 2x täglich *Wirkstoffmenge* 10,24 µg → 394,16 EUR

Die Jahrestherapiekosten des zu bewertenden Arzneimittels liegen bereits zum Zeitpunkt des Markteintritts deutlich unter den Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Da die zweckmäßige Vergleichstherapie vom G-BA gemäß der Verfahrensordnung als Therapie, die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat und wirtschaftlich ist, festgelegt wurde, ist das zu bewertende Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie ökonomisch überlegen und birgt ein hohes Einsparungspotenzial.

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 sollten bei dieser Abschätzung auch der

Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Entsprechend der NVL COPD erfolgt die Behandlung der COPD anhand eines Stufenschemas. Aufgrund der sich daraus ergebenden Therapiealternativen und des kompetitiven Marktumfeldes wird mit einem geringen Versorgungsanteil für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets gerechnet.

Es wird davon ausgegangen, dass nach einer Markteinführungsphase von 3 bis 5 Jahren etwa 250.000 – 270.000 Patienten mit Ultibro® Breezhaler® behandelt werden. Der Versorgungsanteil von Ultibro® Breezhaler® berechnet sich damit zu 9-10 %.

Das maximale Potential von Ultibro® Breezhaler® kann durch mögliche Kontraindikationen reduziert werden: Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile (Lactose-Monohydrat und Magnesiumstearat). Es wird jedoch davon ausgegangen, dass Fälle von Kontraindikation nur selten auftreten, so dass die Auswirkungen auf die Patientenzahlen gering ausfallen und nicht weiter betrachtet werden.

Die hergeleitete maximale Patientenzahl gemäß Zulassung wird des Weiteren durch Therapieabbrüche eingeschränkt. Da keine Daten aus dem Versorgungsalltag zur Verfügung stehen, wird auf Abbruchraten aus klinischen Studien zurückgegriffen. Danach liegen die Abbruchraten nach 26 Wochen Therapie zwischen 8 und 12 % für Ultibro® Breezhaler® und 10 % für Tiotropium + Formoterol. Da sich diese Rate aber aus einer Studiensituation ableitet, ist die Verwendbarkeit dieses Wertes in der täglichen Praxis fraglich. Da keine anderen Zahlen vorliegen, wird dennoch von diesen Werten ausgegangen.

Es wird davon ausgegangen, dass der Umsatzanteil im stationären Bereich gering bleibt. Dem System der GKV entstehen 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 GKVern verhandeln können.

Es wurden keine Studien zu Präferenzen der Patienten in Zusammenhang mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt.

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 hergeleitete Anzahl an GKV-Versicherten Patienten in der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels nach Fachinformation unter zusätzlicher Berücksichtigung der

Indacaterol/Glycopyrronium

(Ultibro® Breezhaler®/Xoterna® Breezhaler®)

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

Behandlungsempfehlungen der NVL COPD stellt das maximale Marktpotential im Rahmen der GKV dar. Aufgrund des Wettbewerbs wird voraussichtlich nur ein Teil der für die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Frage kommenden Patienten mit diesem behandelt werden. Nach einer Markteinführungsphase von 3 bis 5 Jahren wird der Versorgungsanteil von Ultibro® Breezhaler® auf etwa 9-10 % geschätzt (zwischen 250.000 – 270.000 Patienten).

Unter Berücksichtigung der Versorgungsanteile ergeben sich demnach reduzierte Jahrestherapiekosten gegenüber der in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen.

Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel (pro Patient und insgesamt) unter Berücksichtigung des Versorgungsanteils

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro unter Berücksichtigung des Versorgungsanteils (260.000 Patienten)
Ultibro® Breezhaler®/ Xoterna® Breezhaler®	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II – IV) ^b	Arzneimittelkosten: 851,26 Zusatzkosten: 0,00 ^a Summe: 851,26	Arzneimittelkosten: 221.327.600,00 Zusatzkosten: 0,00 Summe: 221.327.600,00
a: Keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen berücksichtigt, da in Tabelle 3-19 aufgeführte Leistungen gem. Fachinformation von Ultibro® Breezhaler® nur für bestimmte Patientengruppen zu erbringen sind (COPD-Patienten mit Diabetes).			
Die ermittelten Jahrestherapiekosten (nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte) der zum Stand vom 15.09.2013 im deutschen Markt verfügbaren Packungen des zu bewertenden Arzneimittels werden im Folgenden kurz aufgeführt:			
<ul style="list-style-type: none"> • Ultibro® Breezhaler® 30 Kapseln 1x täglich → 925,40 EUR • Ultibro® Breezhaler® 90 Kapseln 1x täglich → 851,26 EUR 			

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Grundlage der Angaben zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch sowie zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen waren die jeweiligen Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien (1-3) sowie für Formoterol der Änderungsbeschluss des G-BA zu Acclidiniumbromid vom 20. Juni 2013 (4).

Für die Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch wurde teilweise auf Angaben der amtlichen Fassung der Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC) Klassifikation mit definierten Tagesdosen (DDD) zurückgegriffen (5).

Die Angaben zu den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien basieren auf Informationen, die der großen deutschen Spezialitätentaxe (Lauer-Taxe) entnommen wurden (Stand 15.09.2013) (7).

Die Angaben zu den Kosten für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Einheit bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation, insbesondere Angaben zur ärztlichen Honorierung und zu Laborleistungen, wurden dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen der Kassenärztlichen Bundesvereinigung in der Fassung mit Wirkung vom 01. Juli 2013 entnommen (8).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. Boehringer Ingelheim. Fachinformation Spiriva. 2012.
2. Novartis. Fachinformation Ultibro Breezhaler. 2013.
3. Novartis. Fachinformation Foradil P. 2013.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Aclidiniumbromid. 2013 [Zuletzt aktualisiert 20.06.2013; abgerufen am 27.09.2013]; Abrufbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1737/2013-06-20_AM-RL-XII_Aclidiniumbromid_Aenderungsbeschluss_BAnz.pdf.
5. Wissenschaftliches Institut der AOK. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2013. 2013.
6. GKV-Spitzenverband. Festbetragsarzneimittel nach § 35 SGB V 2013 [Zuletzt aktualisiert 15.09.2013; abgerufen am 01.10.2013]; Abrufbar unter: <https://www.dimdi.de/dynamic/de/amg/fbag/downloadcenter/2013/september/09-15/festbetrage-20130915.pdf>.
7. Lauer-Taxe. Angaben zu SPIRIVA. 2013.
8. Kassenaerztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). 2013 [Zuletzt aktualisiert Q3 2013; abgerufen am 27.09.2013]; Abrufbar unter: <http://www.kbv.de/8170.html#gesamt-ebm>.

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.

Anforderung aus der Fachinformation

Die folgenden Anforderungen ergeben sich aus der Fachinformation (1):

Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis besteht aus der einmal täglichen Inhalation des Inhalts einer Kapsel mit dem Ultibro® Breezhaler®-Inhalator.

Es wird empfohlen, Ultibro® Breezhaler® jeden Tag zur gleichen Tageszeit anzuwenden. Wenn eine Dosis ausgelassen wurde, ist sie sobald wie möglich am selben Tag nachzuholen. Der Patient ist anzuweisen, nicht mehr als eine Dosis pro Tag anzuwenden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (75 Jahre und älter) kann Ultibro® Breezhaler® in der empfohlenen Dosierung angewendet werden.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung kann Ultibro® Breezhaler® in der empfohlenen Dosierung angewendet werden. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler dialysepflichtiger Niereninsuffizienz ist Ultibro® Breezhaler® nur anzuwenden, wenn der erwartete Nutzen die möglichen Risiken überwiegt.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung kann Ultibro® Breezhaler® in der empfohlenen Dosierung angewendet werden. Für die Anwendung von Ultibro®

Breezhaler® bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung liegen keine Daten vor, daher ist bei solchen Patienten Vorsicht geboten.

Kinder und Jugendliche

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Ultibro® Breezhaler® bei Kindern und Jugendlichen (unter 18 Jahren) in der Indikation COPD. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ultibro® Breezhaler® bei Kindern ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Nur zur Inhalation. Die Kapseln dürfen nicht geschluckt werden. Die Kapseln dürfen nur mit dem Ultibro® Breezhaler®-Inhalator angewendet werden. Der Patient ist in die sachgerechte Anwendung des Arzneimittels einzuweisen. Patienten, die keine Verbesserung der Atmung feststellen, sollten befragt werden, ob sie das Arzneimittel schlucken anstatt es zu inhalieren.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile (d.h.; Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat [Ph. Eur.]).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ultibro® Breezhaler® darf nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet werden, die andere lang wirksame beta-adrenerge Agonisten oder lang wirksame Muskarinantagonisten (die pharmakotherapeutischen Gruppen, der die wirksamen Bestandteile von Ultibro® Breezhaler® angehören) enthalten.

Asthma

Aufgrund fehlender Daten für diese Indikation sollte Ultibro® Breezhaler® nicht zur Behandlung von Asthma angewendet werden.

Langwirksame beta-2-adrenerge Agonisten können das Risiko von Asthma-bezogenen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, einschließlich Asthma-Todesfälle, erhöhen, wenn sie für die Behandlung von Asthma angewendet werden.

Nicht zur Akuttherapie

Ultibro® Breezhaler® ist nicht für die Behandlung akuter Bronchospasmus-Anfälle angezeigt.

Überempfindlichkeit gegen Indacaterol

Es wurden unmittelbare Überempfindlichkeitsreaktionen nach der Verabreichung von Indacaterol, einem der Wirkstoffe des Ultibro® Breezhalers®, berichtet. Falls Anzeichen auftreten, die auf eine allergische Reaktion hindeuten (insbesondere Schwierigkeiten beim Atmen

oder Schlucken, Anschwellen von Zunge, Lippen und Gesicht, Urtikaria, Hautausschlag), muss die Behandlung sofort abgesetzt und eine anderweitige Behandlung eingeleitet werden.

Paradoxe Bronchospasmus

In klinischen Studien mit Ultibro® Breezhaler® wurden keine Fälle von paradoxem Bronchospasmus beobachtet. Unter anderen Inhalationstherapien sind jedoch paradoxe Bronchospasmen aufgetreten; diese können lebensbedrohlich sein. Sollte ein paradoxer Bronchospasmus auftreten, muss die Behandlung sofort abgesetzt und eine Alternativbehandlung eingeleitet werden.

Anticholinerge Wirkungen von Glycopyrronium

Engwinkelglaukom

Es liegen keine Daten für Patienten mit Engwinkelglaukom vor. Ultibro® Breezhaler® ist daher bei diesen Patienten mit Vorsicht anzuwenden. Die Patienten sind über die Krankheitszeichen und Symptome eines akuten Engwinkelglaukoms aufzuklären und anzuweisen, die Anwendung von Ultibro® Breezhaler® sofort zu beenden, sobald sie eines dieser Krankheitszeichen oder Symptome bei sich bemerken.

Harnverhalt

Es liegen keine Daten für Patienten mit Harnverhalt vor. Ultibro® Breezhaler® ist daher bei diesen Patienten mit Vorsicht anzuwenden.

Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung war eine moderate mittlere Erhöhung der systemischen Gesamtexposition (AUC_{last}) gegenüber Glycopyrronium bis auf das 1,4-Fache, bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung und terminaler Niereninsuffizienz bis auf das 2,2-Fache zu beobachten. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate unter 30 ml/min/1,73 m²), einschließlich dialysepflichtiger Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, ist Ultibro® Breezhaler® nur anzuwenden, wenn der erwartete Nutzen die möglichen Risiken überwiegt. Diese Patienten sind engmaschig auf eventuelle Nebenwirkungen zu überwachen.

Kardiovaskuläre Effekte

Ultibro® Breezhaler® sollte bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Koronararterienerkrankung, akuter Myokardinfarkt, Herzrhythmusstörung, Hypertonie) mit Vorsicht eingesetzt werden.

Beta-2-adrenerge Agonisten können bei manchen Patienten das Herz-Kreislauf-System in klinisch relevanter Art beeinflussen, was sich in einem Anstieg der Pulsfrequenz, des Blutdrucks und/oder anderen Symptomen zeigt. Wenn solche Effekte bei diesem Arzneimittel auftreten,

kann es notwendig sein, die Behandlung abzusetzen. Darüber hinaus wurde berichtet, dass beta-adrenerge Agonisten Veränderungen des EKG-Musters verursachen, beispielsweise eine Abflachung der T-Welle, Verlängerung des QT-Intervalls und eine ST-Streckensenkung. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist nicht geklärt. Daher sollten langwirksame beta-2-adrenerge Agonisten mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit bekannter oder vermuteter Verlängerung des QT-Intervalls oder bei denen Arzneimittel eingesetzt werden, die das QT-Intervall beeinflussen.

Patienten mit instabiler ischämischer Herzerkrankung, linksventrikulärer Herzinsuffizienz, früherem Myokardinfarkt, Arrhythmien (mit Ausnahme von chronisch stabilem Vorhofflimmern), früherem Long-QT-Syndrom oder verlängerter QT-Zeit nach der Fridericia-Methode (> 450 ms) wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen, weshalb keine Erfahrungen mit diesen Patientengruppen vorliegen. Ultibro® Breezhaler® ist bei diesen Patientengruppen mit Vorsicht einzusetzen.

Hypokaliämie

Beta-2-adrenerge Agonisten können bei manchen Patienten eine signifikante Hypokaliämie verursachen, die möglicherweise unerwünschte kardiovaskuläre Wirkungen verursachen kann. Der Abfall des Serumkaliums ist üblicherweise vorübergehend und erfordert keine Supplementierung. Bei Patienten mit schwerer COPD kann sich die Hypokaliämie durch Hypoxie und die Begleitbehandlung verstärken, was die Anfälligkeit für Herzrhythmusstörungen erhöhen kann. In klinischen Studien mit Ultibro® Breezhaler® wurden bei der empfohlenen therapeutischen Dosis keine klinisch relevanten Auswirkungen einer Hypokaliämie beobachtet.

Hyperglykämie

Die Inhalation hoher Dosen beta-2-adrenerger Agonisten kann möglicherweise zu einem Anstieg des Blutzuckerspiegels führen. Bei Patienten mit Diabetes sollte der Blutzuckerspiegel nach Beginn der Behandlung mit Ultibro® Breezhaler® engmaschiger überwacht werden.

In klinischen Studien waren klinisch relevante Veränderungen des Blutzuckerspiegels bei Patienten unter Ultibro® Breezhaler® in der empfohlenen Dosierung häufiger (4,1 %) als in der Placebogruppe (2,3 %). Ultibro® Breezhaler® ist bei Patienten mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus nicht untersucht worden.

Allgemeine Erkrankungen

Ultibro® Breezhaler® sollte bei Patienten mit Krampfanfällen oder Hyperthyreose und bei Patienten, die auf beta-2-adrenerge Agonisten besonders empfindlich reagieren, mit Vorsicht eingesetzt werden.

Sonstige Bestandteile

Patienten mit der seltenen hereditären Galaktose-Intoleranz, Laktase-Mangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von oral inhaliertem Indacaterol und Glycopyrronium unter Steady-State-Bedingungen beider Wirkstoffe, beeinflusste die Pharmakokinetik der beiden Bestandteile nicht.

Es wurden keine spezifischen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Ultibro® Breezhaler® durchgeführt. Die Informationen über potenzielle Wechselwirkungen basieren auf dem Wechselwirkungspotenzial jedes einzelnen der beiden Bestandteile.

Eine gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen

Beta-Blocker

Beta-Blocker können die Wirkung von beta-2-adrenergen Agonisten abschwächen bzw. antagonisieren. Ultibro® Breezhaler® sollte daher nicht gemeinsam mit beta-adrenergen Blockern (einschließlich Augentropfen) angewendet werden, es sei denn, ihre Anwendung ist klinisch zwingend begründet. Sofern erforderlich, sollten kardioselektive Beta-Blocker bevorzugt werden, wenngleich auch diese mit Vorsicht anzuwenden sind.

Muskarinrezeptorantagonisten (Anticholinergika)

Die gleichzeitige Anwendung von Ultibro® Breezhaler® mit anderen Arzneimitteln, die Muskarinrezeptorantagonisten enthalten, wurde nicht untersucht und wird daher nicht empfohlen.

Sympathomimetika

Die gleichzeitige Anwendung anderer Sympathomimetika (allein oder als Teil einer Kombinationstherapie) kann die Nebenwirkungen von Indacaterol verstärken.

Bei gleichzeitiger Anwendung ist Vorsicht geboten

Kalium-senkende Behandlung

Bei gleichzeitiger Kalium-senkender Behandlung mit Methylxanthin Derivaten, Steroiden oder nicht kaliumsparenden Diuretika kann sich eine durch beta-2-adrenerge Agonisten möglicherweise hervorgerufene Hypokaliämie verstärken: deshalb ist Vorsicht geboten.

Zu beachten bei gleichzeitiger Anwendung

Metabolische und transporterbasierte Arzneimittelinteraktionen

Die Inhibierung der Hauptkomponenten der Indacaterol-Clearance, CYP3A4 und P-Glykoprotein (P-gp), erhöht die systemische Wirkstoffkonzentration von Indacaterol bis auf das Zweifache. Aufgrund der Sicherheitsdaten aus klinischen Studien mit Indacaterol, in welchen bis zu einem Jahr lang Dosen bis zur doppelten empfohlenen Höchstdosis von Indacaterol angewendet wurden, stellt die Größenordnung des Wirkstoffkonzentrationsanstiegs infolge von Arzneimittelinteraktionen kein Sicherheitsrisiko dar.

Cimetidin oder andere Inhibitoren des organischen Kationentransports

In einer klinischen Studie mit gesunden Probanden bewirkte Cimetidin – ein Inhibitor des organischen Kationentransports, der mutmaßlich an der renalen Ausscheidung von Glycopyrronium beteiligt ist – eine Erhöhung der Gesamtexposition (AUC) von Glycopyrronium um 22 % und eine Verringerung der renalen Clearance um 23 %. Basierend auf dem Ausmaß dieser Veränderungen sind bei gleichzeitiger Anwendung von Glycopyrronium und Cimetidin oder anderen Inhibitoren des organischen Kationentransports keine klinisch relevanten Wechselwirkungen zu erwarten.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten für die Anwendung von Ultibro® Breezhaler® bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität bei klinisch relevanter Exposition.

Indacaterol kann aufgrund der relaxierenden Wirkung auf die glatte Muskulatur des Uterus die Wehentätigkeit hemmen. Daher ist Ultibro® Breezhaler® während der Schwangerschaft nur anzuwenden, wenn der erwartete Nutzen für die Patientin das potenzielle Risiko für den Fetus rechtfertigt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Indacaterol, Glycopyrronium und deren Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden pharmakokinetischen/toxikologischen Daten zeigten, dass Indacaterol, Glycopyrronium und ihre Metaboliten in die Milch laktierender Ratten übergehen. Die Anwendung von Ultibro® Breezhaler® bei stillenden Frauen ist nur in Betracht zu ziehen, wenn der erwartete Nutzen für die Frau größer ist als alle eventuellen Risiken für den Säugling.

Fertilität

Studien zur Reproduktionstoxizität und andere tierexperimentelle Daten geben keine Hinweise auf Bedenken hinsichtlich der männlichen oder weiblichen Fertilität.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Indacaterol/Glycopyrronium

(Ultibro® Breezhaler®/Xoterna® Breezhaler®)

Ultibro® Breezhaler® hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Dennoch kann das Auftreten von Schwindel Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

Überdosierung

Es gibt keine Informationen zu klinisch relevanter Überdosierung mit Ultibro® Breezhaler®.

Eine Überdosis kann zu verstärkten Effekten führen, wie sie für beta-2-adrenerge Stimulanzien typisch sind, d. h. Tachykardie, Tremor, Palpitationen, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Benommenheit, ventrikuläre Arrhythmien, metabolische Azidose, Hypokaliämie und Hyperglykämie, oder kann anticholinerge Wirkungen, wie erhöhter Augeninnendruck (Schmerzen, Sehstörungen oder Rötung des Auges), Obstipation oder Schwierigkeiten bei der Blasenentleerung, induzieren. Eine unterstützende und symptomatische Behandlung ist angezeigt. In schweren Fällen sollte die Behandlung stationär erfolgen. Die Anwendung kardioselektiver Beta-Blocker kann zur Behandlung beta-2-adrenerger Effekte in Erwägung gezogen werden, jedoch nur unter Aufsicht eines Arztes und mit äußerster Vorsicht, da die Anwendung von Beta-Blockern einen Bronchospasmus auslösen kann.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Mit Anbruch jeder neuen Packung ist der darin enthaltene Inhalator zu verwenden. Jeder Inhalator ist nach 30-tägigem Gebrauch zu entsorgen.

Anleitung zu Handhabung und Anwendung

Wie ist der Inhalator anzuwenden?



Schutzkappe abziehen.

**Inhalator öffnen:**

Halten Sie das Basisteil des Inhalators fest und klappen Sie das Mundstück zurück, um den Inhalator zu öffnen.

**Kapsel vorbereiten:**

Trennen Sie eine Blisterzelle entlang der Perforierung von der Blisterpackung ab. Ziehen Sie von dieser Blisterzelle die Schutzfolie auf der Unterseite ab, um die Kapsel freizulegen.

Drücken Sie die Kapsel nicht durch die Folie.

**Kapsel entnehmen:**

Die Kapseln sind stets in der Blisterpackung aufzubewahren und erst unmittelbar vor der Anwendung zu entnehmen. Nehmen Sie mit trockenen Händen die Kapsel aus der Blisterpackung.

Sie dürfen die Kapsel nicht schlucken.

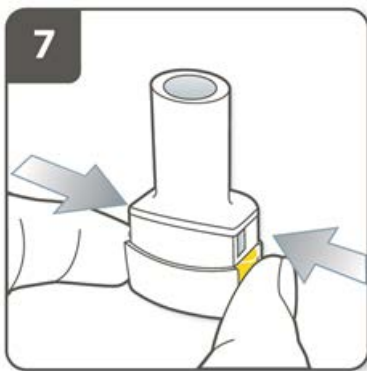
**Kapsel einlegen:**

Legen Sie die Kapsel in das Kapselfach.

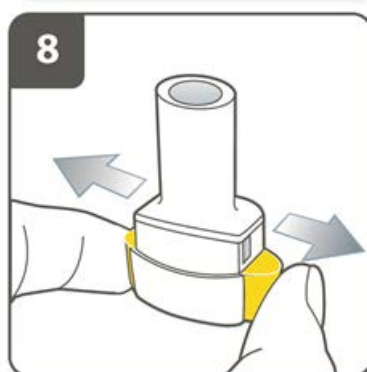
Legen Sie nie die Kapsel direkt in das Mundstück.

**Inhalator schließen:**

Schließen Sie den Inhalator, bis Sie ein **Klicken** hören.

**Kapsel durchstechen:**

- Halten Sie den Inhalator senkrecht mit dem Mundstück nach oben.
- Drücken Sie die Tasten an beiden Seiten gleichzeitig fest zusammen, um die Kapsel zu durchstechen. **Drücken Sie die Tasten nur einmal.**
- Wenn die Kapsel durchstochen wird, sollten Sie ein **Klicken** hören.

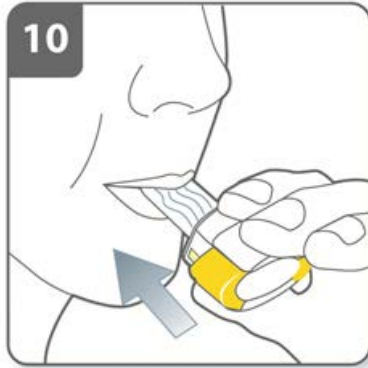


Lassen Sie die Tasten vollständig los.

**Ausatmen:**

Atmen Sie vollständig aus, bevor Sie das Mundstück in den Mund nehmen.

Blasen Sie auf keinen Fall in das Mundstück.



Arzneimittel inhalieren:

Um das Arzneimittel tief in Ihre Atemwege einzuatmen:

- Halten Sie den Inhalator wie im Bild gezeigt. Die Tasten sollen nach links und rechts zeigen. Drücken Sie nicht auf die Tasten.
- Nehmen Sie das Mundstück in den Mund und schließen Sie die Lippen um das Mundstück.
- Atmen Sie rasch und gleichmäßig so tief wie möglich ein. **Drücken Sie nicht auf die Tasten.**

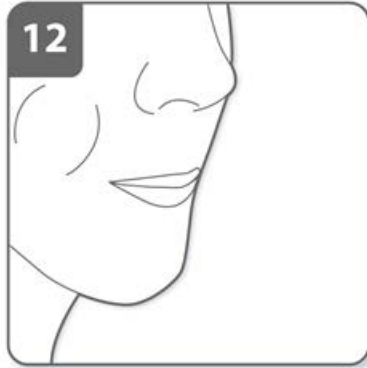


Hinweis: Während Sie durch den Inhalator einatmen, dreht sich die Kapsel in der Kammer und Sie sollten ein schwirrendes Geräusch hören. Sie werden einen süßen Geschmack empfinden, während das Arzneimittel in die Lungen gelangt.

Wenn Sie kein schwirrendes Geräusch hören:

Die Kapsel ist möglicherweise im Kapselfach eingeklemmt. Wenn dies der Fall ist:

- Öffnen Sie den Inhalator und klopfen Sie leicht an das Basisteil des Inhalators, um die Kapsel vorsichtig zu lösen. **Drücken Sie nicht auf die Tasten.**
- Inhalieren Sie das Arzneimittel nochmals durch Wiederholung der Schritte 9 und 10.

**Atem anhalten:****Nach Inhalation des Arzneimittels:**

- **Halten Sie Ihren Atem** mindestens 5 bis 10 Sekunden an oder solange, wie dies bequem möglich ist, während Sie den Inhalator aus dem Mund nehmen.
- Atmen Sie anschließend aus.
- Öffnen Sie den Inhalator, um zu sehen, ob sich Pulverrückstände in der Kapsel befinden.

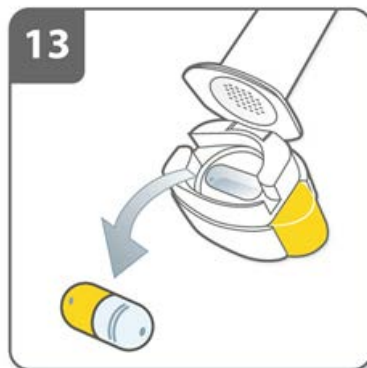
Wenn Pulverrückstände in der Kapsel verbleiben:

- Schließen Sie den Inhalator.
- Wiederholen Sie die Schritte 9 bis 12.

Meistens kann die Kapsel mit ein bis zwei Inhalationen entleert werden.

Weitere Hinweise

Bei manchen Patienten tritt gelegentlich nach der Inhalation von Arzneimitteln ein kurzer Husten auf. Sollte dies auch bei Ihnen der Fall sein, brauchen Sie sich keine Sorgen zu machen. Sofern die Kapsel leer ist, haben Sie genügend Arzneimittel erhalten.

**Nach Beendigung der Inhalation Ihrer Tagesdosis Ultibro® Breezhaler®:**

- Öffnen Sie das Mundstück wieder und kippen Sie den Inhalator, sodass die leere Kapsel aus dem Kapselfach fällt. Entsorgen Sie die leere Kapsel in den Haushaltsabfall.
- Schließen Sie den Inhalator und setzen Sie die Schutzkappe wieder auf.

Bewahren Sie nicht durchstochene Kapseln nicht im Inhalator auf.

Anforderungen aus der Gebrauchsinformation

Die folgenden Anforderungen ergeben sich aus der Gebrauchsinformation (Zitat Gebrauchsinformation Ultibro® Breezhaler®):

Ultibro® Breezhaler® darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Indacaterol oder Glycopyrronium oder einen der sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Ultibro® Breezhaler® anwenden, wenn einer der folgenden Punkte auf Sie zutrifft:

- Sie haben Asthma - dieses Arzneimittel sollte nicht zur Behandlung von Asthma angewendet werden.
- Sie haben Herzprobleme.
- Sie leiden an Epilepsie.
- Sie haben Probleme mit der Schilddrüse (Hyperthyreose).
- Sie leiden an Diabetes.
- Sie wenden Arzneimittel zur Behandlung Ihrer Lungenerkrankung an, die ähnliche Wirkstoffe (aus derselben Klasse) wie Ultibro® Breezhaler® enthalten (siehe Abschnitt „Anwendung von Ultibro® Breezhaler® zusammen mit anderen Arzneimitteln“).
- Sie leiden an Nierenbeschwerden.
- Sie leiden an schweren Leberbeschwerden.
- Sie leiden an einer Augenerkrankung, die sich Engwinkelglaukom nennt.
- Sie haben Schwierigkeiten beim Wasserlassen.

Wenn einer dieser Punkte auf Sie zutrifft (oder wenn Sie sich nicht sicher sind), **sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie dieses Arzneimittel anwenden.**

Während der Behandlung mit Ultibro® Breezhaler®

- **Brechen Sie die Anwendung dieses Arzneimittels ab und informieren Sie sofort Ihren Arzt**, wenn bei Ihnen folgende Beschwerden auftreten:
 - Augenschmerzen oder -beschwerden, vorübergehend verschwommene Sicht, Lichthöfe oder Farbsehen in Verbindung mit geröteten Augen – dies könnten Anzeichen für das akute Auftreten eines Engwinkelglaukoms sein.
 - Atem- oder Schluckbeschwerden, Anschwellen der Zunge, der Lippen oder des Gesichts, Nesselsucht, Hautausschlag – dies könnten Anzeichen für eine allergische Reaktion sein.

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

- ein Engegefühl im Brustkorb, Husten, pfeifende Atmung oder Kurzatmigkeit gleich nach der Anwendung dieses Arzneimittels – es könnte sich um Anzeichen eines Zustandes, der als paradoxer Bronchospasmus bezeichnet wird, handeln.
- **Informieren Sie sofort Ihren Arzt**, wenn sich Ihre COPD-Symptome (z. B. Kurzatmigkeit, pfeifende Atmung, Husten) nicht bessern oder schlimmer werden.

Ultibro® Breezhaler® wird zur dauerhaften Behandlung Ihrer COPD angewendet. Verwenden Sie dieses Arzneimittel nicht, um plötzliche Anfälle von Kurzatmigkeit oder pfeifender Atmung zu behandeln.

Kinder und Jugendliche

Geben Sie dieses Arzneimittel nicht Kindern oder Jugendlichen unter 18 Jahren.

Anwendung von Ultibro® Breezhaler® zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker insbesondere, wenn Sie Folgendes einnehmen/anwenden:

- Arzneimittel, die ähnlich wie Ultibro® Breezhaler® sein können (ähnliche Wirkstoffe enthalten). Arzneimittel, die Beta-Blocker genannt werden und zur Behandlung von Bluthochdruck oder anderen Herzproblemen (wie Propranolol) oder zur Behandlung der als Glaukom bezeichneten Augenkrankheit (wie Timolol) eingesetzt werden können.
- Arzneimittel, die den Kaliumspiegel in Ihrem Blut senken. Dazu gehören:
 - Steroide (z. B. Prednisolon),
 - Diuretika (Entwässerungstabletten) zur Behandlung von Bluthochdruck, wie Hydrochlorothiazid,
 - Arzneimittel gegen Atemschwierigkeiten (wie Theophyllin).
- Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen (z. B. trizyklische Antidepressiva, Monoaminoxidase-Hemmer).

Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine Daten zur Anwendung dieses Arzneimittels bei Schwangeren vor, und es ist nicht bekannt, ob die Wirkstoffe dieses Arzneimittels in die Muttermilch übergehen.

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Sie dürfen Ultibro® Breezhaler® nur anwenden, wenn Ihr Arzt Sie hierzu auffordert.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist unwahrscheinlich, dass dieses Arzneimittel einen Einfluss auf Ihre Verkehrstüchtigkeit und Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat. Dennoch kann dieses Arzneimittel Schwindel verursachen. Wenn Sie sich bei Anwendung dieses Arzneimittels schwindelig fühlen, führen Sie kein Fahrzeug oder bedienen Sie keine Maschinen.

Ultibro® Breezhaler® enthält Lactose

Dieses Arzneimittel enthält Lactose (23,5 mg pro Kapsel). Bitte wenden Sie Ultibro® Breezhaler® erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt an, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

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 oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Anhang IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des European Public Assessment Reports (EPAR) für das zu bewertende Arzneimittel ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Für Ultibro® Breezhaler® liegt kein Anhang IV des EPAR vor.

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 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 folgenden Risikominimierungsmaßnahmen sind im EU Safety Risk Management Plan beschrieben (2):

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	Angaben in der Fachinformation
Wichtige identifizierte Risiken		
QTc-Verlängerung	Dieses Risiko ist in der Fach- und Gebrauchsinformation ausreichend beschrieben und somit sind keine weiteren Risikominimierungsmaßnahmen erforderlich.	<p>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p><u>Kardiovaskuläre Effekte</u></p> <p>Ultibro® Breezhaler® sollte bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Koronararterienkrankung, akuter Myokardinfarkt, Herzrhythmusstörung, Hypertonie) mit Vorsicht eingesetzt werden.</p> <p>Beta-2-adrenerge Agonisten können bei manchen Patienten das Herz-Kreislauf-System in klinisch relevanter Art beeinflussen, was sich in einem Anstieg der Pulsfrequenz, des Blutdrucks und/oder anderen Symptomen zeigt. Wenn solche Effekte bei diesem Arzneimittel auftreten, kann es notwendig sein, die Behandlung abzusetzen. Darüber hinaus wurde berichtet, dass beta-adrenerge Agonisten Veränderungen des EKG-Musters verursachen, beispielsweise eine Abflachung der T-Welle, Verlängerung des QT-Intervalls und eine ST-Streckensenkung. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist nicht geklärt. Daher sollten langwirksame beta-2-adrenerge Agonisten mit Vorsicht verwendet werden bei Patienten mit bekannter oder vermuteter Verlängerung des QT-Intervalls oder bei denen Arzneimittel eingesetzt werden, die das QT-Intervall beeinflussen (siehe Abschnitt 4.5).</p> <p>Patienten mit instabiler ischämischer Herzerkrankung, linksventrikulärer Herzinsuffizienz, früherem Myokardinfarkt, Arrhythmien (mit Ausnahme von chronisch stabilem Vorhofflimmern), früherem Long-QT-Syndrom oder verlängerter QT-Zeit nach der Fridericia-Methode (> 450 ms) wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen, weshalb keine Erfahrungen mit diesen Patientengruppen vorliegen. Ultibro® Breezhaler® ist bei diesen Patientengruppen mit Vorsicht einzusetzen.</p> <p>Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften</p> <p><u>QT-Intervall</u></p>

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominierungsmaßnahmen	Angaben in der Fachinformation
		<p>Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Bestandteile des Ultibro® Breezhaler® im klinischen Dosierungsbereich ein Potenzial zur QT-Verlängerung besitzen. In einer umfassenden QT-Studie (TQT-Studie) an gesunden Probanden, die hohe Dosen von Indacaterol (bis zum Doppelten der empfohlenen therapeutischen Höchstdosis) inhalierten, wurde keine klinisch relevante Wirkung auf das QT Intervall beobachtet. Ebenso wurde in einer TQT-Studie mit Glycopyrronium nach Inhalation einer Dosis, die dem 8-Fachen der empfohlenen therapeutischen Dosis entsprach, keine QT-Verlängerung beobachtet.</p> <p>Die Wirkung von Ultibro® Breezhaler® auf das QTc-Intervall wurde bei gesunden Probanden nach Inhalation einer Dosis, die bis zum 4-Fachen der empfohlenen therapeutischen Dosis betrug und in vier Schritten im Abstand von jeweils einer Stunde verabreicht wurde, untersucht. Der größte synchronisierte Unterschied versus Placebo betrug 4,6264 ms (90 % KI 0,40; 8,85 ms), die größte synchronisierte Reduktion betrug 2,71 ms (90 % KI 6,97, 1,54 ms); dies weist darauf hin, dass Ultibro® Breezhaler® keine relevante Auswirkung auf das QT Intervall hatte, wie dies bereits aufgrund der Eigenschaften seiner Bestandteile zu erwarten war.</p> <p>Bei COPD-Patienten zeigten suprathérapeutische Dosen zwischen 116 µg/86 µg und 464 µg/86 µg von Ultibro® Breezhaler® einen höheren Anteil an Patienten mit QTcF-Erhöhungen zwischen 30 ms und 60 ms gegenüber dem Ausgangswert (zwischen 16,0 % und 21,6 % versus 1,9 % bei Placebo), aber es gab keine QTcF-Erhöhung > 60 ms gegenüber dem Ausgangswert. Die höchste Dosis von 464 µg/86 µg Ultibro® Breezhaler® zeigte auch einen höheren Anteil an absoluten QTcF-Werten > 450 ms (12,2 % versus 5,7 % bei Placebo).</p>
Ischämische Herzerkrankung	Dieses Risiko ist in der Fach- und Gebrauchsinformation ausreichend beschrieben und somit sind keine weiteren Risikominierungsmaßnahmen erforderlich.	<p>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p><u>Kardiovaskuläre Effekte</u></p> <p>Ultibro® Breezhaler® sollte bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Koronararterienerkrankung, akuter Myokardinfarkt, Herzrhythmusstörung, Hypertonie) mit Vorsicht eingesetzt werden.</p> <p>Beta-2-adrenerge Agonisten können bei manchen Patienten das Herz-Kreislauf-System in klinisch relevanter Art beeinflussen, was sich in einem Anstieg der Pulsfrequenz, des Blutdrucks und/oder anderen Symptomen zeigt. Wenn solche Effekte bei diesem Arzneimittel auftreten, kann es notwendig sein, die Behandlung abzusetzen. Darüber hinaus wurde berichtet, dass beta-adrenerge Agonisten Veränderungen des EKG-Musters verursachen, beispielsweise eine Abflachung der</p>

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominierungsmaßnahmen	Angaben in der Fachinformation
		<p>T-Welle, Verlängerung des QT-Intervalls und eine ST-Streckensenkung. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist nicht geklärt. Daher sollten langwirksame beta-2-adrenerge Agonisten mit Vorsicht verwendet werden bei Patienten mit bekannter oder vermuteter Verlängerung des QT-Intervalls oder bei denen Arzneimittel eingesetzt werden, die das QT-Intervall beeinflussen (siehe Abschnitt 4.5).</p> <p>Patienten mit instabiler ischämischer Herzerkrankung, linksventrikulärer Herzinsuffizienz, früherem Myokardinfarkt, Arrhythmien (mit Ausnahme von chronisch stabilem Vorhofflimmern), früherem Long-QT-Syndrom oder verlängerter QT-Zeit nach der Fridericia-Methode (> 450 ms) wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen, weshalb keine Erfahrungen mit diesen Patientengruppen vorliegen. Ultibro® Breezhaler® ist bei diesen Patientengruppen mit Vorsicht einzusetzen.</p> <p>Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p><u>Ischämische Herzerkrankung</u>: Gelegentlich</p>
Myokardinfarkt	Dieses Risiko ist in der Fach- und Gebrauchsinformation ausreichend beschrieben und somit sind keine weiteren Risikominierungsmaßnahmen erforderlich.	<p>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p><u>Kardiovaskuläre Effekte</u></p> <p>Ultibro® Breezhaler® sollte bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Koronararterienkrankung, akuter Myokardinfarkt, Herzrhythmusstörung, Hypertonie) mit Vorsicht eingesetzt werden.</p> <p>Beta-2-adrenerge Agonisten können bei manchen Patienten das Herz-Kreislauf-System in klinisch relevanter Art beeinflussen, was sich in einem Anstieg der Pulsfrequenz, des Blutdrucks und/oder anderen Symptomen zeigt. Wenn solche Effekte bei diesem Arzneimittel auftreten, kann es notwendig sein, die Behandlung abzusetzen. Darüber hinaus wurde berichtet, dass beta-adrenerge Agonisten Veränderungen des EKG-Musters verursachen, beispielsweise eine Abflachung der T-Welle, Verlängerung des QT-Intervalls und eine ST-Streckensenkung. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist nicht geklärt. Daher sollten langwirksame beta-2-adrenerge Agonisten mit Vorsicht verwendet werden bei Patienten mit bekannter oder vermuteter Verlängerung des QT-Intervalls oder bei denen Arzneimittel eingesetzt werden, die das QT-Intervall beeinflussen (siehe Abschnitt 4.5).</p> <p>Patienten mit instabiler ischämischer Herzerkrankung, linksventrikulärer Herzinsuffizienz, früherem Myokardinfarkt, Arrhythmien (mit Ausnahme von chronisch stabilem Vorhofflimmern), früherem Long-QT-Syndrom oder verlängerter QT-Zeit nach der Fridericia-Methode (> 450 ms)</p>

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominierungsmaßnahmen	Angaben in der Fachinformation
		wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen, weshalb keine Erfahrungen mit diesen Patientengruppen vorliegen. Ultibro® Breezhaler® ist bei diesen Patientengruppen mit Vorsicht einzusetzen.
Herzrhythmusstörungen (Brady- und Tachyarrhythmie)	Dieses Risiko ist in der Fach- und Gebrauchsinformation ausreichend beschrieben und somit sind keine weiteren Risikominierungsmaßnahmen erforderlich.	<p>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p><u>Kardiovaskuläre Effekte</u></p> <p>Ultibro® Breezhaler® sollte bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Koronararterienerkrankung, akuter Myokardinfarkt, Herzrhythmusstörung, Hypertonie) mit Vorsicht eingesetzt werden.</p> <p>Beta-2-adrenerge Agonisten können bei manchen Patienten das Herz-Kreislauf-System in klinisch relevanter Art beeinflussen, was sich in einem Anstieg der Pulsfrequenz, des Blutdrucks und/oder anderen Symptomen zeigt. Wenn solche Effekte bei diesem Arzneimittel auftreten, kann es notwendig sein, die Behandlung abzusetzen. Darüber hinaus wurde berichtet, dass beta-adrenerge Agonisten Veränderungen des EKG-Musters verursachen, beispielsweise eine Abflachung der T-Welle, Verlängerung des QT-Intervalls und eine ST-Streckensenkung. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist nicht geklärt. Daher sollten langwirksame beta-2-adrenerge Agonisten mit Vorsicht verwendet werden bei Patienten mit bekannter oder vermuteter Verlängerung des QT-Intervalls oder bei denen Arzneimittel eingesetzt werden, die das QT-Intervall beeinflussen (siehe Abschnitt 4.5).</p> <p>Patienten mit instabiler ischämischer Herzerkrankung, linksventrikulärer Herzinsuffizienz, früherem Myokardinfarkt, Arrhythmien (mit Ausnahme von chronisch stabilem Vorhofflimmern), früherem Long-QT-Syndrom oder verlängerter QT-Zeit nach der Fridericia-Methode (> 450 ms) wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen, weshalb keine Erfahrungen mit diesen Patientengruppen vorliegen. Ultibro® Breezhaler® ist bei diesen Patientengruppen mit Vorsicht einzusetzen.</p>
Herzinsuffizienz	Dieses Risiko ist in der Fach- und Gebrauchsinformation ausreichend beschrieben und somit sind keine weiteren Risikominierungsmaßnahmen erforderlich.	<p>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p><u>Kardiovaskuläre Effekte</u></p> <p>Ultibro® Breezhaler® sollte bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Koronararterienerkrankung, akuter Myokardinfarkt, Herzrhythmusstörung, Hypertonie) mit Vorsicht eingesetzt werden.</p> <p>Beta-2-adrenerge Agonisten können bei manchen</p>

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	Angaben in der Fachinformation
		<p>Patienten das Herz-Kreislauf-System in klinisch relevanter Art beeinflussen, was sich in einem Anstieg der Pulsfrequenz, des Blutdrucks und/oder anderen Symptomen zeigt. Wenn solche Effekte bei diesem Arzneimittel auftreten, kann es notwendig sein, die Behandlung abzusetzen. Darüber hinaus wurde berichtet, dass beta-adrenerge Agonisten Veränderungen des EKG-Musters verursachen, beispielsweise eine Abflachung der T-Welle, Verlängerung des QT-Intervalls und eine ST-Streckensenkung. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist nicht geklärt. Daher sollten langwirksame beta-2-adrenerge Agonisten mit Vorsicht verwendet werden bei Patienten mit bekannter oder vermuteter Verlängerung des QT-Intervalls oder bei denen Arzneimittel eingesetzt werden, die das QT-Intervall beeinflussen (siehe Abschnitt 4.5).</p> <p>Patienten mit instabiler ischämischer Herzerkrankung, linksventrikulärer Herzinsuffizienz, früherem Myokardinfarkt, Arrhythmien (mit Ausnahme von chronisch stabilem Vorhofflimmern), früherem Long-QT-Syndrom oder verlängerter QT-Zeit nach der Fridericia-Methode (> 450 ms) wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen, weshalb keine Erfahrungen mit diesen Patientengruppen vorliegen. Ultibro® Breezhaler® ist bei diesen Patientengruppen mit Vorsicht einzusetzen.</p>
Zerebrovaskuläre Ereignisse	Dieses Risiko ist in der Fach- und Gebrauchsinformation ausreichend beschrieben und somit sind keine weiteren Risikominimierungsmaßnahmen erforderlich.	<p>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p><u>Kardiovaskuläre Effekte</u></p> <p>Ultibro® Breezhaler® sollte bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Koronararterienkrankung, akuter Myokardinfarkt, Herzrhythmusstörung, Hypertonie) mit Vorsicht eingesetzt werden.</p> <p>Beta-2-adrenerge Agonisten können bei manchen Patienten das Herz-Kreislauf-System in klinisch relevanter Art beeinflussen, was sich in einem Anstieg der Pulsfrequenz, des Blutdrucks und/oder anderen Symptomen zeigt. Wenn solche Effekte bei diesem Arzneimittel auftreten, kann es notwendig sein, die Behandlung abzusetzen. Darüber hinaus wurde berichtet, dass beta-adrenerge Agonisten Veränderungen des EKG-Musters verursachen, beispielsweise eine Abflachung der T-Welle, Verlängerung des QT-Intervalls und eine ST-Streckensenkung. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist nicht geklärt. Daher sollten langwirksame beta-2-adrenerge Agonisten mit Vorsicht verwendet werden bei Patienten mit bekannter oder vermuteter Verlängerung des QT-Intervalls oder bei denen Arzneimittel eingesetzt werden, die das QT-Intervall beeinflussen (siehe Abschnitt 4.5).</p>

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominierungsmaßnahmen	Angaben in der Fachinformation
		<p>Patienten mit instabiler ischämischer Herzerkrankung, linksventrikulärer Herzinsuffizienz, früherem Myokardinfarkt, Arrhythmien (mit Ausnahme von chronisch stabilem Vorhofflimmern), früherem Long-QT-Syndrom oder verlängerter QT-Zeit nach der Fridericia-Methode (> 450 ms) wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen, weshalb keine Erfahrungen mit diesen Patientengruppen vorliegen. Ultibro® Breezhaler® ist bei diesen Patientengruppen mit Vorsicht einzusetzen.</p>
Hyperglykämie	<p>Dieses Risiko ist in der Fach- und Gebrauchsinformation ausreichend beschrieben und somit sind keine weiteren Risikominierungsmaßnahmen erforderlich.</p>	<p>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p><u>Hyperglykämie</u></p> <p>Die Inhalation hoher Dosen beta-2-adrenerger Agonisten kann möglicherweise zu einem Anstieg des Blutzuckerspiegels führen. Bei Patienten mit Diabetes sollte der Blutzuckerspiegel nach Beginn der Behandlung mit Ultibro® Breezhaler® engmaschiger überwacht werden.</p> <p>In klinischen Studien waren klinisch relevante Veränderungen des Blutzuckerspiegels bei Patienten unter Ultibro® Breezhaler® in der empfohlenen Dosierung häufiger (4,1 %) als in der Placebogruppe (2,3 %). Ultibro® Breezhaler® ist bei Patienten mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus nicht untersucht worden.</p> <p>Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p><u>Diabetes Mellitus und Hyperglykämie</u>: Gelegentlich</p>
Hypokaliämie	<p>Dieses Risiko ist in der Fach- und Gebrauchsinformation ausreichend beschrieben und somit sind keine weiteren Risikominierungsmaßnahmen erforderlich.</p>	<p>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p><u>Hypokaliämie</u></p> <p>Beta-2-adrenerge Agonisten können bei manchen Patienten eine signifikante Hypokaliämie verursachen, die möglicherweise unerwünschte kardiovaskuläre Wirkungen verursachen kann. Der Abfall des Serumkaliums ist üblicherweise vorübergehend und erfordert keine Supplementierung. Bei Patienten mit schwerer COPD kann sich die Hypokaliämie durch Hypoxie und die Begleitbehandlung verstärken, was die Anfälligkeit für Herzrhythmusstörungen erhöhen kann (siehe Abschnitt 4.5).</p> <p>In klinischen Studien mit Ultibro® Breezhaler® wurden bei der empfohlenen therapeutischen Dosis keine klinisch relevanten Auswirkungen einer Hypokaliämie beobachtet (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p>Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen</p> <p><u>Bei gleichzeitiger Anwendung ist Vorsicht geboten</u></p>

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominierungsmaßnahmen	Angaben in der Fachinformation
		<p>Kalium-senkende Behandlung</p> <p>Bei gleichzeitiger Kalium-senkender Behandlung mit Methylxanthin Derivaten, Steroiden oder nicht kalium-sparenden Diuretika kann sich eine durch beta-2-adrenerge Agonisten möglicherweise hervorgerufene Hypokaliämie verstärken und ist deshalb mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4).</p> <p>Abschnitt 4.9 Überdosierung</p> <p>Eine Überdosis Indacaterol führt möglicherweise zu verstärkten Effekten, wie sie für beta-2-adrenerge Stimulatoren typisch sind, d. h. Tachykardie, Tremor, Palpitationen, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Benommenheit, ventrikuläre Arrhythmien, metabolische Azidose, Hypokaliämie und Hyperglykämie. Eine unterstützende und symptomatische Behandlung ist angezeigt. In schweren Fällen sollte die Behandlung stationär erfolgen.</p>
Engwinkelglaukom	Dieses Risiko ist in der Fach- und Gebrauchsinformation ausreichend beschrieben und somit sind keine weiteren Risikominierungsmaßnahmen erforderlich.	<p>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p><u>Anticholinerge Wirkungen von Glycopyrronium</u></p> <p>Engwinkelglaukom</p> <p>Es liegen keine Daten für Patienten mit Engwinkelglaukom vor. Ultibro® Breezhaler® ist daher bei diesen Patienten mit Vorsicht anzuwenden.</p> <p>Die Patienten sind über die Krankheitszeichen und Symptome eines akuten Engwinkelglaukoms aufzuklären und anzuweisen, die Anwendung von Ultibro® Breezhaler® sofort zu beenden und ärztliche Hilfe zu suchen, sobald sie eines dieser Krankheitszeichen oder Symptome bei sich bemerken.</p> <p>Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p><u>Glaukom:</u> Gelegentlich</p> <p>Nebenwirkung, die unter Ultibro® Breezhaler®, jedoch nicht unter den Einzelbestandteilen beobachtet wurde.</p>
Blasenobstruktion und Harnverhalt	Dieses Risiko ist in der Fach- und Gebrauchsinformation ausreichend beschrieben und somit sind keine weiteren Risikominierungsmaßnahmen erforderlich.	<p>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p><u>Anticholinerge Wirkungen von Glycopyrronium</u></p> <p>Harnverhalt</p> <p>Es liegen keine Daten für Patienten mit Harnverhalt vor. Ultibro® Breezhaler® ist daher bei diesen Patienten mit Vorsicht anzuwenden.</p> <p>Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p><u>Blasenobstruktion und Harnverhalt:</u> Gelegentlich</p>

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominierungsmaßnahmen	Angaben in der Fachinformation
Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung u. terminaler Niereninsuffizienz	Dieses Risiko ist in der Fach- und Gebrauchsinformation ausreichend beschrieben und somit sind keine weiteren Risikominierungsmaßnahmen erforderlich.	<p>Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung</p> <p><u>Nierenfunktionsstörung</u></p> <p>Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung kann Ultibro® Breezhaler® in der empfohlenen Dosierung angewendet werden. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler dialysepflichtiger Niereninsuffizienz ist Ultibro® Breezhaler® nur anzuwenden, wenn der erwartete Nutzen die möglichen Risiken überwiegt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).</p> <p>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p><u>Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung</u></p> <p>Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung war eine moderate mittlere Erhöhung der systemischen Gesamtexposition (AUC_{last}) gegenüber Glycopyrronium bis auf das 1,4-Fache, bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung und terminaler Niereninsuffizienz bis auf das 2,2-Fache zu beobachten. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate unter $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), einschließlich dialysepflichtiger Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, ist Ultibro® Breezhaler® nur anzuwenden, wenn der erwartete Nutzen die möglichen Risiken überwiegt (siehe Abschnitt 5.2). Diese Patienten sind engmaschig auf eventuelle Nebenwirkungen zu überwachen.</p> <p>Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften</p> <p><u>Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion</u></p> <p>Auf Grundlage der klinisch-pharmakokinetischen Eigenschaften seiner als Monotherapie eingesetzten Bestandteile kann Ultibro® Breezhaler® bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung in der empfohlenen Dosis angewendet werden. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler dialysepflichtiger Niereninsuffizienz ist Ultibro® Breezhaler® nur anzuwenden, wenn der erwartete Nutzen die möglichen Risiken überwiegt.</p>
Paradoxe Bronchospasmus	Dieses Risiko ist in der Fach- und Gebrauchsinformation ausreichend beschrieben und somit sind keine weiteren Risikominierungsmaßnahmen erforderlich.	<p>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p><u>Paradoxe Bronchospasmus</u></p> <p>In klinischen Studien mit Ultibro® Breezhaler® wurden keine Fälle von paradoxem Bronchospasmus beobachtet. Unter anderen Inhalationstherapien sind jedoch paradoxe Bronchospasmen aufgetreten; diese können lebensbedrohlich sein. Sollte ein paradoxer</p>

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominierungsmaßnahmen	Angaben in der Fachinformation
		<p>Bronchospasmus auftreten, muss die Behandlung sofort abgesetzt und eine Alternativbehandlung eingeleitet werden.</p> <p>Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p><u>Paradoxe Bronchospasmus</u>: Gelegentlich</p>
Interaktion mit CYP3A4-Inhibitoren	Dieses Risiko ist in der Fach- und Gebrauchsinformation ausreichend beschrieben und somit sind keine weiteren Risikominierungsmaßnahmen erforderlich.	<p>Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen</p> <p><u>Bei gleichzeitiger Anwendung ist Folgendes zu beachten</u></p> <p>Metabolische und transporterbasierte Arzneimittelinteraktionen</p> <p>Die Inhibierung der Hauptkomponenten der Indacaterol Clearance, CYP3A4 und P Glykoprotein (P gp), erhöht die systemische Wirkstoffkonzentration von Indacaterol um bis auf das Zweifache. Aufgrund der Sicherheitsdaten aus klinischen Studien mit Indacaterol, in welchen bis zu einem Jahr lang Dosen bis zur doppelten empfohlenen Höchstdosis von Indacaterol angewendet wurden, stellt die Größenordnung des Wirkstoffkonzentrationsanstiegs infolge von Arzneimittelinteraktionen kein Sicherheitsrisiko dar.</p> <p>Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften</p> <p><u>Biotransformation</u></p> <p>Indacaterol</p> <p>In vitro ist die UGT1A1-Isoform ein wesentlicher Faktor zur metabolischen Clearance von Indacaterol. Allerdings wird, wie in einer klinischen Studie mit Populationen unterschiedlicher UGT1A1-Genotypen gezeigt wurde, die systemische Exposition von Indacaterol nicht signifikant vom UGT1A1-Genotyp beeinflusst.</p> <p>Oxidierete Metaboliten wurden nach Inkubation mit rekombinantem CYP1A1, CYP2D6 und CYP3A4 nachgewiesen. CYP3A4 gilt als bedeutendstes Isoenzym bei der Hydroxylierung von Indacaterol.</p> <p>Glycopyrronium</p> <p>In vitro-Studien zur Inhibition belegen, dass Glycopyrronium keine relevante Inhibitionskapazität für CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 oder CYP3A4/5, die Effluxtransporter MDR1, MRP2 oder MXR und die Aufnahmetransporter OCT1 oder OCT2 besitzt. In vitro-Studien zur Enzyminduktion ergaben keine Hinweise auf eine klinisch relevante Induktion der untersuchten Zytochrom-P450-Isoenzyme, UGT1A1 und die Transporter MDR1 oder MRP2 durch Glycopyrronium.</p>

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominierungsmaßnahmen	Angaben in der Fachinformation
Wichtige potenzielle Risiken		
Vorhofflimmern	Dieses Risiko ist in der Fach- und Gebrauchsinformation ausreichend beschrieben und somit sind keine weiteren Risikominierungsmaßnahmen erforderlich.	<p>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p>Patienten mit instabiler ischämischer Herzerkrankung, linksventrikulärer Herzinsuffizienz, früherem Myokardinfarkt, Arrhythmien (mit Ausnahme von chronisch stabilem Vorhofflimmern), früherem Long-QT-Syndrom oder verlängerter QT-Zeit nach der Fridericia-Methode (> 450 ms) wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen, weshalb keine Erfahrungen mit diesen Patientengruppen vorliegen. Ultibro® Breezhaler® ist bei diesen Patientengruppen mit Vorsicht einzusetzen.</p> <p>Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p><u>Vorhofflimmern</u>: Gelegentlich</p>
Intubation, Hospitalisierung und Tod wegen Ereignissen in Zusammenhang mit Asthma (Off-label Anwendung in Patientenpopulation mit Asthma)	Off-label Anwendung wird überwacht.	<p>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p><u>Asthma</u></p> <p>Aufgrund fehlender Daten für diese Indikation sollte Ultibro® Breezhaler® nicht zur Behandlung von Asthma angewendet werden.</p> <p>Langwirksame beta-2-adrenerge Agonisten können das Risiko von Asthma-bezogenen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, einschließlich Asthma-Todesfälle, erhöhen, wenn sie für die Behandlung von Asthma verwendet werden.</p>
Medikationsfehler	Dieses Risiko ist in der Fach- und Gebrauchsinformation ausreichend beschrieben und somit sind keine weiteren Risikominierungsmaßnahmen erforderlich.	<p>Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung</p> <p><u>Dosierung</u></p> <p>Die empfohlene Dosis besteht aus der einmal täglichen Inhalation des Inhalts einer Kapsel mit dem Ultibro® Breezhaler®-Inhalator.</p> <p><u>Art der Anwendung</u></p> <p>Nur zur Inhalation. Die Kapseln dürfen nicht geschluckt werden.</p> <p>Die Kapseln dürfen nur mit dem Ultibro® Breezhaler®-Inhalator angewendet werden (siehe Abschnitt 6.6).</p> <p>Der Patient ist in die sachgerechte Anwendung des Arzneimittels einzuweisen. Patienten, die keine Verbesserung der Atmung feststellen, sollten befragt werden, ob sie das Arzneimittel schlucken anstatt es zu inhalieren.</p> <p>Hinweise zur Handhabung des Arzneimittels vor der</p>

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	Angaben in der Fachinformation
		<p>Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.</p> <p>Gebrauchsinformation Abschnitt 3 Wie ist Ultibro® Breezhaler® anzuwenden?</p> <p>„Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.</p> <p>Die übliche Dosis besteht in der einmal täglichen Inhalation des Inhalts einer Kapsel. Sie müssen nur einmal täglich inhalieren, da die Wirkung dieses Arzneimittels 24 Stunden anhält. Wenden Sie nicht mehr als vom Arzt verordnet an.</p> <p>Verwenden Sie die Kapseln nur mit dem Inhalator, der dieser Packung beigelegt ist (Ultibro® Breezhaler®-Inhalator). Die Kapseln dürfen erst unmittelbar vor Gebrauch aus der Blisterpackung entnommen werden.</p> <p>Sie dürfen die Kapseln nicht schlucken.“</p> <p>Gebrauchsinformation des Ultibro® Breezhaler® Inhalators</p> <p>„Verwenden Sie nur den in dieser Packung enthaltenen Ultibro® Breezhaler®-Inhalator. Verwenden Sie die Ultibro® Breezhaler®-Kapseln nicht mit einem anderen Inhalator und verwenden Sie den Ultibro® Breezhaler®-Inhalator nicht zusammen mit anderen Arzneimittelkapseln.</p> <p>Sie dürfen die Kapseln nicht schlucken. Das Pulver in den Kapseln müssen Sie inhalieren.“</p> <p>Zusätzlich enthält die Gebrauchsinformation eine detaillierte Anleitung zur Anwendung des Inhalators einschließlich Piktogrammen.</p> <p>Äußere Verpackung:</p> <p>„Nur zur Anwendung mit dem beigelegten Inhalator“</p> <p>„Kapseln nicht schlucken“</p> <p>„Packungsbeilage beachten“</p> <p>„Zur Inhalation“</p>
Interaktion mit P-Glykoprotein-Inhibitoren	Dieses Risiko ist in der Fach- und Gebrauchsinformation ausreichend beschrieben und somit sind keine weiteren Risikominimierungsmaßnahmen erforderlich.	<p>Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen</p> <p><u>Bei gleichzeitiger Anwendung ist Folgendes zu beachten</u></p> <p>Metabolische und transporterbasierte Arzneimittelinteraktionen</p> <p>Die Inhibierung der Hauptkomponenten der Indacaterol Clearance, CYP3A4 und P Glykoprotein (P-gp), erhöht die</p>

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	Angaben in der Fachinformation
		<p>systemische Wirkstoffkonzentration von Indacaterol um bis auf das Zweifache. Aufgrund der Sicherheitsdaten aus klinischen Studien mit Indacaterol, in welchen bis zu einem Jahr lang Dosen bis zur doppelten empfohlenen Höchstdosis von Indacaterol angewendet wurden, stellt die Größenordnung des Wirkstoffkonzentrationsanstiegs infolge von Arzneimittelinteraktionen kein Sicherheitsrisiko dar.</p> <p>Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften</p> <p><u>Biotransformation</u></p> <p>Indacaterol</p> <p>In-vitro Studien haben darüber hinaus gezeigt, dass Indacaterol ein niederaffines Substrat für die Effluxpumpe P-gp ist.</p>
Interaktion bei der Subpopulation mit Uridyl-Diphosphat-Glycosyltransferase (UGT1A1)-Mangel	Dieses Risiko ist in der Fach- und Gebrauchsinformation ausreichend beschrieben und somit sind keine weiteren Risikominimierungsmaßnahmen erforderlich.	<p>Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften</p> <p><u>Biotransformation</u></p> <p>Indacaterol</p> <p>In vitro ist die UGT1A1-Isoform ein wesentlicher Faktor zur metabolischen Clearance von Indacaterol. Allerdings wird, wie in einer klinischen Studie mit Populationen unterschiedlicher UGT1A1-Genotypen gezeigt wurde, die systemische Exposition von Indacaterol nicht signifikant vom UGT1A1-Genotyp beeinflusst.</p>
Interaktion mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängern	<p>Keine zusätzlichen Risikominimierungsmaßnahmen wurden vorgeschlagen.</p> <p>Diese wichtige Interaktion wird anhand von Routine-Pharmakovigilanz-Maßnahmen überwacht, und die Fachinformation wird aktualisiert sobald neue Informationen vorhanden sind.</p>	Keine
Interaktion mit Sympathomimetika	Dieses Risiko ist in der Fach- und Gebrauchsinformation ausreichend beschrieben und somit sind keine weiteren Risikominimierungsmaßnahmen erforderlich.	<p>Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen</p> <p><u>Eine gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.</u></p> <p>Sympathomimetika</p> <p>Die gleichzeitige Anwendung anderer Sympathomimetika (allein oder als Teil einer Kombinationstherapie) kann die Nebenwirkungen von Indacaterol verstärken (siehe Abschnitt 4.4).</p>
Interaktion mit Arznei-	Dieses Risiko ist in der	Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimit-

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominierungsmaßnahmen	Angaben in der Fachinformation
mittel, die mit Hypokaliämie in Zusammenhang stehen	Fach- und Gebrauchsinformation ausreichend beschrieben und somit sind keine weiteren Risikominierungsmaßnahmen erforderlich.	<p>teln und sonstige Wechselwirkungen</p> <p><u>Bei gleichzeitiger Anwendung ist Vorsicht geboten</u></p> <p><i>Kalium-senkende Behandlung</i></p> <p>Bei gleichzeitiger Kalium-senkender Behandlung mit Methylxanthin Derivaten, Steroiden oder nicht kaliumsparenden Diuretika kann sich eine durch beta-2adrenerge Agonisten möglicherweise hervorgerufene Hypokaliämie verstärken und ist deshalb mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4).</p>
Interaktion mit Beta-Blockern	Dieses Risiko ist in der Fach- und Gebrauchsinformation ausreichend beschrieben und somit sind keine weiteren Risikominierungsmaßnahmen erforderlich.	<p>Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen</p> <p><u>Eine gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen</u></p> <p>Beta-Blocker</p> <p>Beta-Blocker können die Wirkung von beta-2-adrenergen Agonisten abschwächen bzw. antagonisieren. Ultibro® Breezhaler® sollte daher nicht gemeinsam mit beta-adrenergen Blockern (einschließlich Augentropfen) angewendet werden, es sei denn, ihre Anwendung ist klinisch zwingend begründet. Sofern erforderlich, sollten kardioselektive Beta-Blocker bevorzugt werden, wenn gleich auch diese mit Vorsicht anzuwenden sind.</p>
Wichtige fehlende Information		
Anwendung bei instabilem, klinisch signifikantem kardiovaskulärem Zustand	Dieses Risiko ist in der Fach- und Gebrauchsinformation ausreichend beschrieben und somit sind keine weiteren Risikominierungsmaßnahmen erforderlich.	<p>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p><u>Kardiovaskuläre Effekte</u></p> <p>Ultibro® Breezhaler® sollte bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Koronararterienkrankung, akuter Myokardinfarkt, Herzrhythmusstörung, Hypertonie) mit Vorsicht eingesetzt werden.</p> <p>Beta-2-adrenerge Agonisten können bei manchen Patienten das Herz-Kreislauf-System in klinisch relevanter Art beeinflussen, was sich in einem Anstieg der Pulsfrequenz, des Blutdrucks und/oder anderen Symptomen zeigt. Wenn solche Effekte bei diesem Arzneimittel auftreten, kann es notwendig sein, die Behandlung abzusetzen. Darüber hinaus wurde berichtet, dass beta-adrenerge Agonisten Veränderungen des EKG-Musters verursachen, beispielsweise eine Abflachung der T-Welle, Verlängerung des QT-Intervalls und eine ST-Streckensenkung. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist nicht geklärt. Daher sollten langwirksame beta-2-adrenerge Agonisten mit Vorsicht verwendet werden bei Patienten mit bekannter oder vermuteter Verlängerung des QT-Intervalls oder bei denen Arzneimittel eingesetzt</p>

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominierungsmaßnahmen	Angaben in der Fachinformation
		<p>werden, die das QT-Intervall beeinflussen (siehe Abschnitt 4.5).</p> <p>Patienten mit instabiler ischämischer Herzerkrankung, linksventrikulärer Herzinsuffizienz, früherem Myokardinfarkt, Arrhythmien (mit Ausnahme von chronisch stabilem Vorhofflimmern), früherem Long-QT-Syndrom oder verlängerter QT-Zeit nach der Fridericia-Methode (> 450 ms) wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen, weshalb keine Erfahrungen mit diesen Patientengruppen vorliegen. Ultibro® Breezhaler® ist bei diesen Patientengruppen mit Vorsicht einzusetzen.</p>
Anwendung bei Patienten mit verlängertem QTc-Intervall an Baseline (>450 ms) oder Long-QT-Syndrom	Dieses Risiko ist in der Fach- und Gebrauchsinformation ausreichend beschrieben und somit sind keine weiteren Risikominierungsmaßnahmen erforderlich.	<p>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p><u>Kardiovaskuläre Effekte</u></p> <p>Ultibro® Breezhaler® sollte bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Koronararterienerkrankung, akuter Myokardinfarkt, Herzrhythmusstörung, Hypertonie) mit Vorsicht eingesetzt werden.</p> <p>Beta-2-adrenerge Agonisten können bei manchen Patienten das Herz-Kreislauf-System in klinisch relevanter Art beeinflussen, was sich in einem Anstieg der Pulsfrequenz, des Blutdrucks und/oder anderen Symptomen zeigt. Wenn solche Effekte bei diesem Arzneimittel auftreten, kann es notwendig sein, die Behandlung abzusetzen. Darüber hinaus wurde berichtet, dass beta-adrenerge Agonisten Veränderungen des EKG-Musters verursachen, beispielsweise eine Abflachung der T-Welle, Verlängerung des QT-Intervalls und eine ST-Streckensenkung. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist nicht geklärt. Daher sollten langwirksame beta-2-adrenerge Agonisten mit Vorsicht verwendet werden bei Patienten mit bekannter oder vermuteter Verlängerung des QT-Intervalls oder bei denen Arzneimittel eingesetzt werden, die das QT-Intervall beeinflussen (siehe Abschnitt 4.5).</p> <p>Patienten mit instabiler ischämischer Herzerkrankung, linksventrikulärer Herzinsuffizienz, früherem Myokardinfarkt, Arrhythmien (mit Ausnahme von chronisch stabilem Vorhofflimmern), früherem Long-QT-Syndrom oder verlängerter QT-Zeit nach der Fridericia-Methode (> 450 ms) wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen, weshalb keine Erfahrungen mit diesen Patientengruppen vorliegen. Ultibro® Breezhaler® ist bei diesen Patientengruppen mit Vorsicht einzusetzen.</p>
Anwendung bei Patienten mit Typ-1- oder unkontrolliertem Typ-2-	Dieses Risiko ist in der Fach- und Gebrauchsinformation ausreichend be-	Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	Angaben in der Fachinformation
Diabetes	schrieben und somit sind keine weiteren Risikominimierungsmaßnahmen erforderlich.	<p><u>Hyperglykämie</u></p> <p>Die Inhalation hoher Dosen beta-2-adrenerger Agonisten kann möglicherweise zu einem Anstieg des Blutzuckerspiegels führen. Bei Patienten mit Diabetes sollte der Blutzuckerspiegel nach Beginn der Behandlung mit Ultibro® Breezhaler® engmaschiger überwacht werden.</p> <p>In klinischen Studien waren klinisch relevante Veränderungen des Blutzuckerspiegels bei Patienten unter Ultibro® Breezhaler® in der empfohlenen Dosierung häufiger (4,1 %) als in der Placebogruppe (2,3 %). Ultibro® Breezhaler® ist bei Patienten mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus nicht untersucht worden.</p>
Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung	Dieses Risiko ist in der Fach- und Gebrauchsinformation ausreichend beschrieben und somit sind keine weiteren Risikominimierungsmaßnahmen erforderlich.	<p>Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung</p> <p><u>Besondere Patientengruppen</u></p> <p>Leberfunktionsstörung</p> <p>Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung kann Ultibro® Breezhaler® in der empfohlenen Dosierung angewendet werden. Für die Anwendung von Ultibro® Breezhaler® bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung liegen keine Daten vor, daher ist bei diesen Patienten Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 5.2).</p> <p>Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften</p> <p><u>Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion</u></p> <p><i>Ultibro® Breezhaler®</i></p> <p>Auf Grundlage der klinisch-pharmakokinetischen Eigenschaften seiner als Monotherapie eingesetzten Bestandteile kann Ultibro® Breezhaler® bei Patienten mit leichter und mittelschwerer Leberfunktionsstörung in der empfohlenen Dosis angewendet werden. Für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung liegen keine Daten vor.</p> <p><i>Indacaterol</i></p> <p>Bei Patienten mit leichter und mittelschwerer Leberfunktionsstörung waren die C_{max} oder AUC Werte von Indacaterol nicht maßgeblich verändert. Auch bezüglich der Proteinbindung ergaben sich keine Unterschiede zwischen Patienten mit leichter und mittelschwerer Leberfunktionsstörung und den gesunden Kontrollpersonen. Es wurden keine Studien bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion durchgeführt.</p> <p><i>Glycopyrronium</i></p> <p>Zu Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion liegen keine klinischen Studien vor. Die Elimination von Glycopyrronium aus dem systemischen Kreislauf erfolgt vorwie-</p>

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominierungsmaßnahmen	Angaben in der Fachinformation
		<p>gend durch renale Exkretion. Es ist nicht anzunehmen, dass die Einschränkung der Verstoffwechslung von Glycopyrronium in der Leber zu einem klinisch relevanten Anstieg der systemischen Wirkstoffexposition führt.</p>
<p>Anwendung bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung</p>	<p>Dieses Risiko ist in der Fach- und Gebrauchsinformation ausreichend beschrieben und somit sind keine weiteren Risikominierungsmaßnahmen erforderlich.</p>	<p>Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung</p> <p><u>Nierenfunktionsstörung</u></p> <p>Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung kann Ultibro® Breezhaler® in der empfohlenen Dosierung angewendet werden. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler dialysepflichtiger Niereninsuffizienz ist Ultibro® Breezhaler® nur anzuwenden, wenn der erwartete Nutzen die möglichen Risiken überwiegt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).</p> <p>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p><u>Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung</u></p> <p>Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung war eine moderate mittlere Erhöhung der systemischen Gesamtexposition (AUC_{last}) gegenüber Glycopyrronium bis auf das 1,4-Fache, bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung und terminaler Niereninsuffizienz bis auf das 2,2-Fache zu beobachten. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate unter 30 ml/min/1,73 m²), einschließlich dialysepflichtiger Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, ist Ultibro® Breezhaler® nur anzuwenden, wenn der erwartete Nutzen die möglichen Risiken überwiegt (siehe Abschnitt 5.2). Diese Patienten sind engmaschig auf eventuelle Nebenwirkungen zu überwachen.</p> <p>Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften</p> <p><u>Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion</u></p> <p><i>Ultibro® Breezhaler®</i></p> <p>Auf Grundlage der klinisch-pharmakokinetischen Eigenschaften seiner als Monotherapie eingesetzten Bestandteile kann Ultibro® Breezhaler® bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung in der empfohlenen Dosis angewendet werden. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler dialysepflichtiger Niereninsuffizienz ist Ultibro® Breezhaler® nur anzuwenden, wenn der erwartete Nutzen die möglichen Risiken überwiegt.</p> <p><i>Indacaterol</i></p> <p>Aufgrund der sehr geringen Bedeutung der Ausscheidung über die Harnwege für die Gesamtelimination aus dem</p>

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	Angaben in der Fachinformation
		<p>Körper wurde keine Studie bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion durchgeführt.</p> <p><i>Glycopyrronium</i></p> <p>Nierenfunktionsstörungen wirken sich auf die systemische Exposition von Glycopyrronium aus. Bei Patienten mit leichter und mittelschwerer Nierenfunktionsstörung war eine moderate mittlere Erhöhung der systemischen Gesamtexposition (AUClast) bis auf das 1,4-Fache, bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung und terminaler Niereninsuffizienz bis auf das 2,2-Fache zu beobachten. Bei COPD-Patienten mit leichter und mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m²) kann Glycopyrronium in der empfohlenen Dosierung angewendet werden.</p>
Langzeitexposition gegenüber der Studienmedikation über 18 Monate	Dieses Risiko ist in der Fach- und Gebrauchsinformation ausreichend beschrieben und somit sind keine weiteren Risikominimierungsmaßnahmen erforderlich.	<p>Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p><u>Zusammenfassung des Sicherheitsprofils</u></p> <p>Die Sicherheitsdaten zu Ultibro® Breezhaler® beziehen sich auf eine Exposition von maximal 15 Monaten in der empfohlenen therapeutischen Dosis.</p>
Anwendung bei Patienten mit COPD, die nicht mit Rauchen zusammenhängt oder mit Rauchexposition unter 10 Packungsjahren	Diese wichtige fehlende Information wird überwacht, und die Fachinformation wird aktualisiert sobald neue Informationen vorhanden sind.	keine
Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit	Dieses Risiko ist in der Fach- und Gebrauchsinformation ausreichend beschrieben und somit sind keine weiteren Risikominimierungsmaßnahmen erforderlich.	<p>Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit</p> <p><u>Schwangerschaft</u></p> <p>Es liegen keine Daten für die Verwendung von Ultibro® Breezhaler® bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität bei klinisch relevanter Exposition (siehe Abschnitt 5.3).</p> <p>Indacaterol kann aufgrund der relaxierenden Wirkung auf die glatte Muskulatur des Uterus die Wehentätigkeit hemmen. Daher ist Ultibro® Breezhaler® während der Schwangerschaft nur anzuwenden, wenn der erwartete Nutzen für die Patientin das potenzielle Risiko für den Fetus rechtfertigt.</p> <p><u>Stillzeit</u></p> <p>Es ist nicht bekannt, ob Indacaterol, Glycopyrronium und</p>

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	Angaben in der Fachinformation
		<p>deren Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden pharmakokinetischen/toxikologischen Daten zeigten, dass Indacaterol, Glycopyrronium und ihre Metaboliten in die Milch laktierender Ratten übergehen. Die Anwendung von Ultibro® Breezhaler® bei stillenden Frauen ist nur in Betracht zu ziehen, wenn der erwartete Nutzen für die Frau größer ist als alle eventuellen Risiken für den Säugling (siehe Abschnitt 5.3).</p> <p>Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit</p> <p>In einer Studie zur embryo-fetalen Entwicklung an Ratten wurden für Ultibro® Breezhaler® in keiner Dosisstärke Auswirkungen auf den Embryo oder Fetus beobachtet. Die systemische Exposition (AUC) im NOAEL(No Observed Adverse Effect Level)-Bereich war für Indacaterol bzw. Glycopyrronium um das 79- bzw. 126-Fache höher als beim Menschen.</p>
Anwendung bei Patienten, die keine Kaukasier oder Asiaten sind	Dieses Risiko ist in der Fach- und Gebrauchsinformation ausreichend beschrieben und somit sind keine weiteren Risikominimierungsmaßnahmen erforderlich.	<p>Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften</p> <p><u>Ultibro® Breezhaler®</u></p> <p>Hinsichtlich der systemischen Gesamtexposition (AUC) gegenüber beiden Bestandteilen bestanden keine größeren Unterschiede zwischen japanischen und kaukasischen Personen. Zu weiteren ethnischen Gruppen liegen keine ausreichenden pharmakokinetischen Daten vor.</p> <p><u>Indacaterol</u></p> <p>Es wurde kein Unterschied zwischen ethnischen Subgruppen festgestellt. Für die Population mit dunkler Hautfarbe liegen nur begrenzte Behandlungserfahrungen vor.</p> <p><u>Glycopyrronium</u></p> <p>Hinsichtlich der systemischen Gesamtexposition (AUC) bestanden keine größeren Unterschiede zwischen japanischen und kaukasischen Teilnehmern. Zu weiteren ethnischen Gruppen liegen keine ausreichenden pharmakokinetischen Daten vor.</p>
Definition der Sicherheitsbedenken siehe EMA-Guideline zu Risiko-Management-Systemen (EMA/CHMP/96268/2005) (3)		

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.

3.4.4 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.

Es liegen keine weiteren als die oben beschriebenen Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung vor.

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.

3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben für die Abschnitte 3.4.1 bis 3.4.4 wurden der Fachinformation bzw. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zu Ultibro® Breezhaler®, dem Risk-Management-Plan zu Ultibro® Breezhaler® und dem EPAR zu Ultibro® Breezhaler® entnommen. Diese Quellen entstammen der internen Datenbank des pharmazeutischen Unternehmers sowie der Internetseite der European Medicines Agency.

3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z.B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z.B. Vancouver oder Harvard).

1. Novartis. Fachinformation Ultibro Breezhaler. 2013.
2. Novartis. EU Safety Risk Management Plan - Ultibro Breezhaler. 2013.
3. European Medicines Agency. Guideline on Risk Management Systems for Medicinal Product for Human Use. 2005 [Zuletzt aktualisiert 06.09.2005; abgerufen am 30.09.2013]; Abrufbar unter: <http://www.pharmacoepi.org/riskmgmt/emea100505.pdf>