

**Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013**

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

*Umeclidinium / Vilanterol (Anoro<sup>®</sup>)*

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

**Modul 3 A**

*COPD*

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

Stand: 10.07.2014

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>7</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	19
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	23
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	37
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	39
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	41
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	42
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	49
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	49
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	51
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	52
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	55
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	58
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	60
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	62
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	62
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	64
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation .....	64
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	68
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	69
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	70
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	76
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	77
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	77

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Schweregradeinteilung der stabilen COPD (zitiert nach NVL) ( <sup>1</sup> Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien 2012). .....	15
Tabelle 3-2: Schweregradeinteilung der COPD nach Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. ....	18
Tabelle 3-3: Prävalenz nach GOLD-Schweregradeinteilung bei Probanden im Alter $\geq 40$ Jahre nach Geldmacher et al. 2008 ( <sup>43</sup> Geldmacher et al. 2008).....	25
Tabelle 3-4: Prävalenz nach Alter und Geschlecht bei Probanden im Alter $\geq 40$ Jahre nach Geldmacher et al. 2008 ( <sup>43</sup> Geldmacher et al. 2008).....	25
Tabelle 3-5: Prävalenz nach Packungsjahren und Geschlecht bei Probanden im Alter $\geq 40$ Jahre nach Geldmacher et al. 2008 ( <sup>43</sup> Geldmacher et al. 2008).....	25
Tabelle 3-6: Anzahl der COPD-Patienten in Deutschland nach GOLD-Schweregradeinteilung bei Personen im Alter $\geq 40$ Jahren .....	27
Tabelle 3-7: Anzahl der COPD-Patienten in Deutschland nach GOLD-Schweregradeinteilung bei Personen im Alter $\geq 40$ Jahren .....	28
Tabelle 3-8: Geschätzte Zunahme der Anzahl der COPD-Patienten in Deutschland nach GOLD-Schweregradeinteilung bei Personen im Alter $\geq 40$ Jahren seit 2005 .....	29
Tabelle 3-9: Anzahl der COPD-Patienten in Deutschland nach GOLD-Schweregradeinteilung bei Personen im Alter $< 40$ Jahren .....	31
Tabelle 3-10: Anzahl der COPD-Patienten in Deutschland nach GOLD-Schweregradeinteilung bei Personen im Alter von 20 bis 44 .....	31
Tabelle 3-11: Zusammenfassende Darstellung zur Anzahl der COPD-Patienten in Deutschland.....	32
Tabelle 3-12: Geschätzte Anzahl der COPD-Patienten in Deutschland .....	33
Tabelle 3-13: Geschätzte Anzahl der COPD-Patienten in Deutschland im Alter $\geq 40$ Jahren getrennt nach GOLD-Schweregradeinteilung III und IV .....	33
Tabelle 3-14: Geschätzte Anzahl der COPD-Patienten in Deutschland getrennt nach GOLD-Schweregradeinteilung II und III im Alter $< 40$ Jahren.....	34
Tabelle 3-15: Zusammenfassende Darstellung zur geschätzten Anzahl der COPD-Patienten in Deutschland nach COPD-Schweregradeinteilung .....	35
Tabelle 3-16: Geschätzte Änderung der Anzahl der GKV-versicherten COPD-Patienten in Deutschland in den Jahren 2015 bis 2019 .....	37
Tabelle 3-17: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	38
Tabelle 3-18: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	40
Tabelle 3-19: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	49
Tabelle 3-20: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	50

Tabelle 3-21: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	51
Tabelle 3-22: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	53
Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	56
Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	57
Tabelle 3-25: 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) .....	58
Tabelle 3-26: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	59
Tabelle 3-27: Übersicht über erwartete Versorgungsanteile der GKV-versicherten COPD-Patienten mit GOLD-Schweregrad II bis IV .....	61
Tabelle 3-28: Zusammenfassung der Risikominimierungsmaßnahmen ( <sup>3</sup> European Medicines Agency (EMA) 2013).....	71

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Schweregradeinteilung der COPD nach Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. ....	17

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ACOS	Asthma and COPD overlap syndrome
ATS	American Thoracic Society
AUC	Area Under the Curve
BOLD-Studie	Burden of Obstructive Lung Disease Studie
CAT	COPD Assessment Test
CCQ	Clinical COPD Questionnaire
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use (Ausschuss für Humanarzneimittel)
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CTD	Common Technical Document
CYP	Cytochrom-P450-Isoenzym
DDD	Defined Daily Dose
DESTATIS	Statistisches Bundesamt
DRG	Diagnose Related Groups
ECRHS	European Community Respiratory Health Survey
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
ERS	European Respiratory Society
ERS-ATS	European Respiratory Society, American Thoracic Society
EU	Europäische Union
EU-RMP	European Union Risk Management Plan
FEV <sub>1</sub>	Forced expiratory volume in one second (Forcierte Einsekundenkapazität)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GINA	Global Initiative for Asthma
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOLD	Globale Initiative für chronisch obstruktive Lungenerkrankung
GSK	GlaxoSmithKline
GVP	Guideline on good pharmacovigilance practices
ICS	Inhalatives Kortikosteroid
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

IU	International Unit
LABA	Langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum
LAMA	Langwirksames Anticholinergikum
mcg	Mikrogramm
mMRC	modified Medical Research Council
NUB	Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
PASS	Post-Authorisation Safety Study
P-gp	P-Glykoprotein-Transporter
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
PSUR	Periodic Safety Update Reports
pU	pharmazeutisches Unternehmen
RMP	Risk Management Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
USA	United States of America
VK	Vitalkapazität
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

Die zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet ist das langwirksame Anticholinergikum Tiotropiumbromid (Spiriva®).

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an, und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Zur Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden drei Beratungsanfragen an den G-BA gestellt, am 16.05.2012 (Vorgangsnummer 2012-B-010) (<sup>1</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012), am 02.10.2013 (Vorgangsnummer 2013-B-065) (<sup>2</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013), am 03.02.2014 (Vorgangsnummer 2014-B-001) (<sup>3</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014; <sup>4</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014).

Unter Berücksichtigung der abgelaufenen Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) COPD, Version 1.9, Januar 2012, bestimmte der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Wirkstoffkombination Umeclidinumbromid/Vilanteroltrifenatol zuletzt am 08.04.2014 folgendermaßen (<sup>3</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014):

- „Ab einem mittleren Schweregrad ( $50\% \leq FEV_1 < 80\%$  Soll): langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol) oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropiumbromid) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen
- Bei darüberhinausgehenden Schweregraden ( $30\% \leq FEV_1 < 50\%$  Soll bzw.  $FEV_1 < 30\%$  oder respiratorische Insuffizienz) mit  $\geq 2$  Exazerbationen pro Jahr: zusätzlich inhalative Kortikosteroide“

„Weiterhin ist auszuführen, dass Patienten mit einer spirometrischen Klassifikation einer  $FEV_1 < 50\%$  Soll und weniger als zwei Exazerbationen pro Jahr in der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie bereits in der Teilpopulation „ab einem mittleren Schweregrad ( $50\% \leq FEV_1 < 80\%$  Soll) inkludiert sind, da diese alle Patientengruppen mit mittelgradigen und darüberhinausgehenden Schweregraden und – in Abgrenzung zu der

weiteren Teilpopulation, für die eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wurde – mit einer Exazerbationshäufigkeit von weniger als zwei Exazerbationen pro Jahr umfasst.

Die Patientengruppe mit einer spirometrischen Klassifikation einer FEV<sub>1</sub> zwischen 50% ≤ FEV<sub>1</sub> <80% Soll und vorliegenden Exazerbationen wird basierend auf der etablierten Patientenklassifikation anerkannter evidenzbasierter Leitlinien als untypische Patientengruppe eingestuft. Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst einen Großteil der vom Anwendungsgebiet abgedeckten Patientenpopulation. Da es sich bei Patienten mit einer spirometrischen Klassifikation einer FEV<sub>1</sub> zwischen 50% ≤ FEV<sub>1</sub> <80% Soll und vorliegenden Exazerbationen um eine untypische, nicht der Mehrheit der COPD-Patienten zuzuordnende Patientengruppe handelt, entfällt für diese Gruppe die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.“

Zum Verhältnis der in der zweckmäßigen Vergleichstherapie genannten Substanzen ergänzte der G-BA in seiner Antwort auf die Anfrage vom 02.10.2013 (Vorgangsnummer 2013-B-065) folgendes (<sup>4</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014):

„Vom vorliegenden Anwendungsgebiet sind sowohl Patienten umfasst, bei denen langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol) und langwirksame Anticholinergika (Tiotropiumbromid) in einem Alternativverhältnis stehen, also beide Wirkstoffgruppen gleichermaßen zweckmäßig und geeignet sind, als auch Patienten, bei denen die Therapieoptionen der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie in einem Ergänzungsverhältnis stehen (als Einzel- oder Kombinationstherapie).“

„Das Stufenschema der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) COPD, Version 1.9, Januar 2012 ist zu berücksichtigen.

- Ab Stufe II langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol, Salmeterol) und/oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropiumbromid)
- Ab Stufe III/IV mit mehr als zwei Exazerbationen pro Jahr sollten zusätzlich inhalative Kortikosteroide eingesetzt werden.

Die Geschäftsstelle erläutert auf Nachfrage von GSK, dass ein Vergleich mit einem langwirksamen Beta-2-Sympathomimetikum (Formoterol, Salmeterol) oder mit einem langwirksamen Anticholinergikum (Tiotropiumbromid) oder mit einer Kombination aus Vorgenannten als gleichwertige geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie im Sinne des Stufenschemas der NVL ab Stufe II zu verstehen ist, und GSK die Wahlmöglichkeit zwischen den Vorgenannten hat. Ergänzend führt die Geschäftsstelle aus, dass ggf. jedoch die Schwere der Erkrankung der Patienten zu berücksichtigen ist und im Dossier darzustellen ist.“

Von den genannten Therapieoptionen wird im vorliegenden Dossier Tiotropium aus folgenden Gründen als zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen:

Zum direkten Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der Monotherapie mit Tiotropium liegen dem pU drei randomisiert-kontrollierte Studien mit Double-Dummy-Design vor. Insgesamt erhielten dabei 878 Patienten Umeclidinium/Vilanterol 55/22 im Ellipta-Inhalator und 869 Patienten Tiotropiumbromid 18 im HandiHaler-Inhalator.

Zum direkten Vergleich mit einer Monotherapie aus Salmeterol oder Formoterol oder einer freien Kombination aus den genannten Substanzen liegen dem pU keine Studien vor. Daher werden diese Optionen im Folgenden nicht berücksichtigt.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wird Tiotropium gewählt. Tiotropium (Spiriva®) ist seit 15.06.2002 im deutschen Markt verfügbar und ist die am häufigsten von Ärzten angewendete Substanz im Anwendungsgebiet.

Im Rahmen der ergänzenden Evidenz wurde ein indirekter Vergleich durchgeführt zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Anoro® und der einzigen in Deutschland seit November 2013 zugelassenen Fixkombination aus einem Beta2-Sympathomimetikum und einem Anticholinergikum (Ultibro®). Diese noch relativ neu zugelassene Fixkombination ist jedoch nicht Bestandteil der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ultibro wurde am 08.05.2014 vom G-BA ein Anhaltspunkt bzw. Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen in bestimmten Patientengruppen attestiert (5 Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014).

### **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. Sie wurde in der Konkretisierung von April 2014 zuletzt bestätigt.

### **3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

## Referenzliste

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012, *Niederschrift gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2012-B-010 (Beratungsgespräch am 16.05.2014)*. (eingesehen am 22-6-2012)
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013, *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2013-B-065 (Umeclidiniumbromid/Vilanterol) (Beratungsgespräche am 02.10.2013)*, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). (eingesehen am 11-12-2013)
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014, *Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Wirkstoffkombination Umeclidiniumbromid/Vilanteroltrifenatat in der Fixkombination zur Behandlung der COPD*. (eingesehen am 9-4-2014)
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014, *Schreiben zur Beratungsanforderung vom 20.12.2013*, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). (eingesehen am 5-2-2014)
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 8-5-2014, "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 – Indacaterol/Glycopyrronium"  
[https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1982/2014-05-08\\_AM-RL-XII\\_Indacaterol-Glycopyrronium\\_2013-11-15-D-081.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1982/2014-05-08_AM-RL-XII_Indacaterol-Glycopyrronium_2013-11-15-D-081.pdf) (eingesehen am 9-5-2014)

### 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

#### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt. Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

#### **Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD): Erkrankungsbild und natürlicher Verlauf**

Die Erkrankung COPD äußert sich in einer Reihe von klinischen Symptomen wie Atemnot, chronischem Husten und Auswurf. Gemäß der Definition der Nationalen Versorgungsleitlinie zur COPD (im Folgenden als NVL bezeichnet) handelt es sich um eine chronische Lungenerkrankung mit progredienter, nicht vollständig reversibler Obstruktion der Atemwege auf dem Boden einer chronischen Bronchitis oder eines Lungenemphysems (<sup>1</sup>Programm für Nationale Versorgungsleitlinien 2012). Im Verlauf entwickelt sich eine langsame, aber stetige Verschlechterung der Lungenfunktion. Die COPD manifestiert sich morphologisch in einer Engstellung und entzündliche Verlegung der kleinen Atemwege sowie durch einen Abbau von Lungengewebe. Die Fähigkeit der Atemwege für den Atemfluss ausreichend weit zu bleiben, wird auf Basis verschiedener pathophysiologischer Mechanismen zunehmend eingeschränkt, insbesondere während der Ausatmung. Es kommt zur sogenannten „Überblähung“ der Lunge mit Verminderung der Vitalkapazität (als dem zum Gasaustausch zur Verfügung stehendem Volumen).

Klinisch imponieren ein chronischer Husten mit Auswurf und zunehmender Atemnot bedingt durch die Engstellung der Atemwege. Der Krankheitsverlauf der COPD wird vom Patienten wahrgenommen durch zunehmende Beeinträchtigung des Befindens, der Leistungsfähigkeit und der Lebensqualität. Das vordergründige Symptom der Atemnot tritt anfänglich nur bei körperlicher Anstrengung, später auch bei einfachen Alltagstätigkeiten auf und kann unmittelbar durch einen erhöhten Einsatz von kurzwirksamer Notfallmedikation vom Patienten abgemildert werden. Das Anwenden von Notfallmedikation ist somit ein unmittelbarer, vom Patienten erhobener Hinweis auf die Symptomlast. Mit Fortschreiten der Erkrankung können die betroffenen Patienten ihren Alltag immer weniger selbstständig bewältigen. Daneben kommt es in unterschiedlichen Abständen zu Phasen rascher Verschlechterungen, den sogenannten Exazerbationen. Diese werden häufig durch Infekte ausgelöst und treten meist in den Herbst- und Wintermonaten auf. Unbehandelt führt die COPD zu einem fortschreitenden Leistungsverlust der Lunge, der nicht vollständig reversibel ist.

Eine besondere Aufmerksamkeit benötigen COPD-Patienten mit Komorbiditäten, insbesondere der kardialen Komorbiditäten. Bei Vorliegen entsprechender Komorbiditäten ist ein negativer Effekt auf Lebensqualität und Überleben gezeigt worden (<sup>2</sup>Barnes, Celli 2009). Atemwegsobstruktion in Verbindung mit konsekutiver Lungenüberblähung (s.o.) hat einen negativen Einfluss auf den Gasaustausch in der Lunge und die Herzfunktion (<sup>3</sup>Barr et al. 2010). Die bei der COPD auftretenden Entzündungsmediatoren begünstigen zusätzlich Muskelabbau im Körper und Kachexie. All dies kann Komorbiditäten initiieren bzw. verschlechtern wie z.B. die Koronare Herzerkrankung, Herzversagen, Osteoporose, Anämien, Diabetes, das metabolische Syndrom und Depressionen (<sup>4</sup>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2014).

### **Ursachen der Erkrankung**

Zigarettenrauchen ist in Deutschland zwar nicht der einzige, jedoch der bedeutendste Risikofaktor für die Entwicklung einer COPD (<sup>4</sup>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2014). Das Verteilungsmuster der COPD folgt eng dem Verteilungsmuster des Rauchens und macht die geographisch relativ homogene COPD Prävalenz verständlich. Das Fortschreiten der COPD korreliert mit der täglich konsumierten Zigarettenanzahl (<sup>5</sup>Vogelmeier et al. 2007). Abstinenz vom Rauchen wird als wichtigster Einzelfaktor angesehen, um das natürliche Fortschreiten der COPD einzudämmen (<sup>4</sup>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2014). Im Versorgungsalltag ist die Frage, ob ein Patient bereits das Rauchen aufgegeben hat, ein wichtiger prognostischer Faktor für den behandelnden Arzt. Darüber hinaus wird in der wissenschaftlichen Literatur gelegentlich thematisiert, ob ein Medikament bei Rauchern genauso gut wirkt wie bei Nicht-Rauchern und beispielsweise eine relative Steroidresistenz bei Rauchern postuliert (<sup>6</sup>Zervas et al. 2013). Für eine bronchodilatorische Therapie ist es grundsätzlich wichtig darzustellen, ob die Wirkung eines neuen Medikamentes durch Vorhandensein bzw. Abbruch der Rauchgewohnheiten beeinträchtigt wird.

Weitere relevante Risikofaktoren sind gehäufte Atemwegsinfekte in der Kindheit (<sup>7</sup>Barker et al. 1991), Störungen im Lungenwachstum (<sup>8</sup>Lawlor et al. 2005), inhalative Noxen am Arbeitsplatz und/oder im häuslichen Umfeld (<sup>9</sup>Balmes et al. 2003; <sup>10</sup>Orozco-Levi et al. 2006) sowie genetische Faktoren, wie z.B. ein alpha1-Antitrypsinmangel (<sup>11</sup>Stoller, Aboussouan 2005) oder ein Gendefekte für das Enzym Metalloproteinase 12 (<sup>12</sup>Hunninghake et al. 2009).

### **Diagnose und Abgrenzung zu anderen Atemwegserkrankungen**

Die Voraussetzungen zur Diagnose einer COPD wurden von den wissenschaftlichen Gremien der europäischen und amerikanischen Atemwegsgesellschaften (European respiratory society, American thoracic society) festgelegt (<sup>13</sup>European Respiratory Society (ERS) 2013). Dabei handelt es sich um eine Kombination aus klinischen Symptomen (Husten, Sputumproduktion, Atemnotsymptomen, Risikofaktoren) sowie den Ergebnissen der Lungenfunktionsmessung

(FEV<sub>1</sub>/VK <0,7). Normale Werte der FEV<sub>1</sub>/VK schließen die Diagnose COPD in der Regel aus.

Die für die Behandlung der COPD wichtigste Differenzialdiagnose ist das Asthma bronchiale. Neben Anamnese (Rauchen, atopische Begleiterkrankungen) und Klinik (Alter >40 Jahre, Atemnot bei Belastung) ist in der Lungenfunktion das Ausmaß der Reversibilität und der bronchialen Hyperreaktivität für die COPD-Diagnose entscheidend. Das sogenannte „Asthma and COPD overlap syndrom“ (ACOS) ist derzeit wissenschaftlich (noch) nicht exakt beschrieben; entsprechende gemeinsame internationale Empfehlungen zwischen den internationalen Gruppen GINA (zu Asthma) und GOLD (zu COPD) sind für 2015 angekündigt (<sup>1</sup>Global Initiative for Asthma (GINA) 2014; <sup>4</sup>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2014).

Weiterhin sollten alle Erkrankungen mit Bronchialobstruktion (u. a. Bronchiektasie, konstriktive Bronchiolitis, diffuse Lungenparenchymerkrankungen mit Obstruktion wie z. B. Sarkoidose), mit chronischem Husten (u.a. Bronchialkarzinom, Tuberkulose, chronisch persistierender Husten infolge eines gastroösophagealen Refluxes oder einer chronischen Rhinosinusitis) oder Atemnot (u. a. infolge Anämie, Linksherzinsuffizienz, pulmonaler Hypertonie, Übergewicht, Trainingsmangel, Hyperthyreose, metabolischer Azidose) differenzialdiagnostisch oder als Komorbidität abgegrenzt werden.

### Stadieneinteilung der COPD

In Deutschland gibt es die NVL, die von den Trägern Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung und der Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften gemeinsam herausgegeben wurde, die Stadieneinteilung der COPD vor (<sup>1</sup>Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien 2012). Der aktuelle Stand der NVL ist von 2012 und basiert auf der Fassung von 2006. Nach eigenen Angaben war diese Leitlinie nur gültig bis 31.12.12 (<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/nvl-003.html>). In Ermangelung einer aktuellen Überarbeitung bleibt die NVL jedoch das aktuellste Dokument für Deutschland. Im Folgenden wird deshalb die Schweregradeinteilung der COPD nach NVL wiedergegeben.

Als Kenngrößen der Atemwegsobstruktion wird die Messung der forcierten Einsekundenkapazität (FEV<sub>1</sub>% vom Soll), der inspiratorischen Vitalkapazität (VK) und deren Verhältnis zueinander (FEV<sub>1</sub>/VK) angewendet.

Tabelle 3-1: Schweregradeinteilung der stabilen COPD (zitiert nach NVL) (<sup>1</sup>Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien 2012).

Schweregrad	Charakteristik
0 (Risikogruppe)	- normale Spirometrie - chronische Symptome (Husten

	und/oder Auswurf)
I (leichtgradig)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- FEV<sub>1</sub>/VK &lt;70%</li> <li>- FEV<sub>1</sub> ≥80% Soll</li> <li>- Mit/ohne Husten, Auswurf, Dyspnoe</li> </ul>
II (mittelgradig)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- FEV<sub>1</sub>/VK &lt;70%</li> <li>- 50% ≤FEV<sub>1</sub> &lt;80% Soll</li> <li>- Mit/ohne Husten, Auswurf, Dyspnoe</li> </ul>
III (schwer)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- FEV<sub>1</sub>/VK &lt;70%</li> <li>- 30% ≤FEV<sub>1</sub> &lt;50% Soll</li> <li>- Mit/ohne Husten, Auswurf, Dyspnoe</li> </ul>
IV (sehr schwer)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- FEV<sub>1</sub>/VK &lt;70%</li> <li>- FEV<sub>1</sub> &lt;30% Soll oder FEV<sub>1</sub> &lt;50% Soll mit chronisch respiratorischer Insuffizienz</li> </ul>

Wesentliche Aspekte der COPD-Behandlung in Deutschland sind die Verbesserung der Lebensqualität, die Senkung der Morbidität (Dyspnoe, Husten, Exazerbationsraten, körperliche Belastbarkeit, Hospitalisierung aufgrund der COPD) und der Mortalität (<sup>15</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013).

Diese Patienten-relevanten Aspekte kamen in der NVL (noch) nicht zum Tragen für die Schweregradeinteilung der COPD. Deshalb werden im Folgenden ergänzend die internationalen Empfehlungen dargestellt:

**Die Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)** beschäftigt sich international mit der COPD und gibt jedes Jahr aktuelle Empfehlungen heraus (<sup>4</sup>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2014). Diese internationalen GOLD-Empfehlungen unterscheiden sich von der NVL u.a. durch die Anzahl der Kriterien, die zur Schweregradabschätzung herangezogen werden. Während die NVL - wie auch frühere GOLD Empfehlungen - eine lineare Einteilung der COPD-Stadien gemäß Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub> in % vom Soll) vorschlägt, berücksichtigt die GOLD-Einteilung seit 2011 drei zunächst unabhängige Kriterien, die in einer 2-achsigen Logik zusammengefasst werden, woraus sich eine 4-Felder-Matrix ergibt (Abbildung 3-1, Tabelle 3-2):

Auf der einen Achse wird das individuelle prognostische Risiko des Patienten eingeschätzt, zum einen auf Basis der Lungenfunktionsdiagnostik und zum anderen auf Basis der individuellen Exazerbationshistorie. Bei der Risikobetrachtung gilt, dass entweder ein FEV<sub>1</sub> <50% vom Soll **oder** ≥2 Exazerbationen/Jahr **oder** ≥1 Exazerbation mit stationären Klinikaufenthalt für den jeweils nächst höheren Schweregrad qualifizieren (A→C bzw.

B→D). Dabei wird u.a. auf die Arbeiten von Hurst et al. aufgebaut, die zeigen konnten, dass die individuelle Exazerbationsanamnese den besten Vorhersagewert für zukünftige Exazerbationen hat (<sup>16</sup>Hurst et al. 2010).

Auf der anderen Achse der 4-Felder-Matrix zur Stadieneinteilung wird die Schwere der aktuellen COPD-Symptomatik ermittelt. Die Symptomlast wird mit Hilfe der modifizierten Dyspnoeskala des British Medical Research Council (mMRC) und/oder den Fragebogen „COPD Assessment Test“ (= CAT) bzw. „Clinical COPD Questionnaire“ (= CCQ) erhoben.

Klinisch bedeutsam ist an dieser neuen Betrachtung, dass die COPD nicht immer einen einheitlichen Verlauf nimmt, sondern dass hier von möglichen unterschiedlichen Krankheitsverläufen ausgegangen wird: Ein Teil der COPD-Patienten leidet zunächst unter Symptomen (u.a. Atemnot im Alltag) und entwickelt erst danach Lungenfunktionseinschränkungen oder Exazerbationen (A→B→D), während eine andere Gruppe früher durch eine stärkere Einschränkung der Lungenfunktion und/oder Exazerbationen auffällig wird und erst danach unter zunehmenden Symptomen leidet (A→C→D) (<sup>4</sup>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2014).

Geändert in der Betrachtungsweise der COPD zwischen der Stadieneinteilung bei NVL und den früheren GOLD-Empfehlungen einerseits im Vergleich zum oben skizzierten GOLD-Update seit 2011 ff. hat sich auch der Stellenwert der Symptomlast. Aktuelle Studien konnten bestätigen, dass insbesondere eine hohe Symptomlast ein Risikofaktor für schwere Exazerbationen ist (<sup>17</sup>Lee et al. 2014). Patienten mit hoher Symptomlast (v.a. Dyspnoe) und geringer Exazerbationshistorie (Gruppe B nach GOLD) haben eine schlechtere 1- und 3-Jahres Mortalität als Patienten mit geringerer Symptomlast und mehr Exazerbationen im letzten Jahr (Gruppe C nach GOLD). Insgesamt war die Mortalitätsrate durch kardiovaskuläre Ereignisse bei symptomatischen Patienten (Gruppe B und D nach GOLD) 5-8-mal höher als bei weniger symptombelasteten Patienten (Gruppe A und C, nach GOLD) (<sup>18</sup>Lange et al. 2012; <sup>19</sup>Agusti et al. 2013).

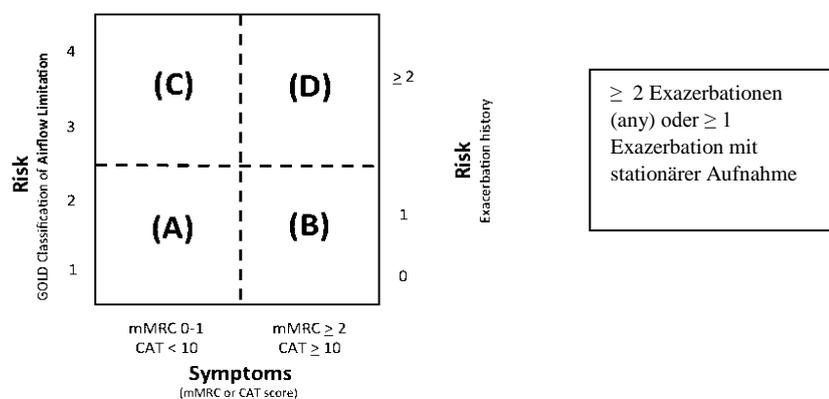


Abbildung 3-1: Schweregradeinteilung der COPD nach Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.

Tabelle 3-2: Schweregradeinteilung der COPD nach Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.

Patient	Charakteristika	Spirometrie	Exazerbationen / Jahr	mMRC	CAT
A	Geringes Risiko, wenig Symptome	GOLD 1-2 (FEV <sub>1</sub> >50% Soll)	≤1	0-1	<10
B	Geringes Risiko, mehr Symptome	GOLD 1-2 (FEV <sub>1</sub> >50% Soll)	≤1	≥2	≥10
C	Höheres Risiko, wenig Symptome	GOLD 3-4 (FEV <sub>1</sub> ≤50% Soll)	≥2	0-1	<10
D	Höheres Risiko, mehr Symptome	GOLD 3-4 (FEV <sub>1</sub> ≤50% Soll)	≥2	≥2	≥10

Ein wesentlicher Unterschied in den COPD-Schweregradklassifikationen nach NVL und GOLD ist unter anderem, dass die NVL den Schweregrad nur anhand von Lungenfunktionswerten bestimmt, während die GOLD-Leitlinie zusätzlich zur Lungenfunktion auch die aktuelle Symptomlast und die Exazerbationshistorie mit einbezieht.

Eine ausreichend hohe Korrelation zwischen der Einschränkung der Lungenfunktion und anderen Endpunkten wie der Symptomlast, der Lebensqualität und/oder der Exazerbationshäufigkeit wird von verschiedenen Autoren postuliert (<sup>18</sup>Lange et al. 2012; <sup>20</sup>Westwood et al. 2011). Nach Kriterien des IQWiG bzw. des G-BA gilt eine solche Korrelation jedoch bisher als nicht ausreichend belegt; Lungenfunktion wird somit als alleiniges Kriterium zur Abschätzung von patientenrelevanten Veränderungen abgelehnt. (<sup>15</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013; <sup>21</sup>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2012). Zu dieser Fragestellung wird GSK neue Analysen aus einer systematischen Literaturrecherche und –analyse vorstellen (vergl. Modul 4.5.4).

### Alters- und Geschlechtsspezifische Besonderheiten bei der COPD

Erhöhtes Lebensalter wird oft als Risikofaktor der COPD zitiert. Laut den internationalen Empfehlungen ist es jedoch unklar, ob Altern an sich einen Risikofaktor darstellt oder ob die vorhandenen Risikofaktoren mit zunehmendem Alter lediglich kumulieren (<sup>4</sup>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2014). Prävalenzschätzungen der COPD in der Gesamtbevölkerung liegen bei ca. 1% bezogen auf alle Altersgruppen mit einem steilen Anstieg auf über 10% für Personen ab dem 40. Lebensjahr. Dabei ist eher von einer Unterschätzung der wahren Prävalenz auszugehen, bedingt durch Inkonsistenzen bei

Terminologie, Diagnostik-Standards und Kodierung, die ebenfalls zu Ungenauigkeiten bei den Mortalitätsdaten führen.

Ging man bisher davon aus, dass hauptsächlich Männer betroffen sind, so zeigen neuere Sterbestatistiken in den USA und Kanada eine Trendumkehr zu Lasten der Frauen. In Deutschland ist künftig ebenfalls mit einem Überwiegen der Frauen bei der COPD-Mortalität zu rechnen. Zum einen erreichen Frauen durchschnittlich ein höheres Lebensalter und zum anderen hat der Anteil der Raucherinnen seit den 1940er Jahren überproportional zugenommen (<sup>1</sup>Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien 2012). Darüber hinaus gibt es Hinweise darauf, dass Frauen grundsätzlich empfindlicher auf Tabakrauch reagieren als Männer (<sup>22</sup>Foreman et al. 2011; <sup>23</sup>Varela et al. 2010). Derzeit erscheint die COPD-Prävalenz bei Männern und Frauen etwa gleich in Abhängigkeit vom Raucherstatus (<sup>4</sup>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2014).

### Zielpopulation

Gemäß der Fachinformation des langwirksamen dualen Bronchodilatators Umeclidinium/Vilanterol umfasst das Anwendungsgebiet alle Stufen der COPD (I–IV): „[...] bronchodilatatorische Dauertherapie bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) [...]“. Der G-BA erachtete im Beratungsgespräch (<sup>24</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013) am 08.04.2014 aufgrund der Therapieempfehlung der NVL die COPD-Stufen II-IV als versorgungsrelevantes Anwendungsgebiet für Umeclidinium/Vilanterol.

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Die medikamentöse Langzeittherapie der stabilen COPD ist durch eine schrittweise Steigerung der Therapiemaßnahmen in Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung gekennzeichnet. Sie wird regelhaft mit nicht-medikamentösen Therapieverfahren wie Raucherentwöhnung, Rehabilitation, Sauerstoffgabe, etc. ergänzt. Medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapieverfahren stehen ergänzend nebeneinander und können sich nicht gegenseitig ersetzen (<sup>1</sup>Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien 2012; <sup>4</sup>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2014).

Wirksamkeitskriterien zur Beurteilung des Therapieerfolges sind die Beeinflussung des Befindens (Gesundheitsstatus, Lebensqualität), der Symptome (Atemnot in Ruhe und/oder bei Belastung, Husten, Auswurf), der körperlichen Belastbarkeit sowie von Kenngrößen der

Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>, Resistance, intrathorakales Gasvolumen, Residualvolumen, arterielle Blutgase) (<sup>1</sup>Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien 2012).

Bei der medikamentösen Therapie wird die inhalative Applikation regelhaft gegenüber der oralen Applikation bevorzugt, da mit geringeren Dosen gleiche Effekte erreicht werden und damit weniger unerwünschte, systemische Wirkungen in Kauf genommen werden müssen. Bei allen inhalativ verabreichten Bronchodilatoren muss die Inhalationstechnik mit dem Patienten eingeübt und im Therapieverlauf überprüft werden (<sup>25</sup>Crompton et al. 2006). Ergänzend wird bei einer inhalativen (im Gegensatz zur oralen) Therapie auf mögliche Fehler bei der Anwendung des Inhalationsgerätes hingewiesen. Entsprechende Anwendungsfehler von Seiten des Patienten können ihrerseits die pharmakologische Therapie beeinträchtigen und variieren zum Teil deutlich in Abhängigkeit von dem angewendeten Inhalator (<sup>26</sup>Lavorini et al. 2008; <sup>27</sup>Schulte et al. 2008). Die Anzahl der möglichen kritischen Bedienungsfehler eines Inhalators hat somit ebenfalls Einfluss auf den Erfolg der medikamentösen inhalativen Therapie.

Die **Medikamentöse Therapie der stabilen COPD** basiert auf Bronchodilatoren und inhalativen Steroiden (ICS) (<sup>1</sup>Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien 2012).

- In allen Stadien der COPD (I-IV) werden kurzwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Fenoterol, Salbutamol, Terbutalin) oder Anticholinergika (Ipratropium) als Notfallmedikation eingesetzt, die der Patient bei sich trägt und anwendet, sobald Atemnotsymptome auftreten.
- Ab den Stufen II-IV wird zusätzlich zur Notfallmedikation eine täglich anzuwendende Dauertherapie mit langwirksamen Bronchodilatoren empfohlen. Hierfür kommen entweder Beta-2-Sympathomimetika (LABA), z.B. Formoterol, Salmeterol, und/oder langwirksame Anticholinergika (LAMA), z.B. Tiotropium in Frage. Diese beiden Substanzklassen werden grundsätzlich als gleichwertig erachtet und die Wahl zwischen LAMA und LABA ist individuell abhängig vom Ansprechen des Patienten bezüglich der Effekte und der unerwünschten Wirkungen (<sup>28</sup>Vestbo et al. 2013; <sup>1</sup>Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien 2012; <sup>4</sup>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2014).

Über diese grundsätzliche Empfehlung hinaus gibt es wissenschaftlichen Hinweise, wann einem LABA (i.e. Formoterol oder Salmeterol) und/oder einem LAMA (i.e. Tiotropium) der Vorrang gegeben werden sollte. So scheint der LAMA eher geeignet zu sein, Exazerbationen bei exazerbations-gefährdeten COPD-Patienten zu verhindern als ein LABA (<sup>21</sup>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2012; <sup>29</sup>Chong et al. 2012; <sup>30</sup>Salpeter et al. 2006; <sup>31</sup>Vogelmeier et al. 2011). Bezüglich möglicherweise vorhandener Komorbiditäten gibt die Nationale Versorgungsleitlinie zudem zu bedenken, dass „insbesondere bei Patienten mit Herzinsuffizienz und koronarer Herzkrankheit und Neigung zu Herzrhythmusstörungen der Einsatz von Beta-2-Sympathomimetika unter sorgfältiger Kontrolle von Arrhythmien und koronaren Ischämiezeichen erfolgen soll“ (<sup>1</sup>Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien 2012). In Bezug auf weitere Komorbiditäten mit

Einfluss auf die Therapieentscheidung bei COPD ermahnen die internationalen GOLD-Leitlinien den Arzt auch zur erhöhten Vorsicht beim Gebrauch von LABAs bei Diuretikatherapie (wegen zunehmender Gefahr der Hypokaliämie) und wegen verstärkter Tremorneigung v.a. bei älteren Patienten (<sup>28</sup>Vestbo et al. 2013).

Hervorzuheben ist jedoch die Antedrug-Eigenschaft von Vilanterol: bei topischer Applikation wirkt das Antedrug Vilanterol lokal am Applikationsort (in diesem Fall an der Lunge), während es bei Eintritt in den Blutkreislauf sehr rasch enzymatisch inaktiviert wird. (<sup>32</sup>Procopiu et al. 2010).

Wie bereits in 3.2.1. Stadieneinteilung der COPD zur GOLD-Empfehlung dargestellt, sind insbesondere COPD-Patienten mit einer hohen Symptomlast von einer 5-8-mal schlechteren Mortalitätsrate durch kardiovaskuläre Ereignisse betroffen.

Demgegenüber gibt es bei älteren Menschen (>66 Jahre) den Hinweis, dass eine initiale Einstellung mit LABAs gegenüber Tiotropium einen Vorteil auf die 5-Jahres-Mortalität haben kann (<sup>33</sup>Gershon et al. 2011).

LAMAs und LABAs können folglich nicht beliebig als therapeutische Optionen ausgetauscht werden. Vielmehr stehen sie in einem Ergänzungsverhältnis, bei dem in Abhängigkeit von der Exazerbationshistorie, medizinischen Begleiterkrankungen, Ko-Medikationen und Alter für bestimmte Patientengruppen die eine Substanzklasse, für andere Patientengruppen die andere Substanzklasse oder deren Kombination geeigneter erscheint. Zudem werden die Substanzklassen der LABAs und LAMAs bei anhaltender Symptomatik unter einer Monotherapie auch bisher schon frei kombiniert.

Karner et al. beschreiben einen Vorteil der freien Kombination von zwei pharmakologischen Substanzklassen der langwirksamen Bronchodilatoren gegenüber einer Tiotropium-Monotherapie bezogen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität (<sup>34</sup>Karner, Cates 2012).

Die fixe Kombination von zwei pharmakologischen Substanzklassen der langwirksamen Bronchodilatoren (wie etwa in Form der hier beschriebenen LAMA-LABA-Kombination aus Umeclidinium und Vilanterol) ist neu und es bestehen noch keine Langzeiterfahrungen. Die IQWiG-Bewertung der QUANTIFY-Studie konnte einen patientenrelevanten Zusatznutzen der Fixkombination (Indacaterol/Glycopyrronium) gegenüber der freien Kombination von Tiotropium und Formoterol feststellen (<sup>35</sup>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2014).

Über die in der NVL bisher aufgeführten Substanzen der Substanzklassen der LAMAs und LABAs sind zwischenzeitlich mit Acclidiniumbromid und Glycopyrronium zwei weitere LAMAs und mit Indacaterol ein weiterer LABA für die Behandlung der COPD zugelassen worden. Bei der Erstellung der NVL waren diese noch nicht verfügbar, so dass diese

Arzneimittel noch nicht in die NVL Eingang gefunden haben.

- In den Stadien III-IV ist zusätzlich zu den oben genannten Therapien eine Dauertherapie mit inhalativen Glukokortikoiden (ICS) indiziert, sobald nicht nur ein  $FEV_1 < 50\%$  Soll vorliegt, sondern zusätzlich mindestens zwei den Einsatz von systemischen Steroiden und/oder Antibiotika erfordernde Exazerbationen im Vorjahr aufgetreten sind (<sup>1</sup>Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien 2012). Davon leicht abweichend empfiehlt die internationale GOLD Leitlinie von 2014 inhalative Steroide einzusetzen, sobald a) zwei oder mehr klinische Exazerbationen (mit und ohne Umstellung der Therapie) oder b) eine Exazerbation mit Krankenhausaufnahme aufgetreten oder aber c) wenn unabhängig von der Exazerbationshistorie auf Grund eines  $FEV_1 < 50\%$  das prognostische Risiko gestiegen ist (<sup>4</sup>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2014).

Interessanterweise gibt es in den nationalen und/ oder internationalen Leitlinien keine Empfehlungen zum Absetzen von ICS, da für eine solche step-down Empfehlung (noch) die Evidenz fehlt.

Van der Valk et al beschreiben u.a., dass ein Absetzen von ICS zu vermehrten Exazerbationen führt (<sup>36</sup>van der Valk et al. 2002). Auf der anderen Seite ist hinreichend belegt, dass ICS assoziiert sind mit einem erhöhten Pneumonierisiko bei COPD-Patienten sowie Candidabefall der Mundhöhle und Heiserkeit (<sup>37</sup>Calverley et al. 2011; <sup>38</sup>Singh et al. 2009). Diskutiert wird weiterhin die Frage, ob die auftretenden Pneumonien bei COPD-Patienten mit ICS-Therapie möglicherweise milder verlaufen als vergleichbare Pneumonien bei Patienten, die kein ICS bekommen haben (<sup>39</sup>Sibila et al. 2013).

Weder die NVL noch die GOLD-Empfehlungen äußern sich zu der Frage, wann ICS (wenn einmal eingesetzt) wieder abgesetzt werden sollten. Es besteht ein Evidenzvakuum zu der Frage, ob und wann inhalative Steroide bei COPD wieder abgesetzt werden sollen. Eine Studie, die dieser Frage systematisch nachgehen wird, hat (noch) nicht berichtet (<sup>40</sup>Magnussen et al. 2014).

Die klinische Entscheidung, inhalative Steroide, wenn einmal eingesetzt, auch wieder abzusetzen, liegt deshalb im individuellen medizinischen Ermessen des behandelnden Arztes. Daher ist es in der klinischen Versorgung durchaus üblich, Patienten weiter mit ICS zu behandeln, auch wenn die Exazerbationen, an die die NVL den erstmaligen Einsatz von ICS knüpft, nicht direkt im Vorjahr, sondern schon vor längerer Zeit aufgetreten sind. Während ICS nur bei ca. 20% der COPD-Patienten auf Grund ihrer letztjährigen Exazerbationshistorie indiziert ist, zeigt die klinische Realität, dass bis zu 70% der COPD-Patienten ICS als Begleitmedikation neben Bronchodilatoren erhalten (<sup>6</sup>Zervas et al. 2013). Anders als bei der NVL wäre gemäß den internationalen GOLD-Empfehlungen eine ICS-Gabe bei jedem  $FEV_1 > 50\%$  als 1. Therapiewahl angezeigt unabhängig davon, ob eine entsprechende Exazerbationshistorie vorliegt.

In klinischen Studien werden üblicherweise Patienten, die mit ICS behandelt werden, eingeschlossen auch ohne eine entsprechende Exazerbationshistorie im vergangenen Jahr vor

Studieneinschluss. Dies widerspricht nicht der NVL, da diese nur den Beginn einer ICS Therapie an Voraussetzungen knüpft, aber keine Aussage zum Absetzen von ICS macht.

Es stellt sich die Frage, ob diese Patienten formal den Voraussetzungen der Behandlung in Stadium III-IV der NVL entsprechen. Aus Sicht von GSK stellt der Einschluss dieser Patientengruppe keinen Verstoß gegen die NVL dar, sofern die ICS-Dosis während des Studiendesign stabil bleibt und in den Studiendaten gezeigt wird, dass ICS bei dieser Patientenpopulation keinen Einfluss auf den Therapieerfolg hat.

Das IQWiG hat solche Patienten aus der Nutzenbewertung zu Ultibro ausgeschlossen und ein anderes Studiendesign vorgeschlagen. Theoretisch wäre ein Studiendesign möglich, bei dem Patienten, die ICS bereits einnehmen, ohne dass in den letzten 12 Monaten vor Studieneinschluss Exazerbationen aufgetreten waren, aus der Studie ausgeschlossen werden (<sup>35</sup>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2014).

Dieses Vorgehen birgt aus GSK-Sicht jedoch die Gefahr einer systematischen Verzerrung durch Ausschluss spezifischer Patientengruppen innerhalb der Zielpopulation, was wiederum sämtliche Erkenntnisse aus so einer Studie in Frage stellen könnte. Die Gründe warum diese Patienten ICS erhalten, können mannigfaltig sein, z.B. a) die klinische Diagnose eines sogenannten - noch nicht abschließend definierten aber klinisch seit langem gebräuchlichen - Asthma-COPD-Overlap-Syndroms (vergl. 3.2.1) oder b) ein aus anderen individuellen Gründen aus Arztsicht erhöhtem Exazerbationsrisiko.

GSK ist deshalb der Ansicht, dass in Abwesenheit von ausreichender Evidenz zu der Frage, wann ICS bei COPD-Patienten abgesetzt werden soll, Patienten mit stabiler ICS-Begleitmedikation nicht pauschal aus einem Studienprogramm ausgeschlossen werden dürfen, sondern die Entscheidung, ob ICS abgesetzt wird, im Einzelfall dem behandelnden Studienarzt obliegt und dass - sofern eine ICS-Begleitmedikation besteht - diese in stabiler Dosis im Studienzeitraum beibehalten wird. Darüber hinaus muss in den Analysen dargestellt werden, ob es wesentliche Unterschiede zwischen den Subgruppen mit und ohne ICS gibt.

### **3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland**

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Bezüglich der Prävalenz von COPD in Deutschland besteht eine heterogene Datenlage. Die großen Unterschiede der epidemiologischen Daten werden auf regionale und populationsbezogene Unterschiede sowie auf die verwendete Erhebungsmethodik und der jeweils zugrunde gelegten COPD-Definition zurückgeführt (<sup>41</sup>Atsou et al. 2011). Des Weiteren kann von einer Dunkelziffer an nicht diagnostizierten COPD-Patienten ausgegangen werden.

Europäische Daten der BOLD-Studie (Burden of Obstructive Lung Disease) mit 9425 Teilnehmern aus zwölf Ländern lassen auf eine standardisierte Prävalenz von 10% der über 40-Jährigen schließen (<sup>42</sup>Buist et al. 2007). Die Eingrenzung der Studienpopulation auf Personen im Alter  $\geq 40$  Jahren kann mit der zunehmenden COPD-Prävalenz ab dem 40. Lebensjahr begründet werden (<sup>1</sup>Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien 2012).

Für den deutschen Teil der BOLD-Studie wurde im Raum Hannover im Zeitraum von April bis Oktober 2005 eine repräsentative Stichprobe von 683 Probanden im Alter  $\geq 40$  Jahren u.a. mittels einer Spirometrie untersucht. Der Anteil der COPD-Patienten in dieser Stichprobe für alle Stufen (I bis IV) betrug 13,2%. Die Prävalenz der COPD-Schweregrade nach GOLD-Klassifikation verteilt sich dabei wie folgt: Schweregrad I: 7,4%, Schweregrad II: 5,0% sowie Schweregrad III und IV: 0,8%. Die COPD-Prävalenz lag insgesamt bei Männern deutlich höher als bei Frauen (Männer: 18,1%; Frauen: 9,3%). Jedoch lag die Prävalenz bei Frauen zwischen 40 bis 49 Jahren über der der Männer (Männer: 2,2%; Frauen: 3,0%). Sowohl bei Männern als auch bei Frauen zeigt sich ein deutlicher Anstieg der COPD-Prävalenz in Abhängigkeit von Packungsjahren der Personen, die jemals geraucht haben (<sup>43</sup>Geldmacher et al. 2008). Ein Packungsjahr ist definiert als die Anzahl an Zigarettenpackungen, die pro Tag geraucht wurden, multipliziert mit der Anzahl der Jahre, in denen Zigaretten konsumiert wurden (<sup>44</sup>Mertens 1997). Es ist aufgrund des geänderten Rauchverhaltens eine weitere Zunahme der COPD-Prävalenz insbesondere bei Frauen zu erwarten. Bei Nichtrauchern ergab sich eine Prävalenz von 9,8% bei Männern und 8,2% bei Frauen. Die hohe Prävalenz der COPD bei Nichtrauchern kann darauf zurückgeführt werden, dass es sich hier zum großen Teil um ältere Studienteilnehmer, die klinisch keine Symptome einer COPD aufweisen, jedoch anhand der Spirometrie-Daten formal als GOLD Stadium I zu klassifizieren waren, handelt (<sup>43</sup>Geldmacher et al. 2008).

Die Ergebnisse der deutschen Stichprobe der BOLD-Studie zur COPD-Prävalenz nach GOLD-Schweregradeinteilung, Alter, Geschlecht und Raucherstatus bei Probanden im Alter  $\geq 40$  Jahren werden im Folgenden tabellarisch dargestellt (vgl. Tabelle 3-3, Tabelle 3-4 und Tabelle 3-5).

Tabelle 3-3: Prävalenz nach GOLD-Schweregradeinteilung bei Probanden im Alter  $\geq 40$  Jahre nach Geldmacher et al. 2008 (<sup>43</sup>Geldmacher et al. 2008)

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

Tabelle 3-4: Prävalenz nach Alter und Geschlecht bei Probanden im Alter  $\geq 40$  Jahre nach Geldmacher et al. 2008 (<sup>43</sup>Geldmacher et al. 2008)

<b>Altersgruppe</b>	<b>Männer (n=349)</b>	<b>Frauen (n=334)</b>
40-49 Jahre	2,2%	3,0%
50-59 Jahre	21,6%	5,3%
60-69 Jahre	22,4%	10,5%
>70 Jahre	29,7%	25,4%
Gesamt	18,1%	9,3%

Tabelle 3-5: Prävalenz nach Packungsjahren und Geschlecht bei Probanden im Alter  $\geq 40$  Jahre nach Geldmacher et al. 2008 (<sup>43</sup>Geldmacher et al. 2008)

	<b>Männer (n=349)</b>	<b>Frauen (n=334)</b>
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 Daten der deutschen Stichprobe der BOLD-Studie zwischen April und Oktober 2005 erhoben wurden. Im Rahmen der deutschen Stichprobe der BOLD-Studie konnte eine Zunahme der COPD-Prävalenz mit zunehmendem Alter und steigendem Zigarettenkonsum festgestellt werden (<sup>43</sup>Geldmacher et al. 2008). Aufgrund der steigenden Lebenserwartung kann es zu einer Zunahme der COPD-Prävalenz in den darauffolgenden Jahren gekommen sein. Eine Veränderung des Rauchverhaltens kann darüber hinaus zu Schwankungen der

Erkrankungshäufigkeiten führen. Es liegen jedoch keine aktuellen Schätzungen zur COPD-Prävalenz in Deutschland vor, sodass die Veränderung der Erkrankungshäufigkeit der COPD seit Durchführung der BOLD-Studie im Jahr 2005 nicht genau angegeben werden kann.

Da im Rahmen der deutschen Stichprobe der BOLD-Studie nur Probanden im Alter  $\geq 40$  Jahre teilgenommen haben, wird zunächst die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels im Alter  $\geq 40$  Jahre bestimmt.

Zur Schätzung der Anzahl der Personen in der Bundesrepublik im Alter  $\geq 40$  Jahren wird auf Zahlen des Statistischen Bundesamtes zurückgegriffen. Die aktuellsten Angaben zum Bevölkerungsstand nach Altersgruppen entstammen aus dem Jahr 2011. Nach Angaben des Statistischen Bundesamtes lebten im Jahr 2011 insgesamt 81.843.743 Personen in Deutschland (<sup>45</sup>Statistisches Bundesamt (DESTATIS) 2013). Davon waren 47.252.586 Personen (57,7%) im Alter  $\geq 40$  Jahren in Deutschland.

Wie in Tabelle 3-3 dargestellt, wurde in der BOLD-Studie (<sup>43</sup>Geldmacher et al. 2008) eine COPD-Prävalenz in Deutschland von 13,2% bei Erwachsenen im Alter  $\geq 40$  Jahren ermittelt. Übertragen auf die Schätzung der Anzahl der Personen im Alter  $\geq 40$  Jahre im Jahr 2011 leiden in Deutschland in dieser Altersgruppe etwa 6.237.341 Personen an COPD der GOLD-Schweregrade I bis IV. Da in der deutschen Stichprobe der BOLD-Studie keine expliziten Angaben zum Versichertenstatus gemacht werden, wird davon ausgegangen, dass diese Schätzung gesetzliche- und privatversicherte Personen enthält.

Gemäß Fachinformation ist Anoro<sup>®</sup> zugelassen für die einmal tägliche bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) (<sup>46</sup>Fachinformation Anoro 2014). Es ergeben sich keine Einschränkungen der Patientenpopulation hinsichtlich der COPD-Schweregradeinteilung. Unter Berücksichtigung der Behandlungsempfehlungen der Nationalen Versorgungsleitlinie COPD (<sup>1</sup>Programm für Nationale Versorgungsleitlinien 2012) ergeben sich jedoch Einschränkungen der Patientenpopulation hinsichtlich der COPD-Schweregradeinteilung. Patienten mit COPD der Stufe I sollten lediglich bei Bedarf raschwirksame inhalative Bronchodilatoren einnehmen. Eine medikamentöse Therapie mit langwirksamen inhalativen Bronchodilatoren als Dauertherapie wird erst bei Patienten mit 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. Das Stufenschema der Nationalen Versorgungsleitlinie COPD ist laut der vom Gemeinsamen Bundesausschuss veröffentlichten Informationen zur Zweckmäßigen Vergleichstherapie des Wirkstoffs Aclidiniumbromid vom Mai 2012 bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu berücksichtigen (<sup>47</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012). Daher sollte zwischen der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels nach Fachinformation und der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels unter zusätzlicher Berücksichtigung der Behandlungsempfehlungen der Nationalen Versorgungsleitlinie COPD unterschieden werden.

Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels wird unter Berücksichtigung der Behandlungsempfehlungen der Nationalen Versorgungsleitlinien COPD (<sup>1</sup>Programm für Nationale Versorgungsleitlinien 2012) ermittelt. Hierbei werden COPD-Patienten mit Schweregrade I nicht berücksichtigt.

Die COPD-Prävalenz nach GOLD-Schweregradeinteilung der deutschen Stichprobe der BOLD-Studie (<sup>43</sup>Geldmacher et al. 2008) und eine Hochrechnung der Anzahl der COPD-Patienten in Deutschland im Alter  $\geq 40$  Jahre nach GOLD Schweregradeinteilung wird im Folgenden tabellarisch dargestellt. Die Häufigkeit der GOLD-Schweregrade II bis IV liegt bei 5,8% bei Personen im Alter  $\geq 40$  Jahre. Die Hochrechnung auf die deutsche Bevölkerung im Alter  $\geq 40$  Jahre ergibt, dass es rund 2.740.650 COPD-Patienten mit Schweregrad II bis IV gibt.

Tabelle 3-6: Anzahl der COPD-Patienten in Deutschland nach GOLD-Schweregradeinteilung bei Personen im Alter  $\geq 40$  Jahren

<b>COPD-Schweregradeinteilung nach GOLD</b>	<b>COPD-Prävalenz bei Probanden im Alter <math>\geq 40</math> Jahren nach Geldmacher et al. 2008 (<sup>43</sup>Geldmacher et al. 2008)</b>	<b>Anzahl an COPD-Patienten in Deutschland im Alter <math>\geq 40</math> Jahren<sup>1</sup></b>
I (leicht)	7,4%	3.496.691
II (mittel)	5,0%	2.362.629
III-IV (schwer bis sehr schwer)	0,8%	378.021
Gesamt Stufe II-IV	5,8%	2.740.650
Gesamt Stufe I-IV	13,2%	6.237.341

<sup>1</sup>Hochrechnung basierend auf Geldmacher et al. 2008 (<sup>43</sup>Geldmacher et al. 2008) und Angaben des Statistischen Bundesamtes zum Bevölkerungsstand 2011(<sup>45</sup>Statistisches Bundesamt (DESTATIS) 2013)

Nach Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit waren im Jahresdurchschnitt 2012 insgesamt 69.704.000 Personen GKV-versichert (<sup>48</sup>Bundesministerium für Gesundheit 2014). Laut Statistischem Bundesamt lag der Bevölkerungsstand zum 30.06.2012 bei rund 80.399.300 Personen (<sup>49</sup>Statistisches Bundesamt (DESTATIS) 2014). Daraus ergibt sich ein Anteil der GKV-Versicherten in der deutschen Gesamtbevölkerung von rund 86,7%.

Unter Berücksichtigung des GKV-Anteils von rund 86,7% wird die Anzahl der GKV-Patienten im Alter  $\geq 40$  Jahren in Deutschland nach GOLD-Schweregradeinteilung ermittelt. Hierzu wird von insgesamt 40.966.703 GKV-Versicherten im Alter  $\geq 40$  Jahren ausgegangen.

Tabelle 3-7: Anzahl der COPD-Patienten in Deutschland nach GOLD-Schweregradeinteilung bei Personen im Alter  $\geq 40$  Jahren

<b>Schweregradeinteilung nach GOLD</b>	<b>Anzahl an COPD-Patienten in Deutschland im Alter <math>\geq 40</math> (vgl. Tabelle 3-6)</b>	<b>Anzahl an GKV-versicherte COPD-Patienten in Deutschland im Alter <math>\geq 40</math> Jahren<sup>1</sup></b>
I (leicht)	3.496.691	3.031.536
II (mittel)	2.362.629	2.048.335
III-IV (schwer bis sehr schwer)	378.021	327.734
Gesamt Stufe II-IV	2.740.650	2.376.069
Gesamt Stufe I-IV	6.237.341	5.407.605

<sup>1</sup>Hochrechnung basierend auf Geldmacher et al. 2008 (<sup>43</sup>Geldmacher et al. 2008)

Daraus folgt, dass es in Deutschland rund 5.407.605 GKV-versicherte COPD-Patienten im Alter  $\geq 40$  Jahren gibt.

Nach Fachinformation und unter zusätzlicher Berücksichtigung der Behandlungsempfehlung der Nationalen Versorgungsleitlinie COPD (<sup>1</sup>Programm für Nationale Versorgungsleitlinien 2012) umfasst die Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels auf Basis der durchgeführten Hochrechnung rund 2.376.069 GKV-versicherte COPD-Patienten im Alter  $\geq 40$  Jahren mit den GOLD-Schweregraden II bis IV.

Die rund 2.740.650 COPD-Patienten mit GOLD-Schweregraden II bis IV bzw. die rund 2.376.069 GKV-versicherten COPD-Patienten mit GOLD-Schweregraden II bis IV werden als untere Grenze der Schätzung angesehen, da potentiell eine Zunahme der COPD-Prävalenz zwischen dem Datenerhebungszeitraum in der deutschen Stichprobe der BOLD-Studie im Jahr 2005 und dem aktuellen Jahr 2014 bestehen könnte und für die Hochrechnung keine Angaben zu erwachsenen COPD-Patienten im Alter  $< 40$  Jahren in der BOLD-Studie (<sup>43</sup>Geldmacher et al. 2008) gemacht werden.

Zur Schätzung der oberen Grenze der Anzahl der COPD-Patienten bzw. der GKV-Patienten mit COPD in der Zielpopulation werden die Zunahme der COPD-Prävalenz seit 2005 bei Personen im Alter  $\geq 40$  Jahren (1) und die aktuelle COPD-Prävalenz bei Erwachsenen unter 40 Jahren (2) berücksichtigt.

### **Zu (1): Zunahme der COPD-Prävalenz seit 2005 bei Personen im Alter $\geq 40$ Jahren**

Zu dieser Fragestellung konnten keine aktuellen Publikationen mit deutschen Daten identifiziert werden, sodass die Zunahme der COPD-Prävalenz der Personen im Alter  $\geq 40$

Jahren seit Durchführung der BOLD-Studie (<sup>43</sup>Geldmacher et al. 2008) im Jahre 2005 bis 2014 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 47.252.586 Personen im Alter  $\geq 40$  Jahren wäre demnach von zusätzlich 472.526 COPD-Patienten in Deutschland auszugehen. Unter Berücksichtigung des aktuellen GKV-Anteils von rund 86,7% steigt die Anzahl der GKV-versicherten COPD-Patienten im Alter  $\geq 40$  Jahren um rund 409.667 (GOLD-Schweregradstufen I-IV).

Unter Berücksichtigung der Behandlungsempfehlung der Nationalen Versorgungsleitlinie COPD (<sup>1</sup>Programm für Nationale Versorgungsleitlinien 2012) wird die Zielpopulation basieren auf der Verteilung der GOLD-Schweregradstufen der deutschen Stichprobe der BOLD-Studie (<sup>43</sup>Geldmacher et al. 2008) berechnet. Die Zunahme der COPD-Patienten im Alter  $\geq 40$  Jahren mit GOLD Schweregradstufen II-IV wird seit 2005 in Deutschland auf rund 207.625 Personen geschätzt. Unter Berücksichtigung des aktuellen GKV-Anteils umfasst die Zunahme der COPD-Patienten im Alter  $\geq 40$  Jahren mit GOLD Schweregradstufen II-IV seit 2005 180.005 Personen (vgl. Tabelle 3-8).

Tabelle 3-8: Geschätzte Zunahme der Anzahl der COPD-Patienten in Deutschland nach GOLD-Schweregradeinteilung bei Personen im Alter  $\geq 40$  Jahren seit 2005

<b>COPD-Schweregrad-einteilung nach GOLD</b>	<b>Geschätzte Zunahme der Anzahl an COPD-Patienten in Deutschland im Alter <math>\geq 40</math> Jahren seit 2005<sup>1</sup></b>	<b>Geschätzte Zunahme der Anzahl an GKV-versicherten COPD-Patienten in Deutschland im Alter <math>\geq 40</math> Jahren seit 2005<sup>1</sup></b>
I (leicht)	264.901	229.662
II (mittel)	178.987	155.177
III-IV (schwer bis sehr schwer)	28.638	24.828
Gesamt Stufe II-IV	207.625	180.005
Gesamt Stufe I-IV	472.526	409.667

<sup>1</sup>Hochrechnung basierend auf Geldmacher et al 2008 (<sup>43</sup>Geldmacher et al. 2008) und Angaben des Statistischen Bundesamtes zum Bevölkerungsstand 2011 (<sup>45</sup>Statistisches Bundesamt (DESTATIS) 2013) unter Berücksichtigung des GKV-Anteils

## **Zu (2): COPD-Prävalenz bei unter 40-Jährigen Erwachsenen**

Zu dieser Fragestellung konnten keine aktuellen Publikationen mit deutschen Daten identifiziert werden, sodass die obere Grenze der Anzahl der COPD-Patienten in der

Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels im Folgenden mittels einer groben Schätzung hergeleitet werden muss. Diese Schätzung ist mit Unsicherheit verbunden.

Ein systematischer Review von Artikeln aus den Jahren 1990 bis 2004 und 28 unterschiedlichen Ländern schätzt die gepoolte COPD-Prävalenz bei Erwachsenen unter 40 Jahren auf 3,1% (<sup>50</sup>Halbert et al. 2006).

Entsprechend der aktuellen Angaben des Statistischen Bundesamtes zum Bevölkerungsstand nach Altersgruppen lebten im Jahr 2011 insgesamt 81.843.743 Personen in Deutschland (<sup>45</sup>Statistisches Bundesamt (DESTATIS) 2013). Davon waren 21.371.886 Personen im Alter von 18 bis unter 40 Jahren (26,1%). Basierend auf einer COPD-Prävalenz der unter 40-Jährigen Erwachsenen von 3,1% kann von rund 662.528 erwachsenen COPD-Patienten unter 40 Jahren in Deutschland ausgegangen werden. Unter Berücksichtigung des aktuellen GKV-Anteils von rund 86,7% umfasst die Anzahl der erwachsenen GKV-versicherten COPD-Patienten im Alter von unter 40 Jahre rund 574.394 Personen (GOLD-Schweregradstufen I-IV).

Zur Verteilung der GOLD-Schweregrade bei Erwachsenen im Alter <40 Jahren werden die Ergebnisse aus dem European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) (<sup>51</sup>De Marco et al. 2004) verwendet. In diesem Survey wurden Daten zur COPD-Prävalenz bei Probanden im Alter von 20 bis 44 Jahren an Hand einer Stichprobe aus der Region Hamburg und Erfurt (n=1.983) im Zeitraum 1991 und 1993 erfasst. Hier wurde eine gesamt COPD-Prävalenz bei Erwachsenen im Alter von 22 bis 44 Jahren von 3,7% (Schweregrad I: 2,4%; Schweregrad II-III: 1,3%) berichtet.

Unter Annahme einer COPD-Prävalenz der unter 40-Jährigen Erwachsenen von 3,7% kann von rund 790.760 erwachsenen COPD-Patienten unter 40 Jahren in Deutschland ausgegangen werden. Unter Berücksichtigung des aktuellen GKV-Anteils von rund 86,7% umfasst die Anzahl der erwachsenen GKV-versicherten COPD-Patienten im Altern von unter 40 Jahre rund 685.567 Personen (GOLD-Schweregradstufen I-III).

Im Folgenden wird die Anzahl der unter 40-jährigen erwachsenen COPD-Patienten in Deutschland nach GOLD-Schweregradeinteilung basierend auf Halbert et al. 2006 (<sup>50</sup>Halbert et al. 2006) und Marco et al. 2004 (<sup>51</sup>De Marco et al. 2004) ermittelt. Die Verteilung der GOLD-Schweregrade für Halbert et al 2004 (<sup>50</sup>Halbert et al. 2006) wird auf Basis der prozentualen Angaben aus Marco et al 2004 (<sup>51</sup>De Marco et al. 2004) proportional berechnet.

Tabelle 3-9: Anzahl der COPD-Patienten in Deutschland nach GOLD-Schweregradeinteilung bei Personen im Alter &lt;40 Jahren

<b>COPD-Schweregradeinteilung nach GOLD</b>	<b>Anzahl an COPD-Patienten in Deutschland im Alter &lt;40 Jahren<sup>1</sup></b>	<b>Anzahl an GKV-versicherte COPD-Patienten in Deutschland im Alter &lt;40 Jahren<sup>1</sup></b>
I (leicht)	429.748	372.580
II-III (mittel-schwer)	232.780	201.814
Gesamt Stufe I-III	662.528	574.394

<sup>1</sup>Hochrechnung basierend auf (<sup>50</sup>Halbert et al. 2006) und (<sup>51</sup>De Marco et al. 2004)

Tabelle 3-10: Anzahl der COPD-Patienten in Deutschland nach GOLD-Schweregradeinteilung bei Personen im Alter von 20 bis 44

<b>COPD-Schweregradeinteilung nach GOLD</b>	<b>Anzahl an COPD-Patienten in Deutschland im Alter von 20 bis 44<sup>1</sup></b>	<b>Anzahl an GKV-versicherte COPD-Patienten in Deutschland im Alter von 20 bis 44<sup>1</sup></b>
I (leicht)	512.925	444.692
II-III (mittel-schwer)	277.835	240.875
Gesamt Stufe I-III	790.760	685.567

<sup>1</sup>Hochrechnung basierend auf (<sup>51</sup>De Marco et al. 2004)

Gemäß Fachinformation (<sup>46</sup>Fachinformation Anoro 2014) und unter zusätzlicher Berücksichtigung der Behandlungsempfehlung der nationalen Versorgungsleitlinie COPD (<sup>1</sup>Programm für Nationale Versorgungsleitlinien 2012) umfasst die Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels auf Basis der durchgeführten Hochrechnung zwischen 232.780 und 277.835 COPD-Patienten bzw. 201.814 und 240.875 erwachsene GKV-versicherte COPD-Patienten im Alter <40 Jahren mit den GOLD-Schweregraden II bis III.

Es liegen keine aktuellen Schätzungen zur COPD-Prävalenz in Deutschland bei Erwachsenen im Alter unter 40 Jahren vor, so dass die Zunahme der Erkrankungshäufigkeit der COPD seit Durchführung des Reviews mit Artikeln aus den Jahren 1990 bis 2004 und Durchführung der Studie im Zeitraum 1991-1993 nicht genau angegeben werden kann.

Es wird hier von einer Hochrechnung auf das Jahr 2014 abgesehen, da die Schätzung der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels der unter 40-Jährigen mit Hilfe einer groben Schätzung hergeleitet werden musste und deshalb mit großer Unsicherheit verbunden ist. Es ist jedoch hervorzuheben, dass sich die COPD-Prävalenz aus Halbert et al. 2006 (<sup>50</sup>Halbert et al. 2006) und Marco et al. 2004 (<sup>51</sup>De Marco et al. 2004) mit 3,1% und 3,7% trotz unterschiedlicher Datenerhebungszeiträume nur unwesentlich unterscheiden. Daher kann

davon ausgegangen werden, dass die Zunahme der COPD-Prävalenz zwischen den Datenerfassungszeiträumen und dem Jahr 2014 bei unter 40-Jährigen Erwachsenen gering ist.

In Tabelle 3-11 wird die Schätzung der Anzahl der COPD-Patienten bzw. der GKV-Patienten in der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels nach Fachinformation (<sup>46</sup>Fachinformation Anoro 2014) sowie unter zusätzlicher Berücksichtigung der Behandlungsempfehlungen der Nationalen Versorgungsleitlinie COPD (<sup>1</sup>Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien 2012) zusammengefasst dargestellt.

Tabelle 3-11: Zusammenfassende Darstellung zur Anzahl der COPD-Patienten in Deutschland

	<b>Anzahl an COPD-Patienten in Deutschland<sup>1</sup></b>	<b>Anzahl an GKV-versicherten COPD-Patienten in Deutschland<sup>1</sup></b>
Hochrechnung basierend auf deutscher Stichprobe der BOLD-Studie für Personen im Alter von $\geq 40$ Jahren - GOLD-Schweregrad II bis IV	2.740.650	2.376.069
Zunahme der COPD-Prävalenz seit 2005 bei Personen im Alter von $\geq 40$ Jahren - GOLD-Schweregrad II bis IV (Annahme: 1%)	207.625	180.005
Hochrechnung basierend auf Halbert et al. 2006 ( <sup>50</sup> Halbert et al. 2006) und Marco et al. 2004 ( <sup>51</sup> De Marco et al. 2004) für Personen im Alter von $< 40$ Jahren – GOLD-Schweregrad II bis III		
Untere Grenze	232.780	201.814
Obere Grenze	277.835	240.875
<sup>1</sup> Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels nach Fachinformation ( <sup>46</sup> Fachinformation Anoro 2014) unter Berücksichtigung der Behandlungsempfehlung der NVL COPD ( <sup>1</sup> Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien 2012)		

Die Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels nach Fachinformation (<sup>46</sup>Fachinformation Anoro 2014) unter zusätzlicher Berücksichtigung der Behandlungsempfehlungen der Nationalen Versorgungsleitlinie COPD (<sup>1</sup>Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien 2012) liegt im Mittel bei 2.983.380 COPD-Patienten [Untere Grenze: 2.740.650; Obere Grenze: 3.226.110] bzw. bei

2.586.509 GKV-versicherten COPD-Patienten [Untere Grenze: 2.376.069; Obere Grenze: 2.796.949] (vgl. Tabelle 3-12).

Tabelle 3-12: Geschätzte Anzahl der COPD-Patienten in Deutschland

	<b>Anzahl an COPD-Patienten in Deutschland<sup>1</sup></b> <b>(GOLD-Schweregrad II bis IV)</b>	<b>Anzahl an GKV-versicherten COPD-Patienten in Deutschland<sup>1</sup></b> <b>(GOLD-Schweregrad II bis IV)</b>
<b>Untere Grenze</b>	2.740.650	2.376.069
<b>Mittelwert</b>	2.983.380	2.586.509
<b>Obere Grenze</b>	3.226.110	2.796.949

<sup>1</sup> Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels nach Fachinformation (<sup>46</sup>Fachinformation Anoro 2014) unter Berücksichtigung der Behandlungsempfehlung der NVL COPD (<sup>1</sup>Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien 2012)

In der BOLD-Studie (<sup>43</sup>Geldmacher et al. 2008) werden die GOLD-Schweregrade III und IV zusammengefasst, Jedoch wird der Anteil der GOLD-Schweregrade III und IV einzeln benötigt. Deshalb wird für die getrennte Schätzung der Anzahl der Zielpopulation für GOLD-Schweregrad III und IV hilfsweise eine Prävalenzschätzung für die Niederlande herangezogen. Der Anteil der Patienten mit COPD Stufe III an der Gruppe der Patienten mit COPD Stufe III und IV beträgt 89% (<sup>52</sup>Hoogendoorn et al. 2006). Des Weiteren wird in dieser Schätzung von 378.021 COPD-Patienten mit GOLD-Schweregrad III und IV in Deutschland im Alter  $\geq 40$  Jahren (vgl. Tabelle 3-6) und einem GKV-Anteil von rund 86,7% ausgegangen. Die Ergebnisse der Schätzung werden in der Tabelle 3-13:

Tabelle 3-13: Geschätzte Anzahl der COPD-Patienten in Deutschland im Alter  $\geq 40$  Jahren getrennt nach GOLD-Schweregradeinteilung III und IV

<b>COPD-Schweregrad-einteilung nach GOLD</b>	<b>Geschätzte Anzahl an COPD-Patienten in Deutschland im Alter <math>\geq 40</math> Jahren<sup>1</sup></b>		<b>Geschätzte Anzahl an GKV-versicherten COPD-Patienten in Deutschland im Alter <math>\geq 40</math> Jahren<sup>1</sup></b>	
	Geschätzte Anzahl	Geschätzte Zunahme <sup>2</sup>	Geschätzte Anzahl	Geschätzte Zunahme <sup>3</sup>
III (schwer)	336.438	25.488	291.683	20.607
IV (sehr schwer)	41.582	3.150	36.051	4.221

<sup>1</sup>Hochrechnung basierend auf Geldmacher et al 2008 (<sup>43</sup>Geldmacher et al. 2008) und Hoogendoorn et al 2006 (<sup>52</sup>Hoogendoorn et al. 2006)  
<sup>2</sup>Geschätzte Zunahme an COPD-Patienten in Deutschland seit 2005  
<sup>3</sup>Geschätzte Zunahme an GKV-versicherten COPD-Patienten in Deutschland seit 2005

Eine ähnliche Problematik ergibt sich bei Marco et al. 2004 (<sup>51</sup>De Marco et al. 2004). In dieser Studie wurden die Stufen II und III zusammengefasst. Jedoch wird auch hier der Anteil der GOLD-Schweregrade II und III einzeln benötigt. Basierend auf Hoogendoorn et al. 2006 (<sup>52</sup>Hoogendoorn et al. 2006) und Geldmacher et al. 2008 (<sup>43</sup>Geldmacher et al. 2008) ergibt sich eine Prävalenz von 0,7% für COPD Stufe III. Für die Prävalenz von 5,0% für COPD Stufe II wird auf die BOLD-Studie zurückgegriffen (<sup>43</sup>Geldmacher et al. 2008). Des Weiteren wird in dieser Schätzung von 277.835 COPD-Patienten mit GOLD-Schweregrad II und III in Deutschland im Alter <40 Jahren (vgl. Tabelle 3-10) und einem GKV-Anteil von rund 86,7% ausgegangen. Die Ergebnisse der Schätzung werden in der Tabelle 3-14.

Tabelle 3-14: Geschätzte Anzahl der COPD-Patienten in Deutschland getrennt nach GOLD-Schweregradeinteilung II und III im Alter <40 Jahren

<b>COPD-Schweregrad-einteilung nach GOLD</b>	<b>Geschätzte Anzahl an COPD-Patienten in Deutschland im Alter &lt;40 Jahren<sup>1</sup></b>	<b>Geschätzte Anzahl an GKV-versicherten COPD-Patienten in Deutschland im Alter &lt;40 Jahren<sup>1</sup></b>
II (schwer)	243.715	211.294
III (sehr schwer)	34.120	29.581

<sup>1</sup>Hochrechnung basierend auf (<sup>51</sup>De Marco et al. 2004)  
<sup>2</sup> Geschätzte Zunahme an COPD-Patienten in Deutschland seit 2005  
<sup>3</sup>Geschätzte Zunahme an GKV-versicherten COPD-Patienten in Deutschland seit 2005

Unter Verwendung der genannten Verteilungen zwischen GOLD-Schweregrade III und IV, und II und III unterteilt sich die Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels nach Fachinformation (<sup>46</sup>Fachinformation Anoro 2014) unter zusätzlicher Berücksichtigung der Behandlungsempfehlungen der Nationalen Versorgungsleitlinie COPD (<sup>1</sup>Programm für Nationale Versorgungsleitlinien 2012) (GOLD-Schweregrade II bis IV) wie in Tabelle 3-15 dargestellt.

Tabelle 3-15: Zusammenfassende Darstellung zur geschätzten Anzahl der COPD-Patienten in Deutschland nach COPD-Schweregradeinteilung

COPD-Schweregradeinteilung nach GOLD	Anzahl an COPD-Patienten in Deutschland <sup>1</sup>	Anzahl an GKV-versicherten COPD-Patienten in Deutschland <sup>1</sup>
<b>II (leicht)</b>		
Untere Grenze	2.362.629	2.048.335
Mittelwert	<b>2.573.980</b>	<b>2.231.571</b>
Obere Grenze	2.785.331	2.414.806
<b>III (mittel)</b>		
Untere Grenze	336.438	291.683
Mittelwert	<b>366.242</b>	<b>316.777</b>
Obere Grenze	396.046	341.872
<b>IV (schwer)</b>		
Untere Grenze	41.582	36.051
Mittelwert	<b>43.157</b>	<b>38.161</b>
Obere Grenze	44.732	40.272
<sup>1</sup> Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels nach Fachinformation ( <sup>46</sup> Fachinformation Anoro 2014) unter Berücksichtigung der Behandlungsempfehlung der NVL COPD ( <sup>1</sup> Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien 2012)		

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

Die Ergebnisse der deutschen Stichprobe der BOLD-Studie (<sup>43</sup>Geldmacher et al. 2008) sind aufgrund der kleinen und regional begrenzten Stichprobe (683 Probanden, Raum Hannover) mit Unsicherheit verbunden. Daher sollten diese Studienergebnisse, wenn sie als Grundlage einer Schätzung zur COPD-Prävalenz in Deutschland herangezogen werden, mit Vorsicht interpretiert werden. Jedoch wird bei COPD von einer geographisch relativ homogen verteilten Prävalenz ausgegangen (<sup>1</sup>Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien 2012). Daher ist die Verwendung der Ergebnisse der BOLD-Studie (<sup>43</sup>Geldmacher et al. 2008) als Basis für die durchgeführte Schätzung gerechtfertigt. Da zu der Fragestellung „COPD-Prävalenz bei unter 40-Jährigen Erwachsenen“ keine aktuellen Publikationen mit deutschen Daten identifiziert werden konnte, wurde auf etwas ältere Ergebnisse der Publikationen Halbert et al. 2006 (<sup>50</sup>Halbert et al. 2006) und Marco et al 2004 (<sup>51</sup>De Marco et al. 2004) zurückgegriffen. Des Weiteren stimmen die Studienpopulation hinsichtlich des Alters nicht exakt über ein und es kommt zu einer geringen Überlappung der Altersgruppen der Publikation Marco et al 2004 (<sup>51</sup>De Marco et al. 2004) und der BOLD-Studie (<sup>43</sup>Geldmacher et al. 2008). Schätzungen für die Inzidenz der COPD in Deutschland konnten nicht identifiziert werden.

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Es wird von einem weltweiten Anstieg von Prävalenz, Morbidität und Mortalität der COPD in den nächsten Jahren ausgegangen. Durch die weltweite Zunahme der Erkrankungshäufigkeit wird erwartet, dass die COPD bis 2020 zur dritthäufigsten Todesursache wird (<sup>53</sup>Murray, Lopez 1997). Die Autoren Geldmacher et al. folgern aus den Ergebnissen der deutschen Stichprobe der BOLD-Studie unter Berücksichtigung der steigenden Lebenserwartung sowie der Änderung des Zigarettenkonsums eine Zunahme der COPD-Prävalenz in den kommenden Jahren insbesondere bei Frauen.

Da keine Daten zu dieser Fragestellung zur Verfügung stehen, kann die Veränderung der Erkrankungshäufigkeit innerhalb der nächsten 5 Jahre nur basierend auf Annahmen geschätzt werden. Aufgrund der Hinweise in der Literatur hinsichtlich einer weltweiten Zunahme der COPD-Prävalenz, wird von einer Zunahme der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels innerhalb der nächsten 5 Jahre von 0,5% bis 1% ausgegangen (vgl.

Tabelle 3-16).

Die Zielpopulation würde sich somit bis zum Jahr 2019 um 0,5% bis 1% erhöhen. Basierend auf der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels nach Fachinformation unter Berücksichtigung der Behandlungsempfehlungen der Nationalen Versorgungsleitlinie COPD (GOLD-Schweregrade II bis IV) von im Mittel rund 2.586.509 GKV-versicherten COPD-Patienten [Untere Grenze: 2.376.069; Obere Grenze: 2.796.949], wäre bei einer Zunahme der Zielpopulation um 0,5% innerhalb der nächsten 5 Jahre mit ca. 2.587 zusätzlichen COPD-Patienten pro Jahr zu rechnen. Folglich könnte die Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels nach Fachinformation (<sup>46</sup>Fachinformation Anoro 2014) unter zusätzlicher Berücksichtigung der Behandlungsempfehlungen der nationalen Versorgungsleitlinien COPD (<sup>1</sup>Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien 2012) (GOLD-Schweregrade II bis IV) innerhalb der nächsten 5 Jahre im Mittel auf 2.599.441 GKV-versicherte COPD-Patienten anwachsen.

Bei einer Zunahme der Zielpopulation um 1% innerhalb der nächsten 5 Jahre wäre mit ca. 5.173 zusätzlichen Patienten pro Jahr zu rechnen. Folglich könnte die Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels nach Fachinformation (<sup>46</sup>Fachinformation Anoro 2014) unter zusätzlicher Berücksichtigung der Behandlungsempfehlungen der nationalen Versorgungsleitlinien COPD (<sup>1</sup>Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien 2012) (GOLD-Schweregrade II bis IV) im Mittel auf 2.612.374 GKV-versicherte COPD-Patienten anwachsen.

Tabelle 3-16: Geschätzte Änderung der Anzahl der GKV-versicherten COPD-Patienten in Deutschland in den Jahren 2015 bis 2019

Zunahme der COPD-Prävalenz	Anzahl der GKV-versicherten COPD-Patienten mit GOLD Schweregrad II bis IV <sup>1</sup>					
	2014	2015	2016	2017	2018	2019
<b>0,5%</b>						
Untere Grenze	2.376.069	2.378.445	2.380.821	2.383.197	2.385.573	2.387.949
<b>Mittelwert</b>	<b>2.586.509</b>	<b>2.589.095</b>	<b>2.591.682</b>	<b>2.594.268</b>	<b>2.596.855</b>	<b>2.599.441</b>
Obere Grenze	2.796.949	2.799.746	2.802.543	2.805.340	2.809.137	2.810.934
<b>1,0%</b>						
Untere Grenze	2.376.069	2.380.821	2.385.573	2.390.325	2.395.077	2.399.829
<b>Mittelwert</b>	<b>2.586.509</b>	<b>2.591.682</b>	<b>2.596.855</b>	<b>2.602.028</b>	<b>2.607.201</b>	<b>2.612.374</b>
Obere Grenze	2.796.949	2.802.543	2.808.137	2.813.731	2.819.325	2.824.918

<sup>1</sup>Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels nach Fachinformation (<sup>46</sup>Fachinformation Anoro 2014) unter zusätzlicher Berücksichtigung der Behandlungsempfehlung der NVL COPD (<sup>1</sup>Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien 2012) in den Jahren 2015 bis 2019

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – ([http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/Kennzahlen\\_und\\_Faustformeln\\_GKV\\_2001-2012\\_120903.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf)). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Nach Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit waren im Jahresdurchschnitt 2012 insgesamt 69.704.323 Personen GKV-versichert (<sup>54</sup>Bundesministerium für Gesundheit 2013). Laut Statistischem Bundesamt lag der Bevölkerungsstand zum 30.06.2012 bei rund 80.399.300 Personen (<sup>49</sup>Statistisches Bundesamt (DESTATIS) 2014). Daraus ergibt sich ein Anteil der GKV-Versicherten in der deutschen Gesamtbevölkerung von rund 86,7%.

Unter Berücksichtigung des GKV-Anteils von rund 86,7% wird die Anzahl der GKV-Patienten im Alter  $\geq 40$  Jahren in Deutschland nach GOLD-Schweregradeinteilung ermittelt. Hierzu wird von insgesamt 40.966.703 GKV-Versicherten im Alter  $\geq 40$  Jahren ausgegangen.

Tabelle 3-17: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Anoro <sup>®</sup>	Untere Grenze: 2.740.650  <b>Im Mittel 2.983.380</b>  Obere Grenze: 3.226.110	Untere Grenze: 2.376.069  <b>Im Mittel 2.586.509</b>  Obere Grenze: 2.796.949

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.*

Für die Herleitung der unteren Grenze der Anzahl der GKV-versicherten COPD-Patienten in der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels nach Fachinformation (<sup>46</sup>Fachinformation Anoro 2014) unter zusätzlicher Berücksichtigung der Behandlungsempfehlungen der nationalen Versorgungsleitlinien COPD (<sup>1</sup>Programm für Nationale Versorgungsleitlinien 2012), die eine Behandlung nur für Patienten mit GOLD Schweregrad II bis IV vorsieht, wurden die Ergebnisse der deutschen Stichprobe der BOLD-Studie verwendet (<sup>43</sup>Geldmacher et al. 2008).

Zur Schätzung der Anzahl der Personen in der Bundesrepublik Deutschland im Alter  $\geq 40$  Jahren wurde auf Zahlen des Statistischen Bundesamtes zum Bevölkerungsstand nach Altersgruppen aus dem Jahr 2011 zurückgegriffen (<sup>45</sup>Statistisches Bundesamt (DESTATIS) 2013).

Die Ermittlung des aktuellen Anteils der GKV-Versicherten von 86,7% an der deutschen Gesamtbevölkerung basiert auf Angaben des Statistischen Bundesamtes zum Bevölkerungsstand mit Stand vom 30.06.2012 (<sup>49</sup>Statistisches Bundesamt (DESTATIS) 2014) sowie des Bundesministeriums für Gesundheit zur Anzahl gesetzlich Versicherter in Deutschland im Jahr 2012 (<sup>54</sup>Bundesministerium für Gesundheit 2013).

Für die Herleitung der oberen Grenze der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels nach Fachinformation (<sup>46</sup>Fachinformation Anoro 2014) unter zusätzlicher Berücksichtigung der Behandlungsempfehlungen der nationalen Versorgungsleitlinien COPD (<sup>1</sup>Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien 2012) wurden Schätzungen zur Zunahme der COPD-Prävalenz seit 2005 bei Personen im Alter  $\geq 40$  Jahren und zur COPD-Prävalenz der unter 40-Jährigen durchgeführt.

Durch die Angabe der unteren und oberen 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 Mittelwert aus der unteren und oberen Grenze.

Weitere Details zu verwendeten Quellen, Annahmen und Kalkulationsschritte sind in Abschnitt 3.2.3 dargestellt und begründet.

### **3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-18: 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
<b>Anoro®</b>	Erwachsene Patienten ab COPD Stufe II und <2 Exazerbationen im Vorjahr	Geringer Zusatznutzen	Untere Grenze: 2.191.476 <b>Mittelwert: 2.386.667</b> Obere Grenze: 2.581.859
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Davon Erwachsene Patienten mit COPD Stufe II</li> </ul>	Geringer Zusatznutzen	Untere Grenze: 2.048.335 Mittelwert: 2.231.571 Obere Grenze: 2.414.806
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Davon Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III und &lt;2 Exazerbationen im Vorjahr</li> </ul>	Geringer Zusatznutzen	Untere Grenze: 130.091 Mittelwert: 141.283 Obere Grenze: 152.475
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Davon Erwachsene Patienten mit COPD Stufe IV und &lt;2 Exazerbationen im Vorjahr</li> </ul>	Geringer Zusatznutzen	Untere Grenze: 13.050 Mittelwert: 13.814 Obere Grenze: 14.578

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Wie in Tabelle 3-18 dargestellt, besteht für folgende Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen:

- Erwachsene Patienten mit COPD Stufe II
- Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III und <2 Exazerbationen im Vorjahr
- Erwachsene Patienten mit COPD Stufe IV und <2 Exazerbationen im Vorjahr

Die Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen wird ermittelt, indem die Patienten mit GOLD Stufe III und IV und mindestens 2 Exazerbationen im Vorjahr von der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (vgl. Tabelle 3-15) subtrahiert werden.

Da keine Angaben zur Anzahl der Patienten mit mindestens 2 Exazerbationen pro Jahr identifiziert werden konnte, wurde die Anzahl der Patienten mit mindestens 2 Exazerbationen pro Jahr mit dem Anteil der Patienten mit ICS-Behandlung für die GOLD Stufen III und IV gleichgesetzt. Hierfür werden Ergebnisse aus dem Disease-Management-Programm COPD in der Region Nordrhein verwendet (<sup>55</sup>Kretschmann et al. 2011). Der Anteil der Patienten, die

eine ICS-Behandlung erhalten, beträgt in COPD-Stufe II 55,4% und in COPD-Stufe IV 63,8%.

Somit liegt die Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen und COPD Stufe II im Mittel bei 2.231.571 [Untere Grenze: 2.048.335; Obere Grenze: 2.414.806].

Von den COPD-Patienten mit weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr sind im Mittel 141.283 [Untere Grenze: 130.091; Obere Grenze: 152.475] der Stufe III und im Mittel 13.814 [Untere Grenze: 13.050; Obere Grenze: 14.578] der Stufe IV zuzuordnen.

Insgesamt besteht im Mittel für 2.386.667 [Untere Grenze: 2.191.476; Obere Grenze: 2.581.859] COPD-Patienten ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen.

Auf Grund der Unterschiede zwischen dem Einsatz von ICS bei Patienten mit COPD im Versorgungsalltag und der leitliniengerechten ICS-Gabe, ist diese Schätzung mit Unsicherheit verbunden.

Im Beschluss des G-BAs zum Wirkstoffs Indacaterol/Glycopyrronium vom Mai 2014 (<sup>56</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014) wurden ähnliche Angaben zu Patienten mit therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen wie folgt festgelegt:

- Erwachsene Patienten mit COPD Stufe II: 2.034.162 bis 2.542.810 GKV-Versicherten
- Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III und <2 Exazerbationen im Vorjahr: 127.013 bis 158.773 GKV-Versicherten
- Erwachsene Patienten mit COPD Stufe IV und <2 Exazerbationen im Vorjahr: 14.727 bis 18.410 GKV-Versicherten

### **3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern*

*erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Für den Abschnitt 3.2 wurden Literaturrecherchen zur Epidemiologie von COPD in Pubmed und Google Scholar durchgeführt.

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

### **3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

#### Referenzliste

1. Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien 2012, "Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) COPD (Langfassung)"  
<http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/copd/pdf/nvl-copd-lang-1.9.pdf> (eingesehen am 24-2-2012)
2. Barnes, P. J., Celli, B. R. 2009, "Systemic manifestations and comorbidities of COPD", *European Respiratory Journal*, vol. 33, no. 5, pp. 1165-1185.
3. Barr, R. G., Bluemke, D. A., Ahmed, F. S., Carr, J. J., Enright, P. L., Hoffman, E. A., Jiang, R., Kawut, S. M., Kronmal, R. A., Lima, J. A., Shahar, E., Smith, L. J., Watson, K. E. 2010, "Percent emphysema, airflow obstruction, and impaired left ventricular filling", *N.Engl J Med*, vol. 362, no. 3, pp. 217-227.
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2014, "Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease"  
<http://www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html>  
(eingesehen am 27-1-2014)
5. Vogelmeier, C., Buhl, R., Criece, C. P., Gillissen, A., Kardos, P., Köhler, D., Magnussen, H., Morr, H., Nowak, D., Pfeiffer-Kascha, D. 2007, "Leitlinie der

- Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD)", *Pneumologie*, vol. 61, no. 5, p. e1-e40.
6. Zervas, E., Samitas, K., Gaga, M., Beghe, B., Fabbri, M. 2013, "Inhaled corticosteroids in COPD: pros and cons", *Current drug targets*, vol. 14, no. 2, pp. 192-224.
  7. Barker, D. J., Godfrey, K. M., Fall, C., Osmond, C., Winter, P. D., Shaheen, S. O. 1991, "Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease", *BMJ: British Medical Journal*, vol. 303, no. 6804, p. 671.
  8. Lawlor, D. A., Ebrahim, S., Smith, G. D. 2005, "Association of birth weight with adult lung function: findings from the British Womens Heart and Health Study and a meta-analysis", *Thorax*, vol. 60, no. 10, pp. 851-858.
  9. Balmes, J., Becklake, M., Blanc, P., Henneberger, P., Kreiss, K., Mapp, C., Milton, D., Schwartz, D., Torén, K., Viegi, G. 2003, "American Thoracic Society Statement: Occupational contribution to the burden of airway disease", *Am J Respir Crit Care Med*.
  10. Orozco-Levi, M., Garcia-Aymerich, J., Villar, J., Ramirez-Sarmiento, A., Anto, J. M., Gea, J. 2006, "Wood smoke exposure and risk of chronic obstructive pulmonary disease", *European Respiratory Journal*, vol. 27, no. 3, pp. 542-546.
  11. Stoller, J. K., Aboussouan, L. S. 2005, "á1-antitrypsin deficiency", *The Lancet*, vol. 365, no. 9478, pp. 2225-2236.
  12. Hunninghake, G. M., Cho, M. H., Tesfaigzi, Y., Soto-Quiros, M. E., Avila, L., Lasky-Su, J., Stidley, C., Melén, E., Söderhäll, C., Hallberg, J. 2009, "MMP12, lung function, and COPD in high-risk populations", *New England Journal of Medicine*, vol. 361, no. 27, pp. 2599-2608.
  13. European Respiratory Society (ERS) 2013, "ERS White Book: The burden of lung disease"  
[http://www.erswhitebook.org/files/public/Chapters/01\\_burden.pdf](http://www.erswhitebook.org/files/public/Chapters/01_burden.pdf) (eingesehen am 27-1-2014)
  14. Global Initiative for Asthma (GINA) 2014, "Global Strategy for Asthma Management and Prevention"  
[http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA\\_Report\\_2014\\_Jun11.pdf](http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2014_Jun11.pdf) (eingesehen am 3-7-2014)
  15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 21-3-2013, "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 "

[https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1674/2013-03-21\\_AM-RL-XII\\_Aclidiniumbromid\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1674/2013-03-21_AM-RL-XII_Aclidiniumbromid_BAnz.pdf) (eingesehen am 15-5-2014)

16. Hurst, J. R., Vestbo, J. +., Anzueto, A., Locantore, N., Mollerova, H., Tal-Singer, R., Miller, B., Lomas, D. A., Agusti, A., MacNee, W. 2010, "Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease", *New England Journal of Medicine*, vol. 363, no. 12, pp. 1128-1138.
17. Lee, S. D., Huang, M. S., Kang, J., Lin, C. H., Park, M. J., Oh, Y. M., Kwon, N., Jones, P. W., Sajkov, D. 2014, "The COPD Assessment Test (CAT) assists prediction of COPD exacerbations in high-risk patients", *Respiratory medicine*.
18. Lange, P., Marott, J. L., Vestbo, J., Olsen, K. R., Ingebrigtsen, T. S., Dahl, M., Nordestgaard, B. G. 2012, "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*, vol. 186, no. 10, pp. 975-981.
19. Agusti, A., Corradi, M., Cohuet, G., Vezzoli, S., Singh, D., Vestbo, J. 2013, "FORWARD: A study of extrafine beclomethasone/formoterol compared with formoterol alone in patients with severe COPD and a history of exacerbations [Abstract] (P762)", *European Respiratory Society Annual Congress, 2013 Sept.7.11., Barcelona., Spain*, vol. 42, p. 145s.
20. Westwood, M., Bourbeau, J., Jones, P. W., Cerulli, A., Capkun-Niggli, G., Worthy, G. 2011, "Relationship between FEV1 change and patient-reported outcomes in randomised trials of inhaled bronchodilators for stable COPD: a systematic review", *Respir Res*, vol. 12, p. 40.
21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 26-6-2012, "Tiotropiumbromid bei COPD - IQWiG-Berichte Nr. 137"  
[https://www.iqwig.de/download/A05-18\\_Abschlussbericht\\_Tiotropiumbromid-bei-COPD.pdf](https://www.iqwig.de/download/A05-18_Abschlussbericht_Tiotropiumbromid-bei-COPD.pdf) (eingesehen am 19-12-2013)
22. Foreman, M. G., Zhang, L., Murphy, J., Hansel, N. N., Make, B., Hokanson, J. E., Washko, G., Regan, E. A., Crapo, J. D., Silverman, E. K. 2011, "Early-onset chronic obstructive pulmonary disease is associated with female sex, maternal factors, and African American race in the COPD Gene Study", *American journal of respiratory and critical care medicine*, vol. 184, no. 4, p. 414.
23. Varela, M. L., de Oca, M. M., Halbert, R. J., Muino, A., Perez-Padilla, R., Talamo, C., Jardim, J. R. B., Valdivia, G., Pertuzé, J., Moreno, D. 2010, "Sex-related differences in COPD in five Latin American cities: the PLATINO study", *European Respiratory Journal*, vol. 36, no. 5, pp. 1034-1041.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013, *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2013-B-065 (Umeclidiniumbromid/Vilanterol) (Beratungsgespräche am 02.10.2013)*, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). (eingesehen am 11-12-2013)

25. Crompton, G. K., Barnes, P. J., Broeders, M. E. A. C., Corrigan, C., Corbetta, L., Dekhuijzen, R., Dubus, J. C., Magnan, A., Massone, F., Sanchis, J. 2006, "The need to improve inhalation technique in Europe: a report from the Aerosol Drug Management Improvement Team", *Respiratory medicine*, vol. 100, no. 9, pp. 1479-1494.
26. Lavorini, F., Magnan, A., Christophe Dubus, J., Voshaar, T., Corbetta, L., Broeders, M., Dekhuijzen, R., Sanchis, J., Viejo, J. L., Barnes, P. 2008, "Effect of incorrect use of dry powder inhalers on management of patients with asthma and COPD", *Respiratory medicine*, vol. 102, no. 4, pp. 593-604.
27. Schulte, M., Osseiran, K., Betz, R., Wencker, M., Brand, P., Meyer, T., Haidl, P. 2008, "Handling of and preferences for available dry powder inhaler systems by patients with asthma and COPD", *Journal of aerosol medicine and pulmonary drug delivery*, vol. 21, no. 4, pp. 321-328.
28. Vestbo, J., Hurd, S. S., Agusti, A. G., Jones, P. W., Vogelmeier, C., Anzueto, A., Barnes, P. J., Fabbri, L. M., Martinez, F. J., Nishimura, M. 2013, "Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary", *American journal of respiratory and critical care medicine*, vol. 187, no. 4, pp. 347-365.
29. Chong, J., Karner, C., Poole, P. 2012, "Tiotropium versus long-acting beta-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease", *Cochrane Database Syst Rev*, vol. 9.
30. Salpeter, S. R., Buckley, N. S., Salpeter, E. E. 2006, "Meta-analysis: Anticholinergics, but not  $\beta$ -agonists, Reduce Severe Exacerbations and Respiratory Mortality in COPD", *Journal of general internal medicine*, vol. 21, no. 10, pp. 1011-1019.
31. Vogelmeier, C., Hederer, B., Glaab, T., Schmidt, H., Rutten-van M+Âlken, M. P., Beeh, K. M., Rabe, K. F., Fabbri, L. M. 2011, "Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD", *New England Journal of Medicine*, vol. 364, no. 12, pp. 1093-1103.
32. Procopiou, P. A., Barrett, V. J., Bevan, N. J., Biggadike, K., Box, P. C., Butchers, P. R., Coe, D. M., Conroy, R., Emmons, A., Ford, A. J. 2010, "Synthesis and Structure-Activity Relationships of Long-acting  $\beta_2$  Adrenergic Receptor Agonists Incorporating Metabolic Inactivation: An Antedrug Approach", *Journal of medicinal chemistry*, vol. 53, no. 11, pp. 4522-4530.
33. Gershon, A., Croxford, R., To, T., Stanbrook, M. B., Upshur, R., Sanchez-Romeu, P., Stukel, T. 2011, "Comparison of Inhaled Long-Acting  $\beta$ -Agonist and Anticholinergic Effectiveness in Older Patients With Chronic Obstructive Pulmonary DiseaseA Cohort Study", *Annals of internal medicine*, vol. 154, no. 9, pp. 583-592.
34. Karner, C., Cates, C. J. 2012, "Long-acting beta (2)-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta (2)-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease", *Cochrane Database Syst Rev*, vol. 4.

35. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 12-2-2014, "IQWiG-Berichte Nr. 205 - Indacaterol/Glycopyrronium Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V"  
[https://www.iqwig.de/download/A13-40\\_Indacaterol-Glycopyrronium\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A13-40_Indacaterol-Glycopyrronium_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf) (eingesehen am 21-5-2014)
36. van der Valk, P., Monninkhof, E., van der Palen, J., Zielhuis, G., van Herwaarden, C. 2002, "Effect of discontinuation of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the COPE study", *American journal of respiratory and critical care medicine*, vol. 166, no. 10, pp. 1358-1363.
37. Calverley, P. M., Stockley, R. A., Seemungal, T. A., Hagan, G., Willits, L. R., Riley, J. H., Wedzicha, J. A. 2011, "Reported pneumonia in patients with COPD: findings from the INSPIRE study", *Chest*, vol. 139, no. 3, pp. 505-512.
38. Singh, S., Amin, A. V., Loke, Y. K. 2009, "Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis", *Archives of internal medicine*, vol. 169, no. 3, p. 219.
39. Sibila, O., Anzueto, A., Restrepo, M. I. 2013, "The Paradoxical Effect on Pneumonia of Chronic Inhaled Corticosteroids", *Clinical pulmonary medicine*, vol. 20, no. 1.
40. Magnussen, H., Watz, H., Kirsten, A., Decramer, M., Dahl, R., Calverley, P., Towse, L., Finnigan, H., Tetzlaff, K., Disse, B. 2014, "Stepwise withdrawal of inhaled corticosteroids in COPD patients receiving dual bronchodilation: WISDOM study design and rationale", *Respiratory medicine*.
41. Atsou, K., Chouaid, C., Hejblum, G. 2011, "Variability of the chronic obstructive pulmonary disease key epidemiological data in Europe: systematic review", *BMC medicine*, vol. 9, no. 1, p. 7.
42. Buist, A. S., McBurnie, M. A., Vollmer, W. M., Gillespie, S., Burney, P., Mannino, D. M., Menezes, A., Sullivan, S. D., Lee, T. A., Weiss, K. B. 2007, "International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study", *The Lancet*, vol. 370, no. 9589, pp. 741-750.
43. Geldmacher, H., Biller, H., Herbst, A., Urbanski, K., Allison, M., Buist, A. S., Hohlfeld, J. M., Welte, T. 2008, "Die Prävalenz der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) in Deutschland", *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift*, vol. 133, no. 50, pp. 2609-2614.
44. Mertens, S. 1997, "Lungenkrebsrisiko hoher als bisher angenommen: Europaweite Studie vorgestellt", *DEUTSCHES ARZTEBLATT-KOLN-*, vol. 94, pp. 2242-2237.
45. Statistisches Bundesamt (DESTATIS) 2013, "Statistisches Jahrbuch: Deutschland und Internationales"  
[https://www.destatis.de/DE/Publikationen/StatistischesJahrbuch/StatistischesJahrbuch2013.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/StatistischesJahrbuch/StatistischesJahrbuch2013.pdf?__blob=publicationFile) (eingesehen am 7-2-2014)
46. Fachinformation Anoro 2014, GlaxoSmithKline. (eingesehen am 15-5-2014)

47. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2-5-2012, "Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach §35a SGB V - Vorgang: 2012-10-01-D-038 Acridiniumbromid"  
[http://www.g-ba.de/downloads/91-1033-41/Informationen%20zur%20zVT\\_Acridiniumbromid.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/91-1033-41/Informationen%20zur%20zVT_Acridiniumbromid.pdf) (eingesehen am 21-2-2014)
48. Bundesministerium für Gesundheit 2014, "Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln"  
[http://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2014Bund\\_Januar\\_2014.pdf](http://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2014Bund_Januar_2014.pdf) (eingesehen am 6-5-2014)
49. Statistisches Bundesamt (DESTATIS) 2014, "Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011: Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit"  
[https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus\\_Geschlecht\\_Staatsangehoerigkeit.html](https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html); (eingesehen am 23-2-2014)
50. Halbert, R. J., Natoli, J. L., Gano, A., Badamgarav, E., Buist, A. S., Mannino, D. M. 2006, "Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis", *European Respiratory Journal*, vol. 28, no. 3, pp. 523-532.
51. De Marco, R., Accordini, S., Cerveri, I., Corsico, A., Sunyer, J., Neukirch, F., Künzli, N., Leynaert, B., Janson, C., Gislason, T. 2004, "An international survey of chronic obstructive pulmonary disease in young adults according to GOLD stages", *Thorax*, vol. 59, no. 2, pp. 120-125.
52. Hoogendoorn, M., Feenstra, T. L., Schermer, T. R., Hesselink, A. E., Rutten-van Mölken, M. P. 2006, "Severity distribution of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Dutch general practice", *Respiratory medicine*, vol. 100, no. 1, pp. 83-86.
53. Murray, C. J., Lopez, A. D. 1997, "Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study", *The Lancet*, vol. 349, no. 9064, pp. 1498-1504.
54. Bundesministerium für Gesundheit 25-3-2013, "Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Jahresdurchschnitt 2012"  
[http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_JD\\_2012.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2012.pdf)
55. Kretschmann, J., Hagen, B., Altenhofen, L., Weber, A., and Groos, S. 12-10-2011, "Werden bei COPD-Patienten Stufenpläne der Medikationen in Abhängigkeit vom Grad der Obstruktion umgesetzt? Ergebnisse aus dem Disease Management Programm (DMP) COPD in der Region Nordrhein (Meeting Abstract)"  
<http://www.egms.de/static/en/meetings/dkvvf2011/11dkvvf245.shtml> (eingesehen am 9-5-2014)
56. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 8-5-2014, "Tragende Gründe zum 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 – Indacaterol/Glycopyrronium"

[https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2791/2014-05-08\\_AM-RL-XII\\_Indacaterol-Glycopyrronium\\_2013-11-15-D-081\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2791/2014-05-08_AM-RL-XII_Indacaterol-Glycopyrronium_2013-11-15-D-081_TrG.pdf) (eingesehen am 9-5-2014)

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 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 3-19: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- modus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungs- dauer je Behandlung (Tage)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Anoro®	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II – IV)	Kontinuierlich 1x täglich	kontinuierlich	365 Tage bei täglicher Behandlung
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
SPIRIVA® 18 mcg (Tiotropium) HandiHaler®	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II – IV)	Kontinuierlich 1x täglich	kontinuierlich	365 Tage bei täglicher Behandlung
Formoterol (Oxis®) 12 mcg	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II – IV)	Kontinuierlich 2x täglich	kontinuierlich	365 Tage bei täglicher Behandlung
Salmeterol (Serevent®) 25 mcg (Dosieraerosol) oder 50 mcg (Pulverinhalator) (Salmeterol)	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II – IV)	Kontinuierlich 2x täglich	kontinuierlich	365Tage bei täglicher Behandlung
Vergleichbare Arzneimittel im Indikationsgebiet				
Ultibro®	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II – IV)	kontinuierlich 1x täglich	kontinuierlich	365 Tage bei täglicher Behandlung

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels Anoro® und der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehend aus Tiotropium, Formoterol (hier Oxis®)

(<sup>1</sup>Fachinformation Oxis 2011) und Salmeterol (hier Serevent<sup>®</sup>) (<sup>2</sup>Fachinformation Serevent 2013) wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen. Oxis<sup>®</sup> und Serevent<sup>®</sup> wurden ausgewählt, weil die Fachinformationen des Originalherstellers maßgeblich sind für die Generikahersteller.

Für Spiriva<sup>®</sup> wurde der HandiHaler<sup>®</sup> ausgewählt. Zum einen ist der HandiHaler<sup>®</sup> das günstigere Device im Vergleich zum Respimat<sup>®</sup>. Zum anderen wurde bei den Anoro<sup>®</sup> Studien der HandiHaler<sup>®</sup> als Komparator verwendet. Die Auswahl von Wirkstärke und Dosieraerosol bei Formoterol, Salmeterol und Tiotropium erfolgt wie im G-BA Beschluss für Acclidinium dargelegt (<sup>3</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013). Ergänzend dazu wird bei Salmeterol noch der Pulverinhalator miteinbezogen, weil dieser einen niedrigeren Preis aufweist. Die aktuell steigenden Marktanteile weisen darauf hin, dass zukünftig der Respimat<sup>®</sup> als das fortschrittlichere Device den HandiHaler<sup>®</sup> ablösen wird. Bei der Aufstellung für die Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird dennoch primär auf den Spiriva<sup>®</sup> HandiHaler<sup>®</sup> verwiesen. Die im Folgenden durchgeführten Berechnungen sind daher als konservativ einzustufen, da die Kosten des Respimat<sup>®</sup> die Jahrestherapiekosten des HandiHaler<sup>®</sup> um 88,62 EUR für die GKV übersteigen.

Eine zusätzliche Therapie mit ICS wird bei Anoro<sup>®</sup> und der ZVT für die Berechnung der jeweiligen Kosten (für Anoro<sup>®</sup> und der ZVT) nicht berücksichtigt, weil sowohl bei Anoro<sup>®</sup> als auch bei der ZVT der Einsatz von ICS als Zusatztherapie in vergleichbarem Umfang durchgeführt wird (<sup>4</sup>Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien 2012).

Bei Anoro<sup>®</sup> handelt es sich wie bei Ultibro<sup>®</sup> um eine fixe LAMA/LABA – Kombination. Beide Medikamente sollen gemäß Fachinformation in der praktischen Anwendung vergleichbar eingesetzt werden. In Modul 4 wird der Nutzen im Vergleich zu Ultibro<sup>®</sup> dargestellt, auch wenn Ultibro<sup>®</sup> nicht vom G-BA als ZVT bestimmt wurde. Daher werden auch die Kosten von Ultibro<sup>®</sup> vergleichend zu Anoro<sup>®</sup> dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 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 3-19). Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-20: 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
Zu bewertendes Arzneimittel		
Anoro <sup>®</sup>	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II – IV)	365

Zweckmäßige Vergleichstherapie		
SPIRIVA® 18 mcg (Tiotropium) HandiHaler®	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II – IV)	365
Oxis® 12 mcg (Formoterol)	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II – IV)	365
Serevent® 25 mcg (Dosieraerosol) oder 50 mcg (Pulverinhalator) (Salmeterol)	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II – IV)	365
Vergleichbare Arzneimittel im Indikationsgebiet		
Ultibro®	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 3-21 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 3-21: 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)
Zu bewertendes Arzneimittel	
Anoro®	365 DDD  365 Tage/Jahr x [55 mcg/Tag + 22 mcg/Tag]
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
SPIRIVA® 18 mcg (Tiotropium) HandiHaler®	365 DDD  365 Tage/Jahr x 18 mcg/Tag

Oxis® 12 mcg (Formoterol)	365 DDD 365 Tage/Jahr 2 x 12 mcg/Tag
Serevent® 25 mcg (Dosieraerosol) oder 50 mcg (Pulverinhalator)	365 DDD 365 Tage/Jahr x 100 mcg/Tag [2x2x 25 mcg (Dosieraerosol) oder 2x1x 50 mcg (Pulverinhalator)]
Vergleichbare Arzneimittel im Indikationsgebiet	
Ultibro®	365 DDD 365 Tage/Jahr x [85 mcg/Tag +43 mcg/Tag]

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).*

Die Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehend aus Tiotropium, Formoterol (hier Oxis®) (<sup>1</sup>Fachinformation Oxis 2011) und Salmeterol (hier Serevent®) (<sup>2</sup>Fachinformation Serevent 2013) wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen. Zusätzlich wurde Ultibro® angegeben, da die Gleichwertigkeit von Anoro® gegenüber der LAMA/LABA-Fixkombination im Dossier belegt wird.

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

*Geben Sie in Tabelle 3-22 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.*

Tabelle 3-22: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Zu bewertendes Arzneimittel		
Anoro <sup>®</sup> 30 Dosen	75,66	70,28 [1,80 <sub>a</sub> ; 3,58 <sub>b</sub> ]
Anoro <sup>®</sup> 90 Dosen	205,01	192,47 [1,80 <sub>a</sub> ; 10,74 <sub>b</sub> ]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
SPIRIVA <sup>®</sup> 18 mcg Inhalationspulver Nachfüllpack 90 Kapseln	176,30	160,34 [1,80 <sub>a</sub> ; 14,16 <sub>b</sub> ]
SPIRIVA <sup>®</sup> 18 mcg Inhalationspulver mit HandiHaler <sup>®</sup> 30 Kapseln	69,15	62,36 [1,80 <sub>a</sub> ; 4,99 <sub>b</sub> ]
Oxis <sup>®</sup> 12 mcg (Formoterol) 3 Stück à 60 Einzeldosen	86,18	78,43 [1,80 <sub>a</sub> ; 5,95 <sub>b</sub> ]
Serevent <sup>®</sup> 25 mcg (Dosieraerosol) 2 Stück à 120 Hübe	79,22	72,02 [1,80 <sub>a</sub> ; 5,40 <sub>b</sub> ]
oder 50 mcg (Pulverinhalator) 2 Stück à 60 Einzeldosen	76,36	69,39 [1,80 <sub>a</sub> ; 5,17 <sub>b</sub> ]
Vergleichbare Arzneimittel im Indikationsgebiet		
Ultibro <sup>®</sup> 3x30 Kapseln à 60 Einzeldosen	240,84	226,31 [1,80 <sub>a</sub> ; 12,73 <sub>b</sub> ]
a) Pflichtrabatt der Apotheke b) Rabatte für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel nach §§ 130a SGB V Abs. 1 und Abs. 3a, Abs. 3b		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Angaben zu den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Packungsgröße geben den Stand zum 15.05.2014 wieder und wurden der großen deutschen Spezialitätentaxe (Lauer-Taxe) entnommen (<sup>5</sup>LauerFischer GmbH 2014). Für Anoro<sup>®</sup> wurden die Preise mit Veröffentlichung zum 15.07.2014 in der Lauer-Taxe an die IFA gemeldet.

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 1,80 EUR pro Packung sowie des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Unternehmers nach § 130a Absatz 1a Satz 1 SGB V in Höhe von 7% (6% bei generischen Substanzen) auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Umsatzsteuer und ggf. den Rabatt durch das

Preismoratorium nach § 130a Absatz 3a SGB V und ggf. den Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel nach § 130a Absatz 3b SGB V. Bei festbetragsgeregelten Produkten wurde der Festbetrag herangezogen.

### **Anoro®**

Für die Packung mit 30 Dosen ergeben sich die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte durch Abzug des Pflichtrabatts der Apotheke in Höhe von 1,80 EUR pro Packung sowie des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Herstellers in Höhe von 3,58 EUR pro Packung.

Für die Packung mit 90 Dosen ergeben sich die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte analog durch Abzug des Pflichtrabatts der Apotheke in Höhe von 1,80 EUR pro Packung sowie des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Herstellers in Höhe von 10,74 EUR pro Packung.

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten in der chronischen Dauertherapie der COPD wurde die Packung mit 90 Dosen herangezogen, da diese zu geringen Jahrestherapiekosten führt und wirtschaftlicher ist.

### **SPIRIVA® 18 mcg**

Für Spiriva® wurden nur die Packungen berücksichtigt, die die wirtschaftlichste Therapie im Rahmen der Dauermedikation bei COPD erfüllen. Dies ist die größte Packung mit 90 Kapseln im Nachfüllpack. Einmal jährlich muss der HandiHaler® laut Fachinformation getauscht werden (<sup>6</sup>Fachinformation Spiriva 2013), daher muss einmal pro Jahr die Packung inklusive des HandiHalers® und 30 Kapseln verschrieben werden. Die Kosten dieser Packung fallen für 30 Tage im Jahr an, die Kosten der Packung mit 90 Kapseln werden für die Therapie für die restlichen 335 Tage des Jahres unterstellt.

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 1,80 EUR pro Packung sowie des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Herstellers in Höhe von 14,16 EUR pro Packung (9,15 EUR Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel nach § 130a Absatz 1a SGB V sowie 5,01 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 1,80 EUR pro Packung sowie des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Herstellers in Höhe von 4,99 EUR pro Packung (3,22 EUR Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel nach § 130a Absatz 1a SGB V sowie 1,77 EUR Rabatt durch Preismoratorium nach § 130a Absatz 3a SGB V).

**Oxis<sup>®</sup> 12 mcg**

Für den Oxis<sup>®</sup> Turbohaler mit 60 Einzeldosen ergeben sich in der Packungsgröße N3 die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte durch Abzug des Pflichtrabatts der Apotheke in Höhe von 1,80 EUR pro Packung. Für die festbetragsgeregelten Produkte wurden gemäß § 130a Abs. 3b SGB V in Höhe von 10% Herstellerrabatt unterstellt. Dies stellt eine Unterschätzung der Kosten dar, da Preissenkungen mit dem Generikarabatt verrechnet werden können.

**Serevent<sup>®</sup> 25 mcg**

Für das Serevent<sup>®</sup> Dosieraerosol mit 120 Einzeldosen ergeben sich in der Packungsgröße N3 die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte durch Abzug des Pflichtrabatts der Apotheke in Höhe von 1,80 EUR pro Packung. Für den Serevent<sup>®</sup> Pulverinhalator mit 60 Einzeldosen ergeben sich die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte durch Abzug des Pflichtrabatts der Apotheke in Höhe von 1,80 EUR pro Packung. Für die festbetragsgeregelten Produkte wurden gemäß § 130a Abs. 3b SGB V in Höhe von 10% Herstellerrabatt unterstellt.

**Ultibro<sup>®</sup> 85/43 mcg**

Für die Ultibro<sup>®</sup> Packung mit 3x 30 Kapseln inkl. Inhalator ergeben sich die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte durch Abzug des Pflichtrabatts der Apotheke in Höhe von 1,80 EUR pro Packung sowie des Rabatts in Höhe von 12,73 EUR Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel nach § 130a Absatz 1 SGB V.

**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 3-23 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.*

Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Anoro®	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II – IV)	Keine		
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
SPIRIVA® 18 mcg (Tiotropium)	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II – IV)	Keine		
Formoterol (2x täglich)	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II – IV)	Keine relevanten <sup>a</sup>		
Salmeterol (2x täglich)	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II – IV)	Keine relevanten <sup>a</sup>		
<b>Vergleichbare Arzneimittel im Indikationsgebiet</b>				
Ultibro®	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II – IV)	Keine relevanten <sup>a</sup>		
<p><sup>a</sup>: Lt. G-BA-Beschluss zu Aclidinium (<sup>3</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013) und dem G-BA Beschluss zu Ultibro® vom 08.05.2014 (<sup>7</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014) ergeben sich hier keine notwendigen GKV-Leistungen.</p> <p>Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen: Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechende der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, für die Applikation des Arzneimittels (z.B. Infusionsbehältnisse, Infusionsbestecke), für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie z.B. Blutbildbestimmungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf einer ärztlichen Behandlung hinausgehen) anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht berücksichtigt.</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Aus der Fachinformation von Anoro<sup>®</sup> ergeben sich keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (<sup>8</sup>Fachinformation Anoro 2014).

Aus der Fachinformation von SPIRIVA<sup>®</sup> 18 mcg (Tiotropium) (<sup>6</sup>Fachinformation Spiriva 2013) sowie für Formoterol und Salmeterol (<sup>1</sup>Fachinformation Oxis 2011;<sup>2</sup>Fachinformation Serevent 2013) und unter Berücksichtigung des G-BA Beschlusses für Aclidinium ergeben sich keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (<sup>3</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013).

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-23 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

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

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-24 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Es fallen keine zusätzlichen Leistungen an.

*Geben Sie in Tabelle 3-25 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 3-23 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-24 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-17 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-18 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-25: 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
Zu bewertendes Arzneimittel				
Anoro <sup>®</sup>	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II – IV)	Keine		
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
SPIRIVA <sup>®</sup> 18 mcg (Tiotropium) HandiHaler <sup>®</sup>	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II – IV)	Keine		
Formoterol	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II – IV)	Keine		
Salmeterol	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II – IV)	Keine		
Vergleichbare Arzneimittel im Indikationsgebiet				
Ultibro <sup>®</sup>	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II – IV)	Keine		

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-26 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen

nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-17, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-18) aus. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-26: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
Zu bewertendes Arzneimittel			
Anoro <sup>®</sup>	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II – IV) <sup>b</sup>	780,56	2.018.928.094,66
Kosten der ZVT <sup>d</sup>			
SPIRIVA <sup>®</sup> (Tiotropium) HandiHaler <sup>®</sup>	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II-IV) <sup>b</sup>	659,18 <sup>c</sup>	1.704.975.002,62
Formoterol	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II-IV) <sup>b</sup>	318,09	822.742.647,80 <sup>c</sup>
Salmeterol	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II-IV) <sup>b</sup>	422,12	1.091.817.179,08
SPIRIVA <sup>®</sup> + Formoterol (freie Kombination)	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II-IV) <sup>b</sup>	977,27	2.527.717.650,43 <sup>c</sup>
SPIRIVA <sup>®</sup> + Salmeterol (freie Kombination)	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II-IV) <sup>b</sup>	1.081,30	2.796.792.181,70
Gewichteter Mittelwert nach Marktanteilen für die freie Kombination	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II-IV) <sup>b</sup>	1.015,54	2.626.698.324,89
Vergleichbare Arzneimittel im Indikationsgebiet			
Ultibro <sup>®</sup>	Erwachsene Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Stufe II-IV) <sup>b</sup>	917,81	2.373.931.010,04

a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-17, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-18 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 <b>2.586.509</b> 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 wird die einmal jährliche Verordnung einer Kombinationspackung mit 30 Einzeldosen und einem Inhalator bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie SPIRIVA® berücksichtigt. ( <sup>3</sup> Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013)
<sup>d</sup> unter der Voraussetzung, dass Kosten für ICS vernachlässigbar sind.

In der Tabelle 3-26 werden die Jahrestherapiekosten von Anoro® und der zweckmäßigen Vergleichstherapie dargestellt. Zusätzlich wurde ein gewichteter Mittelwert nach Marktanteilen für die freie Kombination LAMA/LABA aufgenommen. Dieser beinhaltet die Marktanteile für die freien Kombinationen von Tiotropium plus Formoterol sowie Tiotropium plus Salmeterol. Ein gewichteter Mittelwert für den Gesamtmarkt wurde hier daher nicht aufgenommen, da dies dem Ergänzungsverhältnis der Wirkstoffe zuwiderläuft, welches in der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA beschrieben wird. Die Substanzen innerhalb der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nicht immer austauschbar. Insbesondere schreibt der G-BA „Vom vorliegenden Anwendungsgebiet sind sowohl Patienten umfasst, bei denen langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol) und langwirksame Anticholinergika (Tiotropiumbromid) in einem Alternativverhältnis stehen, also beide Wirkstoffgruppen gleichermaßen zweckmäßig und geeignet sind, als auch Patienten, bei denen die Therapieoptionen der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie in einem Ergänzungsverhältnis stehen (als Einzel- oder Kombinationstherapie).“ (<sup>9</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014).

Weiter wurden die Kosten für Ultibro® aufgeführt, da im Dossier die Gleichwertigkeit von Anoro® mit Ultibro® über einen indirekten Vergleich belegt wird. Die Jahrestherapiekosten des zu bewertenden Arzneimittels liegen bereits zum Zeitpunkt des Markteintritts deutlich unter den Jahrestherapiekosten für die freie LAMA/LABA-Kombination oder Ultibro®.

### 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 nicht mehr gültigen NVL erfolgt die Behandlung der COPD in einem Stufenschema. 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 Jahren etwa 100.000 Patienten mit Anoro<sup>®</sup> behandelt werden.

Tabelle 3-27: Übersicht über erwartete Versorgungsanteile der GKV-versicherten COPD-Patienten mit GOLD-Schweregrad II bis IV

	2014	2015	2016
<b>Erwartete Versorgungsanteile</b>	13.000	52.000	101.000
<b>Erwartete Jahrestherapiekosten in € beim heutigen Preis</b>	10.147.293	39.808.611	78.836.662

Grundsätzlich kommen für eine Therapie unter Anoro<sup>®</sup> alle COPD-Patienten der Stufen II-IV in Frage. In freier Kombination werden derzeit LAMA/LABA-Arzneimittel Kombinationen (hier Tiotropium plus Formoterol oder Salmeterol) bei derzeit ca. 32% der Patienten eingesetzt. Unter Berücksichtigung der Verordnungen im Markt geht GSK von den in der Tabelle dargestellten Patientenzahlen aus. Die im G-BA-Beschluss zu Ultibro<sup>®</sup> (7Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014) genannten Prävalenzen liegen marginal unter den von GSK errechneten.

Das maximale Potential von Anoro<sup>®</sup> 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. 4% der Anoro<sup>®</sup> Patienten in den drei Studien brachen die Therapie vorzeitig wegen UE ab (vgl. Kapitel 4.3.1.3.1.12). 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.

Zu Patientenpräferenzen liegen bisher keine Daten vor, daher kann hier keine Angabe zur Patientenpräferenzen zum zu bewertenden Arzneimittel gemacht werden.

Im Regelfall findet die Verordnung von Anoro® im vertragsärztlichen Bereich statt. 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 gesetzlichen Krankenkassen verhandeln können.

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die in Abschnitt 3.2 hergeleitete Anzahl an GKV-versicherten Patienten in der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels nach Fachinformation unter zusätzlicher Berücksichtigung der 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. Unter Berücksichtigung der erwarteten Versorgungsanteile ergeben sich die in der Tabelle 3-26 unter 3.3.5 dargestellten erwarteten Jahrestherapiekosten.

### **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.*

Es wurden Informationen aus der großen deutschen Spezialitätentaxe (Lauertaxe), den Fachinformationen, G-BA Beschlüssen zu Aclidinium und Ultibro®, IMS-Daten und eigene Berechnungen herangezogen.

### **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).*

#### Referenzliste

1. Fachinformation Oxis. 2011. Astra Zeneca GmbH. (eingesehen am 6-5-2014)
2. Fachinformation Serevent. 2013. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG. (eingesehen am 6-5-2014)

3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 – Acridiniumbromid . Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) . 21-3-2013. (eingesehen am 15-5-2014)
4. Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien. Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) COPD (Langfassung). Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien . 2012. (eingesehen am 24-2-2012)
5. LauerFischer GmbH. Auszug LauerTaxe - Spiriva, Oxis, Servent, Ultibro. 15-5-2014. LauerFischer GmbH. (eingesehen am 21-5-2014)
6. Fachinformation Spiriva. 2013. Boehringer Ingelheim Internation GmbH. (eingesehen am 6-5-2014)
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 – Indacaterol/Glycopyrronium. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) . 8-5-2014. (eingesehen am 9-5-2014)
8. Fachinformation Anoro. 2014. GlaxoSmithKline. (eingesehen am 15-5-2014)
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Schreiben zur Beratungsanforderun vom 20.12.2013. 3-2-2014. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). (eingesehen am 5-2-2014)

### 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.*

Voraussetzung für eine fachgerechte Anwendung des Arzneimittels ist die Beachtung der zugelassenen Indikation, Gegenanzeigen, Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen, Informationen zu Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen und Informationen zur Überdosierung (<sup>1</sup>European Medicines Agency (EMA) 2014).

Es ergeben sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation keine besonderen Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen sowie des Weiteren medizinischen Personals oder die Infrastruktur.

Das Anwendungsgebiet von Anoro<sup>®</sup> lautet gemäß der Fachinformation Abschnitt 4.1 „ANORO ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei COPD-Patienten angezeigt“. Damit wird deutlich, dass Anoro<sup>®</sup> eine Dauertherapie darstellt.

Entsprechend wird die Notwendigkeit zur regelmäßigen Anwendung auch in der Gebrauchsinformation in Abschnitt 1 unter „Wofür ANORO angewendet wird“ dargestellt: „Bei regelmäßiger Anwendung kann es helfen, Ihre Atembeschwerden zu kontrollieren und die Auswirkungen der COPD auf Ihren Alltag zu verringern.“ und wird darüber hinaus noch in Abschnitt 3. „Wie ist ANORO anzuwenden?“ ausgeführt:

„ANORO ist regelmäßig anzuwenden

*Es ist sehr wichtig, dass Sie ANORO jeden Tag, entsprechend der Anweisung Ihres Arztes, anwenden. Dies trägt dazu bei, dass Sie tagsüber und nachts symptomfrei bleiben.“*

Anoro<sup>®</sup> soll jeden Tag angewendet werden:

Siehe Fachinformation unter Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung: „ANORO soll einmal täglich jeden Tag zur gleichen Tageszeit angewendet werden, um die Bronchodilatation aufrechtzuerhalten. Die Höchstdosis beträgt eine Inhalation mit ANORO 55/22 Mikrogramm einmal täglich.“ und Gebrauchsinformation unter Abschnitt 3. „Wie ist ANORO anzuwenden?“ „Die empfohlene Dosis beträgt eine Inhalation jeden Tag jeweils zur

*gleichen Tageszeit. Sie brauchen nur einmal täglich zu inhalieren, da die Wirkung dieses Arzneimittels 24 Stunden anhält.*

*Wenden Sie nicht mehr an, als Ihnen Ihr Arzt gesagt hat.“*

Des Weiteren ist in Abschnitt 3 unter „Wenn Sie die Anwendung von ANORO abbrechen“ ausgeführt: *„Wenden Sie dieses Arzneimittel so lange an, wie es Ihnen Ihr Arzt empfiehlt. Es ist nur wirksam, solange Sie es anwenden. Brechen Sie die Anwendung nicht ohne Anweisung Ihres Arztes ab, selbst wenn Sie sich besser fühlen, da sich Ihre Symptome verschlechtern könnten.“*

Darüber hinaus werden keine weiteren Angaben zur Behandlungsdauer gemacht.

Es müssen keine kurz- oder langfristigen Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden.

Außerdem müssen die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung nicht mit speziellen Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein. Es sind allerdings die Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen zu akuten Atemwegsbeschwerden zu beachten:

Entsprechend der Angaben in Fach- und Gebrauchsinformation darf Anoro<sup>®</sup> nicht zur Akutbehandlung angewendet werden: Siehe Fachinformation unter 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: *„Umeclidinium/Vilanterol ist nicht für die Behandlung akuter Episoden eines Bronchospasmus angezeigt.“* Und Gebrauchsinformation in verschiedenen Abschnitten: *„ANORO darf nicht angewendet werden, um einen plötzlichen Anfall von Atemnot oder pfeifenden Atemgeräuschen zu lindern.*

*Wenn Sie einen solchen Anfall bekommen, müssen Sie eine schnell wirksame Akutmedikation (wie z. B. Salbutamol) inhalieren.“*

Auch im Falle eines paradoxen Bronchospasmus ist sofort die schnell wirksame Akutmedikation zu inhalieren. Außerdem ist die Behandlung mit Anoro<sup>®</sup> sofort abzusetzen. Siehe Fachinformation unter 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:

#### „Paradoxe Bronchospasmus

*Wie andere Inhalationstherapien kann auch die Anwendung von Umeclidinium/Vilanterol einen unter Umständen lebensbedrohlichen paradoxen Bronchospasmus hervorrufen. Wenn ein paradoxer Bronchospasmus auftritt, soll die Behandlung mit Umeclidinium/Vilanterol sofort abgesetzt werden und, falls erforderlich, eine alternative Therapie eingeleitet werden.“* und Gebrauchsinformation Abschnitt 3. Wie ist ANORO anzuwenden? Und Abschnitt 4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?:

#### „Akute Atembeschwerden

*Wenn bei Ihnen direkt nach der Anwendung des ANORO Inhalators ein Engegefühl in der Brust, Husten, pfeifende Atemgeräusche oder Atemnot auftreten:*

*Brechen Sie die Anwendung dieses Arzneimittels ab und begeben Sie sich sofort in ärztliche Betreuung, da Sie sich in einem ernsthaften Zustand befinden können, der als paradoxer Bronchospasmus bezeichnet wird.“*

Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient supportiv behandelt und geeignet überwacht werden.

Eine Überdosierung von Umeclidinium/Vilanterol wird voraussichtlich Anzeichen und Symptome aufgrund der Wirkungen der Einzelbestandteile hervorrufen. Dazu gehören die bekannten Nebenwirkungen von inhalativen muscarinergen Antagonisten oder Nebenwirkungen, wie sie bei einer Überdosierung anderer beta-2-adrenerger Agonisten beobachtet werden.

Gemäß den Angaben in der Fachinformation sind folgende Interaktionen mit anderen Arzneimitteln zu beachten:

#### **„4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

##### Betablocker

*Arzneimittel, die Betablocker enthalten, können die Wirkung von beta-2-adrenergen Agonisten wie Vilanterol abschwächen oder aufheben. Die gleichzeitige Anwendung nichtselektiver oder selektiver Betablocker sollte vermieden werden, sofern keine zwingenden Gründe für ihre Anwendung vorliegen.*

##### Metabolische und Transporter-vermittelte Wechselwirkungen

*Vilanterol ist ein Substrat des Cytochrom-P450-Isoenzym 3A4 (CYP3A4). Die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Clarithromycin, Itraconazol, Ritonavir, Telithromycin) kann die Metabolisierung von Vilanterol hemmen und die systemische Exposition gegenüber Vilanterol erhöhen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Ketoconazol (400 mg) bei gesunden Probanden erhöhten sich die Mittelwerte der  $AUC_{(0-t)}$  und  $C_{max}$  von Vilanterol um 65 % bzw. 22 %. Die Zunahme der Exposition gegenüber Vilanterol war nicht mit einer Zunahme der durch den beta-2-adrenergen Agonisten bedingten systemischen Wirkungen auf Herzfrequenz, Blutkaliumspiegel oder QT-Intervall (nach der Fridericia-Formel korrigiert) verbunden. Vorsicht ist bei gleichzeitiger Anwendung von Umeclidinium/Vilanterol mit Ketoconazol und anderen starken CYP3A4-Inhibitoren geboten, da die Möglichkeit einer verstärkten systemischen Exposition gegenüber Vilanterol besteht, die das Risiko für Nebenwirkungen erhöhen könnte. Verapamil, ein moderater CYP3A4-Inhibitor, hatte keine signifikante Wirkung auf die Pharmakokinetik von Vilanterol.*

*Umeclidinium ist ein Substrat des Cytochrom-P450-Isoenzym 2D6 (CYP2D6). Die Steady-State-Pharmakokinetik von Umeclidinium wurde bei gesunden Probanden untersucht, denen CYP2D6 fehlt (schlechte Metabolisierer). Bei einer um das 4-fache höheren Dosis wurde keine Auswirkung auf die AUC oder  $C_{max}$  von Umeclidinium beobachtet. Bei einer um das 8-fache höheren Dosis wurde eine Zunahme der AUC von Umeclidinium auf das ca. 1,3-fache*

festgestellt, während keine Auswirkung auf die  $C_{max}$  von Umeclidinium erkennbar war. Aufgrund der Größenordnung dieser Veränderungen ist keine klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkung zu erwarten, wenn Umeclidinium/Vilanterol gleichzeitig mit CYP2D6-Inhibitoren oder bei Patienten mit genetischem Defekt der CYP2D6-Aktivität (schlechte Metabolisierer) angewendet wird.

Sowohl Umeclidinium als auch Vilanterol sind Substrate des P-Glykoprotein-Transporters (P-gp). Der Effekt des moderaten P-gp-Inhibitors Verapamil (240 mg einmal täglich) auf die Steady-State-Pharmakokinetik von Umeclidinium und Vilanterol wurde bei gesunden Probanden untersucht. Es wurde keine Auswirkung von Verapamil auf die  $C_{max}$  von Umeclidinium oder Vilanterol festgestellt. Es wurde ein Anstieg der AUC von Umeclidinium auf das ca. 1,4-fache beobachtet, ohne dass sich eine Auswirkung auf die AUC von Vilanterol zeigte. Aufgrund der Größenordnung dieser Veränderungen ist keine klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkung zu erwarten, wenn Umeclidinium/Vilanterol gleichzeitig mit P-gp-Inhibitoren angewendet wird.

#### Andere Antimuscarinergika und Sympathomimetika

Die gleichzeitige Anwendung von Umeclidinium/Vilanterol mit anderen langwirksamen muscarinergen Antagonisten, langwirksamen beta-2-adrenergen Agonisten oder Arzneimitteln, die einen dieser Wirkstoffe enthalten, ist nicht untersucht worden und wird nicht empfohlen, da dies die bekannten Nebenwirkungen inhalativer muscarinergischer Antagonisten oder beta-2-adrenerger Agonisten verstärken kann (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.9).

#### Hypokaliämie

Bei gleichzeitiger kaliumsenkender Behandlung mit Methylxanthin-Derivaten, Steroiden oder nicht kaliumsparenden Diuretika kann sich eine durch beta-2-adrenerge Agonisten möglicherweise hervorgerufene Hypokaliämie verstärken; deshalb ist bei der Anwendung Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

#### Andere Arzneimittel zur Behandlung von COPD

Auch wenn keine formalen Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen in vivo durchgeführt wurden, wurde inhalatives Umeclidinium/Vilanterol gleichzeitig mit anderen COPD-Arzneimitteln angewendet, darunter kurzwirksame sympathomimetische Bronchodilatoren und inhalative Kortikosteroide, ohne dass klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkungen erkennbar waren.“

Entsprechende Informationen finden sich auch in der Gebrauchsinformation im Abschnitt 2. „Was sollten Sie vor der Anwendung von ANORO beachten?“:

**„Anwendung von ANORO zusammen mit anderen Arzneimitteln**

*Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.*

*Einige Arzneimittel können die Wirkung von diesem Arzneimittel beeinflussen oder die Wahrscheinlichkeit, dass bei Ihnen Nebenwirkungen auftreten, erhöhen. Dazu gehören:*

- *Arzneimittel, die als Betablocker bezeichnet werden (wie z. B. Propranolol), zur Behandlung von **Bluthochdruck** oder anderen **Herzerkrankungen***
- *Ketoconazol oder Itraconazol, zur Behandlung von **Pilzinfektionen***
- *Clarithromycin oder Telithromycin, zur Behandlung von **bakteriellen Infektionen***
- *Ritonavir, zur Behandlung einer **HIV-Infektion***
- *Arzneimittel, die den Kaliumspiegel in Ihrem Blut senken, wie z. B. manche Diuretika (Entwässerungstabletten)*
- *andere langwirksame Arzneimittel, die ähnlich wie dieses Arzneimittel zur Behandlung von Atembeschwerden angewendet werden, z. B. Tiotropium, Indacaterol. Wenden Sie ANORO nicht an, wenn Sie diese Arzneimittel bereits anwenden.*

***Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie eines dieser Arzneimittel anwenden.“***

Es sind keine Interaktionen mit Lebensmitteln zu beachten.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### **3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Im Anhang II B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH der Produktinformation des zu bewertenden Arzneimittels ist beschrieben, dass Anoro<sup>®</sup> der Verschreibungspflicht unterliegt (<sup>1</sup>European Medicines Agency (EMA) 2014).

Im Anhang II C.SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN der Produktinformation des zu bewertenden

Arzneimittels ist der Rhythmus zur Vorlage der regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichte für Anoro® beschrieben (<sup>1</sup>European Medicines Agency (EMA) 2014).

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### **3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels**

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren ein für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Für Anoro® gibt es keinen Anhang IV des EPAR.

Im Anhang II D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS der Produktinformation des zu bewertenden Arzneimittels werden Standard-Angaben zur Einreichung des Risikomanagement-Plans (RMP) und PSURs gemacht. Darüber hinaus findet sich lediglich die Verpflichtung zur Durchführung an einer Post-Authorisation Safety Study (PASS) im Anhang II D:

#### **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahme ab:

<b>Beschreibung</b>	<b>Fällig am</b>
Einreichung des finalen Studienberichts über eine Beobachtungsstudie (Kohorte) zur Untersuchung der Unbedenklichkeit nach der Genehmigung (PASS), um die Inzidenz und Sicherheit in Bezug auf ausgewählte kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse unter der Anwendung von Anoro im Vergleich zu Tiotropium bei COPD-Patienten gemäß eines mit dem PRAC abgestimmten Protokolls zu quantifizieren (Studie 201038).	Bis zum 3. Quartal 2024

Es sind keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung im Anhang II D. vorgesehen (<sup>1</sup>European Medicines Agency (EMA) 2014).

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

#### **3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan**

*Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Für das zu bewertende Arzneimittel sind keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung vorgesehen. Die Routinemaßnahmen zur Risikominimierung werden als ausreichend erachtet, um wichtige potentielle Risiken und Risiken durch fehlende Informationen adäquat zu adressieren. Es konnten zum derzeitigen Zeitpunkt keine wichtigen Risiken identifiziert werden (Definitionen gemäß „Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module V – Risk management systems“ (European Medicines Agency (EMA) 2014).

Der EU-Risiko Management Plan enthält folgende im EPAR veröffentlichte und in der Tabelle 3-28 dargestellte Maßnahmen:

Tabelle 3-28: Zusammenfassung der Risikominimierungsmaßnahmen (<sup>3</sup>European Medicines Agency (EMA) 2013)

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung</b>	<b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</b>
Wichtige potentielle Risiken		
Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse	<p>Arzneimittel unterliegt der ärztlichen Verschreibung.</p> <p>Für die Fachinformation vorgesehener Text:</p> <p>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p><u>„Kardiovaskuläre Wirkungen</u></p> <p>Kardiovaskuläre Wirkungen wie Herzrhythmusstörungen (z. B. Vorhofflimmern und Tachykardie) können bei Anwendung von Muscarinrezeptor-Antagonisten und Sympathomimetika, einschließlich Umeclidinium/Vilanterol, auftreten. Patienten mit klinisch bedeutsamer unkontrollierter kardiovaskulärer Erkrankung wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen. Deshalb sollte Umeclidinium/Vilanterol bei Patienten mit schwerer kardiovaskulärer Erkrankung mit Vorsicht angewendet werden.“</p> <p>Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p>Vorhofflimmern, supraventrikuläre Tachykardie, idioventrikulärer Rhythmus, Tachykardie und supraventrikuläre Extrasystolen werden in der Tabelle als bekannte Nebenwirkungen aufgeführt.</p> <p>Entsprechende laienverständliche Aussagen sind ebenso in der</p>	Nicht zutreffend.

	Gebrauchsinformation zu finden.	
Intubationen und Todesfälle im Zusammenhang mit Asthma	<p>Arzneimittel unterliegt der ärztlichen Verschreibung.</p> <p>Für die Fachinformation vorgesehener Text:</p> <p>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p><u>„Asthma</u></p> <p>Umeclidinium/Vilanterol sollte bei Patienten mit Asthma nicht angewendet werden, da es bei dieser Patientenpopulation nicht untersucht wurde.“</p>	Nicht zutreffend.
Paradoxe Bronchospasmus (welche potentiell lebensbedrohlich sein könnte)	<p>Arzneimittel unterliegt der ärztlichen Verschreibung.</p> <p>Für die Fachinformation vorgesehener Text:</p> <p>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p><u>„Paradoxe Bronchospasmus</u></p> <p>Wie andere Inhalationstherapien kann auch die Anwendung von Umeclidinium/Vilanterol einen unter Umständen lebensbedrohlichen paradoxen Bronchospasmus hervorrufen. Wenn ein paradoxer Bronchospasmus auftritt, soll die Behandlung mit Umeclidinium/Vilanterol sofort abgesetzt werden und, falls erforderlich, eine alternative Therapie eingeleitet werden.“</p> <p>Entsprechende laienverständliche Aussagen sind ebenso in der</p>	Nicht zutreffend.

	Gebrauchsinformation zu finden.	
Engwinkelglaukom	<p>Arzneimittel unterliegt der ärztlichen Verschreibung.</p> <p>Für die Fachinformation vorgesehener Text:</p> <p>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p><u>„Antimuscarinerge Aktivität</u></p> <p>Aufgrund seiner antimuscarinergen Aktivität sollte Umeclidinium/Vilanterol bei Patienten mit Harnverhalt oder Engwinkelglaukom mit Vorsicht angewendet werden.“</p> <p>Entsprechende laienverständliche Aussagen sind ebenso in der Gebrauchsinformation zu finden.</p>	Nicht zutreffend.
Blasenauslassobstruktion und Harnverhalt	<p>Arzneimittel unterliegt der ärztlichen Verschreibung.</p> <p>Für die Fachinformation vorgesehener Text:</p> <p>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p><u>„Antimuscarinerge Aktivität</u></p> <p>Aufgrund seiner antimuscarinergen Aktivität sollte Umeclidinium/Vilanterol bei Patienten mit Harnverhalt oder Engwinkelglaukom mit Vorsicht angewendet werden.“</p> <p>Entsprechende laienverständliche Aussagen sind ebenso in der Gebrauchsinformation zu finden.</p>	Nicht zutreffend.

Wichtige fehlende Information		
Sicherheit während der Schwangerschaft und Stillzeit	<p>Arzneimittel unterliegt der ärztlichen Verschreibung.</p> <p>Für die Fachinformation vorgesehener Text:</p> <p>Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit</p> <p><u>„Schwangerschaft</u></p> <p>Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Umeclidinium/Vilanterol bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben nach Verabreichung von Vilanterol eine Reproduktionstoxizität bei Expositionen, die nicht klinisch relevant sind, gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).</p> <p>Umeclidinium/Vilanterol darf während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen für die Mutter das potentielle Risiko für das ungeborene Kind rechtfertigt.</p> <p><u>Stillzeit</u></p> <p>Es ist nicht bekannt, ob Umeclidinium oder Vilanterol in die Muttermilch übergeht. Jedoch sind andere beta-2-adrenerge Agonisten in der Muttermilch nachweisbar. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Umeclidinium/Vilanterol zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.“</p> <p>Entsprechende laienverständliche Aussagen sind ebenso in der Gebrauchsinformation zu finden.</p>	Nicht zutreffend.

Off-label Anwendung bei Asthma	<p>Arzneimittel unterliegt der ärztlichen Verschreibung.</p> <p>Für die Fachinformation vorgesehener Text:</p> <p>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p><u>„Asthma</u></p> <p>Umeclidinium/Vilanterol sollte bei Patienten mit Asthma nicht angewendet werden, da es bei dieser Patientenpopulation nicht untersucht wurde.“</p>	Nicht zutreffend.
Sicherheit bei der Langzeitanwendung	<p>Arzneimittel unterliegt der ärztlichen Verschreibung.</p>	Nicht zutreffend.
Sicherheit bei schwerer Einschränkung der Leberfunktion	<p>Arzneimittel unterliegt der ärztlichen Verschreibung.</p> <p>Für die Fachinformation vorgesehener Text:</p> <p>Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung</p> <p><u>„Einschränkung der Leberfunktion</u></p> <p>Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Anwendung von ANORO wurde bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion nicht untersucht und ist hier daher mit Vorsicht anzuwenden.</p> <p><u>Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften</u></p> <p>Merkmale bei spezifischen Gruppen aus</p>	Nicht zutreffend.

	<p>gesunden Probanden oder Patienten</p> <p><u>Einschränkung der Leberfunktion</u></p> <p>Bei Patienten mit mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B) fand sich nach Verabreichung von Umeclidinium/Vilanterol mit einer Umeclidinium-Dosis, die dem Doppelten der empfohlenen Dosis entspricht, sowie der empfohlenen Vilanterol-Dosis kein Hinweis auf eine höhere systemische Exposition gegenüber Umeclidinium oder Vilanterol (<math>C_{max}</math> und AUC). Auch ergab sich kein Hinweis auf eine unterschiedliche Proteinbindung zwischen Patienten mit mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion und gesunden Probanden. Umeclidinium/Vilanterol wurde bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion nicht untersucht.“</p> <p>Entsprechende laienverständliche Aussagen sind ebenso in der Gebrauchsinformation zu finden.</p>	
--	---	--

*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 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Gegenwärtig sind keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die über die in der Fach- und Gebrauchsinformation von Anoro<sup>®</sup> benannten hinausgehen, bekannt (<sup>1</sup>European Medicines Agency (EMA) 2014).

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### **3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Es wurden die Fach- und Gebrauchsinformation, sowie Anhang I, Anhang IIB-C und Anhang IIIB der Produktinformationstexte von Anoro<sup>®</sup> für die Informationsbeschaffung herangezogen (<sup>4</sup>Fachinformation Anoro 2014;<sup>5</sup>Gebrauchsinformation Anoro<sup>®</sup> 2014;<sup>1</sup>European Medicines Agency (EMA) 2014). Darüber hinaus wurde der finale EU-RMP (Versionsnummer: 4.0) bei der Informationsbeschaffung verwendet (<sup>3</sup>European Medicines Agency (EMA) 2013).

### **3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

#### Referenzliste

1. European Medicines Agency (EMA). CHMP EPAR: Anhang 1 - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2014. European Medicines Agency (EMA). (eingesehen am 14-3-2014)
2. European Medicines Agency (EMA). Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). European Medicines Agency (EMA) . 15-4-2014. (eingesehen am 25-4-2014)
3. European Medicines Agency (EMA). European Union Risk Management Plan (EU-RMP) (Module 1.8.2). 14-12-2013. European Medicines Agency (EMA). (eingesehen am 10-4-2014)
4. Fachinformation Anoro. 2014. GlaxoSmithKline. (eingesehen am 15-5-2014)
5. Gebrauchsinformation Anoro<sup>®</sup>. 2014. GlaxoSmithKline. (eingesehen am 9-5-2014)