

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

*Aclidiniumbromid*  
(*Eklira<sup>®</sup> Genuair<sup>®</sup> / Bretaris<sup>®</sup> Genuair<sup>®</sup>*)  
AstraZeneca GmbH

**Modul 3 A**

*Bronchodilatatorische Dauertherapie zur Befreiung von  
Symptomen bei Erwachsenen mit COPD*

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

# Inhaltsverzeichnis

|   | Seite    |
|---|----------|
| <b>Inhaltsverzeichnis</b> .....   | <b>2</b> |
| <b>Tabellenverzeichnis</b> .....  | <b>3</b> |
| <b>Abbildungsverzeichnis</b> .....  | <b>5</b> |
| <b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....  | <b>6</b> |
| <b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....   | <b>9</b> |
| 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....   | 10       |
| 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....  | 11       |
| 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....  | 11       |
| 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....   | 13       |
| 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....  | 14       |
| 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....                                      | 15       |
| 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....                               | 15       |
| 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....  | 23       |
| 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....   | 28       |
| 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....   | 38       |
| 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem<br>Zusatznutzen.....                      | 39       |
| 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....   | 40       |
| 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....  | 41       |
| 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....  | 45       |
| 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....   | 45       |
| 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die<br>zweckmäßige Vergleichstherapie..... | 49       |
| 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen<br>Vergleichstherapie.....      | 53       |
| 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....   | 59       |
| 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....  | 61       |
| 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....   | 63       |
| 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....   | 64       |
| 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....  | 66       |
| 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....  | 67       |
| 3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....   | 67       |
| 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....   | 88       |
| 3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz<br>des Arzneimittels.....       | 88       |
| 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....   | 88       |
| 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....  | 90       |
| 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....   | 90       |
| 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....  | 92       |

**Tabellenverzeichnis**

|  | <b>Seite</b> |
|--|--------------|
| Tabelle 3-1: Schweregradeinteilung der Obstruktion bei der stabilen COPD .....   | 16           |
| Tabelle 3-2: Risikofaktoren für die Entwicklung einer COPD .....   | 17           |
| Tabelle 3-3: Therapieziele der Behandlung der stabilen COPD .....  | 24           |
| Tabelle 3-4: Therapieziele des DMP COPD .....  | 24           |
| Tabelle 3-5: Beschreibung der Anwendungsgebiete langwirksamer Bronchodilatoren<br>und des zu bewertenden Arzneimittels Acclidinium .....   | 25           |
| Tabelle 3-6: Bedarfsdeckung der Therapieziele bei der Behandlung der stabilen COPD<br>mit Acclidinium .....  | 27           |
| Tabelle 3-7: Prävalenz nach COPD-Stufen I – IV bei Probanden im Alter $\geq 40$ Jahre .....  | 28           |
| Tabelle 3-8: Anzahl der COPD-Patienten $\geq 40$ Jahren in Deutschland, Stufen I – IV .....  | 30           |
| Tabelle 3-9: Geschätzte Zunahme der Anzahl der COPD-Patienten in Deutschland bei<br>Patienten im Alter $\geq 40$ Jahre seit 2005, Stufen I – IV .....  | 31           |
| Tabelle 3-10: Anzahl der COPD-Patienten in Deutschland bei Personen im Alter von 18 –<br>40 Jahren, Stufen I – IV .....  | 32           |
| Tabelle 3-11: Zusammenfassende Darstellung der Herleitung zur geschätzten Anzahl der<br>COPD-Patienten der Stufe II und III in Deutschland.....  | 34           |
| Tabelle 3-12: Geschätzte Anzahl der COPD-Patienten Stufe II und III in Deutschland .....   | 34           |
| Tabelle 3-13: Geschätzte Anzahl der COPD-Patienten in Deutschland, aufgeteilt in die<br>Stufen II und III.....   | 35           |
| Tabelle 3-14: Zusammenfassende Darstellung zur geschätzten Anzahl der COPD-<br>Patienten in der Zielpopulation in Deutschland nach COPD-Schweregradeinteilung und<br>jährlicher Anzahl an Exazerbationen ..... | 36           |
| Tabelle 3-15: Geschätzte Entwicklung der GKV-versicherten COPD-Patienten in der<br>Zielpopulation in den Jahren 2015 bis 2020 .....  | 38           |
| Tabelle 3-16: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....   | 38           |
| Tabelle 3-17: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen<br>besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....                                | 39           |
| Tabelle 3-18: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und<br>zweckmäßige Vergleichstherapie) .....   | 46           |
| Tabelle 3-19: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und<br>zweckmäßige Vergleichstherapie) .....   | 48           |
| Tabelle 3-20: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und<br>zweckmäßige Vergleichstherapie) .....   | 49           |
| Tabelle 3-21: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen<br>Vergleichstherapie.....  | 53           |

|  |    |
|--|----|
| Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....                                     | 59 |
| Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....  | 60 |
| Tabelle 3-24: 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)..... | 60 |
| Tabelle 3-25: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....  | 61 |
| Tabelle 3-26: Aktivitäten zur Risikominimierung .....  | 89 |

## Abbildungsverzeichnis

|  | <b>Seite</b> |
|--|--------------|
| Abbildung 3-1: Systematik der GOLD-Patientenkategorien A – D ..... | 20           |

**Abkürzungsverzeichnis**

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>  |
|------------------|---|
| Abb.             | Abbildung   |
| Abs.             | Absatz  |
| ACLIFORM         | ACLIdinium/FORMoterol fumarate combination for investigative use in the treatment of moderate to severe COPD Study (M/40464/30) |
| AG               | Aktiengesellschaft  |
| AM-NutzenV       | Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V |
| ATC-Code         | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code  |
| ATS              | American Thoracic Society   |
| AUGMENT          | Aclidinium/formoterol fUmurate combination for investiGative use in the TreatMENT of Moderate to Severe COPD Study (LAC-MD-31)  |
| AVP              | Apothekenverkaufspreis  |
| AVWG             | Arzneimittelversorgungs-Wirtschaftlichkeitsgesetz   |
| ÄZQ              | Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin  |
| BOLD             | Burden of Obstructive Lung Disease  |
| BPH              | Benigne Prostatahyperplasie   |
| bspw.            | beispielsweise  |
| bzw.             | beziehungsweise   |
| ca.              | circa   |
| CAT              | COPD Assessment Test  |
| COPD             | Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (Chronic Obstructive Pulmonary Disease)  |
| CYP              | Cytochrom P   |
| d. h.            | das heißt   |
| DALY             | Disability-Adjusted Life Years  |
| DDD              | Defined Daily Dose  |
| DIMDI            | Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information   |
| DMP              | Disease Management Programm   |
| DUS              | Drug Utilisation Study  |
| EBM              | Einheitlicher Bewertungsmaßstab   |
| EMA              | European Medicines Agency   |

|                  |   |
|------------------|---|
| EPAR             | European Public Assessment Report                                     |
| ERS              | European Respiratory Society  |
| <i>et al.</i>    | et alii (und andere)  |
| EU               | Europäische Union   |
| EuroStat         | Statistical Office of the European Union                              |
| FEV <sub>1</sub> | Forcierte Einsekundenkapazität (Forced Expiratory Volume in 1 second) |
| FVC              | Forcierte expiratorische Vitalkapazität (Forced Vital Capacity)       |
| G-BA             | Gemeinsamer Bundesausschuss   |
| gem.             | gemäß   |
| ggf.             | gegebenenfalls  |
| GKV              | Gesetzliche Krankenversicherung                                       |
| GmbH             | Gesellschaft mit begrenzter Haftung                                   |
| GOLD             | Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease                |
| HLT              | High Level Term   |
| ICS              | inhalative Corticosteroide  |
| inkl.            | inklusive   |
| IQWiG            | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen      |
| IU               | International Unit  |
| LABA             | Langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum (Long-Acting Beta-2-Agonist)   |
| LAMA             | Langwirksames Anticholinergikum (Long-Acting Muscarinic Antagonist)   |
| mDDD             | Millionen Daily Defined Doses   |
| mMRC             | modified (British) Medical Research Council                           |
| n                | Anzahl Patienten in einer Stichprobe/Untersuchung                     |
| N                | Normpackung (N2 = mittlere Packung; N3 = große Packung)               |
| NVL              | Nationale Versorgungsleitlinie  |
| NYHA             | New York Heart Association  |
| PASS             | Post-Authorization Safety Study (Studie zur Arzneimittelsicherheit)   |
| pg               | Picogramm   |
| P-GP             | Permeability-Glykoprotein   |
| pU               | pharmazeutisches Unternehmen oder pharmazeutischer Unternehmer        |
| PZN              | Pharmazentralnummer   |

|               |  |
|---------------|--|
| Q             | Quartal                                |
| S.            | Satz                                   |
| SGB           | Sozialgesetzbuch                       |
| SGRQ          | St. George´s Respiratory Questionnaire |
| Std.          | Stunden                                |
| VC            | Vitalkapazität (Vital Capacity)        |
| vgl.          | vergleiche                             |
| vs.           | versus                                 |
| WHO           | World Health Organization              |
| z. B.         | zum Beispiel                           |
| zVT           | zweckmäßige Vergleichstherapie         |
| $\alpha$      | Alpha                                  |
| $\mu\text{g}$ | Mikrogramm                             |

Aclidiniumbromid wird in Deutschland unter dem Markennamen „Eklira<sup>®</sup> Genuair<sup>®</sup> 322  $\mu\text{g}$  Pulver zur Inhalation“ durch den pharmazeutischen Unternehmer AstraZeneca GmbH vertrieben. Zusätzlich ist Aclidiniumbromid unter dem Markennamen „Bretaris<sup>®</sup> Genuair<sup>®</sup> 322  $\mu\text{g}$  Pulver zur Inhalation“ vom Mitvertreiber Berlin-Chemie AG erhältlich. Zur besseren Lesbarkeit wird im nachfolgenden Text nur noch Eklira<sup>®</sup> beschrieben und die Fachinformation des Präparates zitiert.

Innerhalb des Dossiers wird zur Vereinfachung die Bezeichnung Aclidinium für den Wirkstoff Aclidiniumbromid verwendet, da dies die Darstellung und Lesbarkeit erleichtert. Analog wird für andere Wirkstoffe verfahren.



### 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.*

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) AstraZeneca wählt Formoterol aus der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT) „*langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol, Salmeterol) oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropiumbromid) oder der Kombination beider Wirkstoffklassen*“ [1] für die dargestellte Patientenpopulation der COPD-Stufe II und der COPD-Stufe III mit weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr aus. Für die Patienten mit 2 Exazerbationen und mehr pro Jahr liegt aus Sicht von AstraZeneca dagegen keine hinreichende neue Evidenz vor, um eine Änderung der bisherigen Beschlusslage („Zusatznutzen nicht belegt“) bewirken zu können; ein entsprechender Vergleich wird für diese Patienten deshalb auch nicht präsentiert.

### 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).*

Für den Wirkstoff Aclidinium hat AstraZeneca am 19.06.2015 einen Antrag auf erneute Nutzenbewertung wegen Vorliegens neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse gemäß § 35a Abs. 5 SGB V gestellt [2].

AstraZeneca hatte bereits für das Nutzenbewertungsverfahren für die Fixkombination aus Aclidinium und Formoterol am 29.01.2014 ein Beratungsgespräch in Anspruch genommen (Vorgangsnummer 2013-B-114 [3]). Diese mittlerweile zugelassene Kombination besitzt ein identisches Anwendungsgebiet wie Aclidinium. Am 8. April 2014 hat der G-BA in seinem Schreiben zur Änderung der zVT zum Beratungsgespräch gem. § 8 AM-NutzenV die zVT nochmal angepasst; im Ergebnis wurde folgende zVT bestimmt [4]:

- 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 Corticosteroide.

Auf Basis dieser Kategorisierung in Verbindung mit der Patientenpopulation aus den beiden vorliegenden Studien AUGMENT und ACLIFORM [5; 6] ist die Zielpopulation im Dossier

definiert als: Patienten der COPD-Stufe II ( $50 \% \leq FEV_1 < 80 \%$  Soll) und Patienten der COPD-Stufe III ( $30 \% \leq FEV_1 < 50 \%$  Soll) mit weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr.

Die drei als zVT für die Zielpopulation zur Auswahl stehenden Wirkstoffe (Formoterol, Salmeterol und Tiotropium) sowie die Kombination der beiden Wirkstoffklassen langwirksame Beta-2-Sympathomimetika und langwirksame Anticholinergika sind jeweils als gleichwertig geeignete Vergleichstherapien im Sinne des Stufenschemas der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) COPD ab Stufe II zu verstehen [7]. Im Beratungsgespräch für die Fixkombination aus Acclidinium und Formoterol mit der Vorgansnummer 2013-B-114 beim G-BA wurde weiterhin ausgeführt, dass für die zVT eine „Wahlmöglichkeit zwischen den Vorgenannten“ bestehe [3].

In seinem Bescheid über den diesem Dossier zu Grunde liegenden Antrag auf erneute Nutzenbewertung mit der Antragsnummer 2015-A14-001 hat der G-BA die zVT genauso, d. h. wie folgt festgelegt [1]:

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

Zum direkten Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Acclidinium und einer Monotherapie mit Formoterol liegen AstraZeneca neue randomisierte Studien vor [5; 6]. AstraZeneca wählt aus diesem Grund für das vorliegende Verfahren Formoterol als die zweckmäßige Vergleichstherapie für Acclidinium.

Die Hintergründe für die Definition der Zielpopulation finden sich in Abschnitt 3.2.

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Trifft nicht zu.

### **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 wurde dem Bescheid des G-BA über den Antrag auf erneute Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 5 SGB V für den Wirkstoff Aclidinium vom 16. Juli 2015 [1], der Niederschrift zu dem Beratungsgespräch mit dem G-BA im Rahmen des vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahrens von der Fixkombination Aclidinium und Formoterol [3] sowie dem ergänzenden Schreiben zur Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Beratungsgespräch gem. § 8 AM-NutzenV [4] entnommen.

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss 2015. Bescheid des Gemeinsamen Bundesausschusses über den Antrag auf erneute Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 5 SGB V (ANR: 2015-A14-001).
2. AstraZeneca GmbH 2015. Antrag auf erneute Nutzenbewertung wegen Vorliegens neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse gemäß 5. Kapitel § 14 VerfO G-BA und § 35a Abs. 5 SGB V für das Arzneimittel Eklira® (Vorgangsnummer 2012-10-01-D-038).
3. Gemeinsamer Bundesausschuss 2014. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2013-B-114 - Aclidiniumbromid und Formoterol zur bronchialerweiternden Erhaltungstherapie und Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit COPD. Berlin: 07.03.2014.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss 2014. Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2013-B-114 - Aclidiniumbromid und Formoterol zur bronchialerweiternden Erhaltungstherapie und Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit COPD. Berlin: 08.04.2014.
5. D'Urzo, A. D., Rennard, S. I., Kerwin, E. M., Mergel, V., Leselbaum, A. R. & Caracta, C. F. 2014. Efficacy and safety of fixed-dose combinations of acclidinium bromide/formoterol fumarate: the 24-week, randomized, placebo-controlled AUGMENT COPD study. *Respir Res*, 15, 123.
6. Singh, D., Jones, P. W., Bateman, E. D., Korn, S., Serra, C., Molins, E., Caracta, C., Gil, E. G. & Leselbaum, A. 2014. Efficacy and safety of acclidinium bromide/formoterol fumarate fixed-dose combinations compared with individual components and placebo in patients with COPD (ACLIFORM-COPD): a multicentre, randomised study. *BMC Pulm Med*, 14, 178.
7. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ). 2012. *Nationale VersorgungsLeitlinie COPD*. [Online]. Available: <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/copd/copd-vers1.9-lang.pdf> [Zugriff am 21.07.2015].

## 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.*

#### **Beschreibung der Erkrankung**

Bei der COPD (*Chronic Obstructive Pulmonary Disease*; chronisch-obstruktive Lungenerkrankung) handelt es sich um eine chronische Lungenkrankheit mit progredienter, auch nach Gabe von Bronchodilatoren und/oder Corticosteroiden nicht vollständig reversibler Atemwegsobstruktion. In der Regel manifestiert sich die Erkrankung auf dem Boden einer chronischen Bronchitis und/oder eines Lungenemphysems. Die Hauptsymptome der COPD sind Husten, Auswurf und Atemnot, welche anfangs nur unter Belastung auftreten, sich im weiteren Verlauf der Erkrankung aber auch im Ruhezustand manifestieren und zu einer sukzessiven Reduktion der pulmonalen Funktion führen [1]. Zusätzlich auftretende Infektionen, die zur akuten Verschlechterung der Lungenfunktion führen, sogenannte Exazerbationen, können bei COPD-Patienten lebensbedrohlich sein. Bei einem fortgeschrittenen Stadium der Krankheit kann es zudem zu Veränderungen an anderen Organen, wie beispielsweise dem Herzen, kommen [2].

Die chronische Bronchitis ist klinisch definiert als Husten und Auswurf über wenigstens drei Monate in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Jahren. Erst beim Auftreten einer nicht vollständig reversiblen Atemwegsobstruktion spricht man von einer COPD [2-4]. Viele vorangegangene Definitionen der COPD haben die Begriffe des Lungenemphysems bzw. der chronischen Bronchitis eingeschlossen, welche in der COPD-Definition der aktuellen GOLD-Leitlinie jedoch nicht inkludiert sind. Das Lungenemphysem ist eine Bezeichnung aus dem Fachgebiet der Pathologie, welche lediglich eine von vielen strukturellen Veränderungen bei Patienten mit COPD beschreibt. Die oben genannte chronische Bronchitis bezeichnet eine eigenständige und unabhängige Erkrankung, welche einer Einschränkung der Atemfunktion vorausgehen kann oder diese begünstigt. Eine chronische Bronchitis tritt auch bei Patienten mit normaler Spirometrie auf [4].

#### **Diagnose und Schweregradeinteilung**

Differenzialdiagnostisch wird die COPD von anderen Atemwegserkrankungen wie Mukoviszidose, Bronchiektasie, Bronchiolitis obliterans und insbesondere von Asthma

abgegrenzt [1; 5]. Die Diagnostik der COPD umfasst einerseits die Anamnese, in der z. B. die Expositionen gegenüber Risikofaktoren, die familiäre Disposition und der bisherige Verlauf der Beschwerden ermittelt werden. Andererseits werden eine körperliche Untersuchung sowie eine Blutgasanalyse und insbesondere ein die Spirometrie einschließender Test auf Reversibilität der Obstruktion durchgeführt. Weitere diagnostische Maßnahmen und Verfahren sind z. B. eine Röntgenaufnahme der Thoraxorgane oder ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Erhebung der Lebensqualität (z. B. der St. George's Respiratory Questionnaire, SGRQ) [6].

Von den verfügbaren Kenngrößen der Atemwegsobstruktion besitzt die spirometrische Messung der forcierten Einsekundenkapazität ( $FEV_1$ ), der forcierten expiratorischen Vitalkapazität (FVC) sowie deren Verhältnis zueinander ( $FEV_1/FVC$ ) die größte Evidenz und Bedeutung. Neben der Diagnose der COPD und der Bestimmung ihres Schweregrades dienen sie der Abgrenzung zu anderen Atemwegserkrankungen, der Beurteilung des natürlichen Verlaufs der Erkrankung und des Therapieansprechens auf die einzelnen Bronchodilatoren [1; 5]. Die Leitlinie der Deutschen Atemwegliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin [6] sowie die Empfehlung der American Thoracic Society (ATS) und der European Respiratory Society (ERS) zur Lungenfunktionsdiagnostik [7] verwenden die Vitalkapazität (VC) zur Definition der Obstruktion der Lunge. Die neuere GOLD-Leitlinie hingegen definiert die Obstruktion in Übereinstimmung mit der NVL durch das Verhältnis der  $FEV_1$  zur FVC [1; 4]. Im weiteren Verlauf des Dossiers wird die in den GOLD-Leitlinien verwendete Ratio  $FEV_1/FVC$  als Einschlusskriterium verwendet, da dies die gebräuchlichste Methode ist.

Bei gesunden Personen liegt das Verhältnis  $FEV_1/FVC$  über 0,75 [2]. Bei einem post-bronchodilatatorisch gemessenen  $FEV_1/FVC$ -Wert von kleiner als 0,70 spricht man von einer COPD [4]. Zur Einordnung des Schweregrades der Obstruktion wird der Anteil des  $FEV_1$ -Wertes am definierten Sollwert von gesunden Personen betrachtet [7]. Es werden nach der GOLD-Leitlinie vier Schweregrade der Obstruktion bei der stabilen COPD differenziert, die sowohl in nationalen als auch in internationalen Leitlinien Verwendung finden (Tabelle 3-1) [1; 4].

Die Einteilung der Schweregrade erfolgt anhand des Ergebnisses der  $FEV_1$ -Messung nach Bronchodilatation wie folgt [5; 6; 8]:

Tabelle 3-1: Schweregradeinteilung der Obstruktion bei der stabilen COPD

| Schweregrad                                    | Lungenfunktion                          |
|--|---|
| I (leicht)                                     | $FEV_1 \geq 80 \% \text{ Soll}$         |
| II (mittel)                                    | $50 \% \leq FEV_1 < 80 \% \text{ Soll}$ |
| III (schwer)                                   | $30 \% \leq FEV_1 < 50 \% \text{ Soll}$ |
| IV (sehr schwer)                               | $FEV_1 < 30 \% \text{ Soll}$            |
| Für alle Schweregrade gilt: $FEV_1/FVC < 0,70$ |   |
| Datenquelle: GOLD-Leitlinie [4].               |   |



Charakteristisch für Schweregrad I ist eine leichte Atemwegsobstruktion ohne signifikante Verminderung des FEV<sub>1</sub>-Wertes (FEV<sub>1</sub>/FVC < 0,70; FEV<sub>1</sub> ≥ 80 % Soll). In der Regel leiden die Patienten bereits unter einem chronischen Husten mit Auswurf, bemerken jedoch noch keine Atemnot. Bei diesem Schweregrad ist dem Patienten seine eingeschränkte Funktion der Lunge meist selbst nicht bewusst [1; 6].

Schweregrad II kennzeichnet eine Atemwegsobstruktion bei Vorliegen einer mittelschweren FEV<sub>1</sub>-Verminderung (FEV<sub>1</sub>/FVC < 0,70; 50 % ≤ FEV<sub>1</sub> < 80 % Soll). Patienten des mittleren Schweregrades spüren eine Zunahme der Symptome (Husten und Auswurf) und leiden zunehmend unter Atemnot bei Belastungen [1; 6].

Bei Patienten mit Schweregrad III ist eine stärkere Verminderung des FEV<sub>1</sub>-Wertes zu verzeichnen (FEV<sub>1</sub>/FVC < 0,70; 30 % ≤ FEV<sub>1</sub> < 50 % Soll). Eine Korrelation zwischen Ausmaß der Atemnot und Schweregrad der Einschränkung der Lungenfunktion liegt jedoch nicht oder nur schwach vor. Dies ist insbesondere bei älteren Patienten der Fall [5].

Schweregrad IV ist definiert durch das Vorliegen eines geringen FEV<sub>1</sub>-Wertes (FEV<sub>1</sub>/FVC < 0,70; FEV<sub>1</sub> < 30 % Soll). Liegt eine chronische, respiratorische Insuffizienz vor, werden Patienten dem Grad IV bereits mit einem FEV<sub>1</sub> < 50 % Soll zugeteilt. Dieses Stadium der Erkrankung ist zudem gekennzeichnet von weiteren Begleiterkrankungen wie einem Cor pulmonale mit peripherem Ödem als Anzeichen einer Rechtsherzinsuffizienz oder einer arteriellen Hypoxämie in Verbindung mit einer Hyperkapnie [1].

In der Fachliteratur variiert die Beschreibung der Schweregrade zwischen der Verwendung von römischen und arabischen Ziffern. Im vorliegenden Dossier werden die römischen Zahlen I – IV zur Kategorisierung des Schweregrades verwendet.

### Ursachen und Risikofaktoren der Erkrankung

Die COPD-Erkrankung manifestiert sich auf Basis einer vorbestehenden chronischen Bronchitis und/oder eines Lungenemphysems [1]. Eine Vielzahl an Risikofaktoren, die von internationalen und nationalen Leitlinien [1; 4; 5] in erworbene und genuine Faktoren unterteilt werden (Tabelle 3-2), begünstigen die Entstehung oder das Fortschreiten der COPD.

Tabelle 3-2: Risikofaktoren für die Entwicklung einer COPD

|  |   |
|--|---|
| Erworbene Faktoren   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• inhalativer Tabakkonsum</li> <li>• berufsbedingte Stäube</li> <li>• allgemeine Luftverschmutzung</li> <li>• häufige Atemwegsinfektionen in der Kindheit</li> </ul> |
| Genuine Faktoren   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• genetische Prädisposition (z. B. α1-Antitrypsin-Mangel)</li> <li>• bronchiale Überempfindlichkeit</li> <li>• Störungen der fetalen Lungenentwicklung</li> </ul>    |
| Datenquelle: NVL-Leitlinie [1]; GOLD-Leitlinie [4]; Leitlinie der Deutschen Atemwegliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin [5]. |   |

Als wichtigster erworbener Risikofaktor gilt der inhalative Zigarettenkonsum. In den Industrieländern mit einem hohen Pro-Kopf-Einkommen wird das Rauchen von Zigaretten für bis zu 80 – 90 % der Fälle als primäre Ursache der COPD eingestuft [9-11]. In Ländern mit mittlerem und niedrigem Pro-Kopf-Einkommen sind es zwischen 40 – 70 % der Fälle. In diesen Ländern spielen andere exogene Noxen wie Dämpfe, Gase und Stäube eine größere Rolle [8; 9]. Durch die Inhalation der genannten Noxen kommt es zu Schleimhautirritation und Lähmungen des Zilienschlags (Bewegung der Flimmerhärchen), wodurch die Entstehung von Atemwegsinfektionen und chronischen Entzündungen begünstigt wird [2].

Ein weiterer wichtiger erworbener Risikofaktor zur Entstehung einer COPD ist die Exposition gegenüber berufsbedingten Stäuben, Dämpfen und Gasen. Länger andauernde exogene Reizungen der Lunge durch die Exposition gegenüber Inhalationsnoxen am Arbeitsplatz (z. B. chemische Dämpfe, Gase, Industriestäube, Lösungsmitteldämpfe, Kohle- und Metallstäube) tragen besonders in Ländern mit weniger strengen Arbeitsschutzbestimmungen zur COPD-Entwicklung bei [8].

Neben der berufsbedingten Exposition ist die allgemeine Verschmutzung der Luft ein wichtiger Risikofaktor. In Ländern mit mittlerem und niedrigem Pro-Kopf-Einkommen muss laut WHO davon ausgegangen werden, dass durch die Verbrennung von Biomasse ca. 35 % der COPD-Erkrankungen entstehen. Diese Noxen entstehen bei der Verbrennung von Kohle, Stroh, tierischem Dünger sowie Holz und Resten aus der Ernte zum Kochen und Heizen in schlecht belüfteten Innenräumen [8; 12]. In Ländern mit hohem Pro-Kopf-Einkommen trägt die Luftverschmutzung (nitrose Gase, Schwefeloxide, Ozon) nur mit ca. 1 % zur COPD-Entwicklung bei [13].

Vorbelastungen der Atemwege durch die Häufung von viralen und bakteriellen Atemwegsinfektionen in der Kindheit sowie eine chronische Bronchitis werden ebenfalls zu den erworbenen Risikofaktoren der COPD gezählt [2; 4].

Zu den genuinen Faktoren zählen genetisch verankerte Prädispositionen wie z. B. der  $\alpha$ 1-Antitrypsin-Mangel. Dieser verursacht den Verlust von Binde- und Funktionsgewebe in der Lunge und erhöht in Verbindung mit exogenen Noxen das Risiko der Entstehung eines Lungenemphysems [11]. Es wird davon ausgegangen, dass ca. 1 – 3 % aller COPD-Patienten diesem genetisch determinierten Einfluss unterliegen [9; 13].

Des Weiteren können bronchiale Überempfindlichkeiten und die Störung der fetalen Lungenentwicklung (z. B. durch Zigarettenkonsum der Mutter während der Schwangerschaft) zur Manifestation des Krankheitsbildes führen [2; 11].

### **Pathophysiologie und klinische Manifestation**

Alle genannten zugrundeliegenden Faktoren führen bei der COPD zu einer „chronischen Irritation“ der Bronchialschleimhaut, die eine Hypertrophie (Vergrößerung) und Hyperplasie (Erhöhung der Anzahl) der schleimproduzierenden Zellen nach sich zieht. Als Folge sind Bronchialwandödeme und das Eindringen von inflammatorischen Zellen in die

Bronchialwand zu beobachten. Der dadurch ausgelöste Entzündungsprozess führt zu einer Erhöhung des Atemwiderstandes und zur schlechten Belüftung der Lunge. Durch Hyperplasie und Metaplasie (Umwandlung von Zellen) im Bronchialepithel kommt es darüber hinaus zu einem weitgehenden Verlust des Zilienbesatzes. Das koordinierte, ruderartige Schlagen der Zilien zum Abtransport von Schleim und Schmutzstoffen aus der Lunge wird verlangsamt oder unmöglich gemacht. Die mukoziliäre Clearance wird geringer und die pathologisch erhöhten Schleimmengen führen zu einer weiteren Obstruktion der Bronchien. Es kommt zur symptomatischen Atemnot und durch die Irritation der Bronchialmuskeln zum Hustenreiz mit Auswurf [2]. Die Kurzatmigkeit – anfangs nur bei körperlicher Belastung, später bereits in Ruhe – prägt den Alltag der Patienten. Neben der Kurzatmigkeit leiden Patienten mit COPD häufig an einem chronischen Husten und einer erhöhten Sputumproduktion. Chronischer Husten ist häufig das erste Symptom, wird jedoch meist von den Patienten unterschätzt [4]. Zusätzlich können „Wheezing“ (Giemen), Rasselgeräusche und Engegefühle in der Brust auftreten [4].

Die klinische Manifestation der COPD besteht aus kurz- und langfristigen Veränderungen. Kurzfristige Veränderungen manifestieren sich vor allem als Exazerbationen, die mehrere Male pro Jahr auftreten können und zu langfristigen Verschlechterungen führen. Die Exazerbation einer COPD ist durch eine akute und anhaltende Zustandsverschlimmerung charakterisiert, die über die für den Patienten normale Variation seiner Erkrankung hinausgeht und eine Intensivierung der Therapie erfordert. Unter „anhaltend“ wird ein Zeitraum von > 24 Std. verstanden. Der Begriff „Zustandsverschlimmerung“ wird klinisch definiert und berücksichtigt folgende Symptome/Befunde: Zunahme der Sputummenge und/oder Sputumpurulenz, Dyspnoe, Husten, Tachypnoe, Fieber, Tachykardie, Somnolenz und Zyanose. Neben dem Auftreten von Exazerbationen kann die Symptombelastung eines Patienten aber auch von Tag zu Tag oder innerhalb eines Tages variieren [4].

### **Natürlicher Verlauf und Krankheitslast**

Die COPD ist eine chronisch-progrediente und irreversible Erkrankung, die mit einer langsamen Verschlechterung der Lungenfunktion einhergeht. Die oben genannten Exazerbationen werden häufig durch Infekte ausgelöst und treten meist in den Herbst- und Wintermonaten auf. Zur Kontrolle der Entwicklung der Erkrankung werden Patienten angehalten, die folgenden sechs Warnsymptome für eine Exazerbation zu dokumentieren: verstärkte Atemnot, vermehrter Husten, mehr oder andersartiger Auswurf, verringerte körperliche Belastbarkeit, höherer Verbrauch von Notfallsprays sowie Anzeichen eines Infektes [13].

Die Relevanz der Exazerbationen für den Verlauf der COPD wird in den Patientenkategorien A – D der internationalen GOLD-Leitlinie [4] verdeutlicht (vgl. Abbildung 3-1). Die Empfehlungen zur Behandlung der stabilen COPD richten sich neben dem jeweiligen Ergebnis der Lungenfunktionsdiagnostik (Stufen I – IV), basierend auf den FEV<sub>1</sub>/FVC-Verhältnissen und FEV<sub>1</sub>-Anteilen vom Sollwert, zusätzlich nach der Exazerbationshäufigkeit und Schwere der COPD-Symptomatik. Dazu wird das Exazerbationsrisiko anhand der vergangenen Exazerbationen pro Jahr und/oder der Einschränkung der subjektiv

empfundener Symptomatik ermittelt. Die Symptombelastung wird mit Hilfe der modifizierten Dyspnoeskala des *modified British Medical Research Council* (mMRC) bzw. dem *COPD Assessment Test* (CAT) erhoben [4].

Abbildung 3-1: Systematik der GOLD-Patientenkategorien A – D

|   |     |  |  |  |  |
|---|-----|--|--|--|--|
| Risiko<br>(GOLD-Klassifikation entsprechend<br>Lungenfunktion)  | IV  | (C)<br>hohes Risiko, wenig<br>Symptome     | (D)<br>hohes Risiko, vermehrte<br>Symptome     | ≥ 2                                      | Risiko<br>(Exazerbationen im letzten Jahr) |
|   | III |  |  | ≥ 1 mit<br>Krankenhauses-<br>einweisung  |  |
|   | II  | (A)<br>niedriges Risiko, wenig<br>Symptome | (B)<br>niedriges Risiko,<br>vermehrte Symptome | 1 (ohne<br>Krankenhauses-<br>einweisung) |  |
|   | I   |  |  | 0  |  |
|   |     | mMRC 0 – 1<br>CAT < 10                     | mMRC ≥ 2<br>CAT ≥ 10                           |  |  |
| mMRC = modified British Medical Research Council<br>CAT = COPD Assessment Test<br>Datenquelle: nach GOLD-Leitlinie [4]. |     |  |  |  |  |

Die Systematik nach GOLD verdeutlicht, dass die Reduktion der Anzahl der Exazerbationen ein maßgebliches Therapieziel darstellt: jede einzelne Exazerbation kann ein schwerwiegendes Ereignis sein, das zu Krankenhausaufenthalten führen kann und die Lebensqualität der Betroffenen über mehrere Wochen beeinträchtigt. Darüber hinaus wird die weitere Progression der Erkrankung durch Exazerbationen beschleunigt. Zudem sind Exazerbationen ein wichtiger Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität [4].

Der G-BA verwendet eine modifizierte Definition der NVL, in der ≥ 2 Exazerbationen als weiteres therapierelevantes Merkmal verwendet wird. Patienten im Schweregrad Stufe III und weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr können demzufolge mit einer Monotherapie Aclidinium bzw. Formoterol behandelt werden, wohingegen bei 2 oder mehr Exazerbationen pro Jahr zusätzlich die Gabe eines inhalativen Steroids angezeigt ist [14].

Exazerbationen und die daraus resultierende zunehmende Beeinträchtigung des Befindens bedingen laut ÄZQ und Classen *et al.* eine um zehn Jahre vorgezogene Invalidität [1; 2]. Im Weißbuch der *European Respiratory Society* (ERS) wird davon ausgegangen, dass drei Viertel der COPD-Krankheitskosten in Europa im Zusammenhang mit der krankheitsbedingten Arbeitsunfähigkeit stehen [15].

Zudem ist von einer erheblichen Beeinträchtigung der Berufs- und Erwerbsfähigkeit durch Komorbiditäten und Folgeerkrankungen der COPD auszugehen (z. B. kardiovaskuläre

Erkrankungen, Bronchialkarzinome, Lungeninfektionen). Nach Schätzungen von Raheison *et al.* sind zwei Drittel der COPD-Patienten betroffen [9].

Genau diese Beeinträchtigung wird im sogenannten CAT-Score (COPD Assessment Test) abgebildet. Bei weniger als 10 Punkten bei 8 Fragen auf einer 6-teiligen Likertskala (jeweils von 0–5) wird von wenig Symptomen gesprochen, während ein Summenscore von  $\geq 10$  Punkten zur Bewertung „vermehrte Symptome“ führt [16].

Zur weiteren Beschreibung der Krankheitslast wurden von der WHO die „unter Beeinträchtigung verbrachten Lebensjahre“ (= DALY – *Disability-Adjusted Life Years*) herangezogen. In der weltweiten DALYs-Ursachenstatistik belegte die COPD 1990 den zwölften Rang der Ursachen für eine Beeinträchtigung von Lebenszeit. Für das Jahr 2020 wird der fünfte Rang prognostiziert [17].

Die COPD-assoziierte Mortalität wird 2020 Prognosen zufolge sogar auf Rang 3 (vormals Rang 6) innerhalb der weltweiten Todesursachenstatistik stehen [17] und ist demnach fast so bedeutend wie die durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen bedingte Mortalität.

Für die COPD-bedingten Mortalitätsraten wurden zwei verschiedene Schätzungen publiziert: 2006 wurde von der WHO eine Studie für 25 Länder publiziert, die für Deutschland von einer Rate von COPD-bedingten Todesfällen von 12,5/100 000 Personen pro Jahr ausgeht [8]. Die vom Statistischen Amt der Europäischen Union (EuroStat) 2007 erhobenen Daten gehen in Deutschland von 16,3 durch COPD verursachten Todesfällen je 100 000 Personen pro Jahr aus [18].

### **Zielpopulation**

Gemäß der Fachinformation des Wirkstoffes Aclidinium umfasst das Anwendungsgebiet ohne Einschränkung alle Stufen der COPD (I–IV): „[...] die bronchodilatatorische Dauertherapie zur Befreiung von Symptomen bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD)“ [19].

Der G-BA hat bisher in seinen Ausführungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Wirkstoffe in der Indikation COPD nur die Stufen II–IV als versorgungsrelevantes Anwendungsgebiet definiert [20-22; 14]. Dies entspricht auch den Therapieempfehlungen der (in Bearbeitung befindlichen) NVL- bzw. der aktuellen GOLD-Leitlinie [1; 4]. Danach sollen langwirksame Bronchodilatoren nur in den Stufen II–IV dauerhaft eingesetzt werden. In der Stufe I sollen bei Bedarf lediglich kurzwirksame Bronchodilatoren angewendet werden.

Die in diesem Dossier dargestellten Studien ACLIFORM und AUGMENT schlossen Patienten mit mittlerer bis schwerer COPD ein ( $FEV_1 \geq 30\%$  bis  $< 80\%$ ) [23; 24]. Dies entspricht den Stufen II–III der aktuellen GOLD-Leitlinie. Der Einschluss von Patienten mit sehr schwerer COPD (Schweregrad IV) war nicht vorgesehen. Dennoch wurden einzelne Patienten ( $< 0,5\%$ ) der COPD-Stufe IV eingeschlossen. Aufgrund der sehr geringen Patientenzahl sind jedoch keine nutzenbewertungsrelevanten Aussagen ableitbar. Diese Patienten wurden daher aus den Analysen ausgeschlossen (vgl. Nutzenbewertungsverfahren

zur Kombination der Wirkstoffe Acclidinium und Formoterol; Beschluss G-BA vom 16.07.2015, Vorgangsnummer G-BA 2015-02-01-D-155).

Eine Begleittherapie mit inhalativen Corticosteroiden (ICS) war in den dargestellten Studien grundsätzlich zugelassen, solange die Medikation innerhalb der letzten vier Wochen vor Studieneinschluss hinsichtlich Dosierung und Art der Anwendung stabil geblieben ist. Dies entspricht der Vorgabe des G-BA nur für den Fall, dass Patienten der Stufen III und IV ( $30\% \leq \text{FEV}_1 < 50\% \text{ Soll}$  bzw.  $\text{FEV}_1 < 30\% \text{ Soll}$ )  $\geq 2$  Exazerbationen pro Jahr hatten und deshalb eine Komedikation mit ICS erhalten sollen.

In dem vorliegenden Dossier werden entsprechend der Vorgabe nur Daten von Patienten der Stufe II und der Stufe III mit weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr zur Bewertung herangezogen, welche mit der entsprechenden Monotherapie leitlinienkonform behandelt werden können. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt entsprechend in einer Population ohne ICS-Begleittherapie.

### 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.*

Eine Heilung der COPD ist derzeit nicht möglich. Um das Fortschreiten der Erkrankung zu verlangsamen, die Symptomatik zu bessern und die Krankheitskrisen, wie z. B. Exazerbationen, zu mindern bzw. zu verhindern, wird eine konsequente Dauertherapie empfohlen [4]. Die Pharmakotherapie wird insbesondere eingesetzt, um die Frequenz und den Schweregrad von Exazerbationen günstig zu beeinflussen, da Exazerbationen die Patienten in ihrem Befinden beeinträchtigen und zudem zu einer weiteren Verschlechterung der respiratorischen Symptome führen. Jede Exazerbation ist ein schwerwiegendes Ereignis für den Betroffenen. Zudem führen Exazerbationen zu einer Abnahme der Lungenfunktion, einer Verschlechterung des Gesundheitszustandes und einer Erhöhung des Mortalitätsrisikos [4]. Daher ist eine Verringerung der Exazerbationen ein sehr wichtiges Therapieziel [1].

Die Symptomreduktion fokussiert auf die Reduktion der Atemnot als dem Hauptsymptom der COPD. Atemnot stellt für die Patienten eine schwerwiegende Beeinträchtigung dar. Die Belastbarkeit im Alltag ist eingeschränkt und die Patienten gelangen in einen Kreislauf aus Inaktivität und körperlicher Dekonditionierung [5].

#### **Beschreibung des therapeutischen Bedarfs anhand von Therapiezielen**

Die Therapieziele der COPD-Behandlung werden in den nationalen [1] und internationalen [4] Leitlinien in folgende drei Zielkategorien unterteilt:

- Linderung der Beschwerden
- Vermeidung zukünftiger Risiken
- Verminderung der Progression der Erkrankung

Das Erreichen der Therapieziele hängt maßgeblich von der Schwere der Erkrankung und von den vorhandenen Komorbiditäten ab [1]. Bei der medikamentösen Behandlung gilt der Grundsatz, dass die Therapieziele mit möglichst wenig Nebenwirkungen für den Patienten erreicht werden sollten [4]. Die einzelnen Therapieziele sind in der folgenden Tabelle 3-3 dargestellt.

Tabelle 3-3: Therapieziele der Behandlung der stabilen COPD

| Therapieziele  | Therapiezielkategorie                       |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Symptomlinderung</li> <li>• Steigerung der körperlichen Belastbarkeit</li> <li>• Verbesserung des Gesundheitsstatus und der Lebensqualität</li> </ul> | Linderung der Beschwerden                   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorbeugung und Behandlung von Exazerbationen</li> <li>• Vorbeugung und Behandlung von Komplikationen</li> <li>• Reduktion der Mortalität</li> </ul>   | Vermeidung zukünftiger Risiken              |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verzögerung des Verlaufs der COPD</li> </ul>  | Verminderung der Progression der Erkrankung |
| Datenquelle: In Anlehnung an nationale [1] und internationale [4] Leitlinien.  |   |

Da es sich bei der COPD um eine irreversible Schädigung der Lunge handelt, können die Beschwerden lediglich gelindert, die Patienten jedoch nicht geheilt werden.

Die Verringerung der Symptome, die Verringerung der Frequenz und Schwere von Exazerbationen, die Steigerung der körperlichen Belastbarkeit und die Verminderung der Progression der Erkrankung stellen neben der Reduktion der Mortalität wichtige Therapieziele der COPD-Behandlung [1; 4; 5] dar. Sie finden sich folglich im *Disease Management Programm* (DMP) COPD [25]. In Tabelle 3-4 sind die DMP-Therapieziele den Therapiezielkategorien der Leitlinien zugeordnet.

Tabelle 3-4: Therapieziele des DMP COPD

| Therapieziele des DMP  | Therapiezielkategorie                       |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vermeidung bzw. Reduktion krankheitsbedingter Beeinträchtigung der körperlichen und sozialen Aktivitäten</li> </ul>   | Linderung der Beschwerden                   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vermeidung bzw. Reduktion akuter und chronischer Krankheitsbeeinträchtigungen wie z. B. Exazerbationen, Begleit- und Folgeerkrankungen</li> </ul>   | Vermeidung zukünftiger Risiken              |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vermeidung bzw. Reduktion einer Erkrankungsprogredienz bei Anstreben der bestmöglichen Lungenfunktion unter Minimierung der unerwünschten Wirkung der Therapie</li> <li>• Reduktion der COPD-bedingten Letalität</li> </ul> | Verminderung der Progression der Erkrankung |
| Datenquelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an [1; 25].   |   |

Der therapeutische Bedarf basiert auf der zuvor beschriebenen Krankheitslast, wobei insbesondere die Symptomlinderung und eine Reduktion der Häufigkeit und Schwere der Exazerbationen durch die bronchodilatatorische Dauertherapie angestrebt werden. Dies wird auch in den Beschreibungen der Anwendungsgebiete der für die Behandlung der COPD zugelassenen langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika (LABAs) und langwirksamen Anticholinergika (LAMAs) sowie deren Kombinationsprodukte deutlich (Tabelle 3-5).



Tabelle 3-5: Beschreibung der Anwendungsgebiete langwirksamer Bronchodilatoren und des zu bewertenden Arzneimittels Aclidinium

| <b>Wirkstoff<br/>(Arzneimittel)</b>  | <b>Anwendungsgebiet* laut Fachinformation</b>   |
|--|---|
| Aclidinium<br>(Eklira <sup>®</sup> Genuair <sup>®</sup> / Bretaris <sup>®</sup><br>Genuair <sup>®</sup> )  | „Eklira <sup>®</sup> Genuair <sup>®</sup> wird als bronchodilatatorische Dauertherapie bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angewendet, um deren Symptome zu lindern.“ [19]   |
| Tiotropium<br>(Spiriva <sup>®</sup> Respimat <sup>®</sup> oder<br>Spiriva <sup>®</sup> 18 µg)  | „Tiotropium ist indiziert als dauerhaft einzusetzender Bronchodilatator zur Befreiung von Symptomen bei chronischer obstruktiver Lungenerkrankung (COPD).“ [26; 27]   |
| Glycopyrronium<br>(Seebri <sup>®</sup> )   | „Seebri <sup>®</sup> Breezhaler <sup>®</sup> ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt.“ [28]   |
| Formoterol<br>(z. B. Oxis <sup>®</sup> Turbohaler <sup>®</sup> )   | „Prophylaxe und Behandlung der Bronchokonstriktion bei Patienten mit reversibler oder irreversibler chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) einschließlich chronischer Bronchitis und Emphysem“ [29]   |
| Salmeterol<br>(Serevent <sup>®</sup> Dosier-Aerosol/<br>Serevent <sup>®</sup> Diskus <sup>®</sup> )  | „Zur Langzeitbehandlung von Atemwegserkrankungen mit Verengung der Atemwege durch Krämpfe der Bronchialmuskulatur (obstruktive Atemwegserkrankungen) [...]“ [30]  |
| Olodaterol<br>(Striverdi <sup>®</sup> Respimat <sup>®</sup> )  | „Striverdi <sup>®</sup> Respimat <sup>®</sup> ist indiziert als Bronchodilatator zur Dauerbehandlung bei chronischer obstruktiver Lungenerkrankung (COPD).“ [31]  |
| Indacaterol<br>(Onbrez <sup>®</sup> Breezhaler <sup>®</sup> )  | „Onbrez <sup>®</sup> Breezhaler <sup>®</sup> ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie der Atemwegsobstruktion bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt.“ [32]  |
| Aclidinium/Formoterol<br>(Duakli <sup>®</sup> Genuair <sup>®</sup> )   | „Duakli <sup>®</sup> Genuair <sup>®</sup> ist indiziert als bronchodilatatorische Erhaltungstherapie zur Linderung von Symptomen bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD).“ [33]<br>„Brimica <sup>®</sup> Genuair <sup>®</sup> ist indiziert als bronchodilatatorische Erhaltungstherapie zur Linderung von Symptomen bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD).“ [34] |
| Indacaterol/Glycopyrronium<br>(Ultibro <sup>®</sup> Breezhaler <sup>®</sup> )  | „Ultibro <sup>®</sup> Breezhaler <sup>®</sup> ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt.“ [35]  |
| Umeclidinium/Vilanterol<br>(Anoro <sup>®</sup> )   | „ANORO <sup>®</sup> ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt.“ [36]  |
| Tiotropium/Olodaterol<br>(Spiolto <sup>®</sup> Respimat <sup>®</sup> )   | „Spiolto Respimat ist indiziert als Bronchodilatator zur Dauerbehandlung, um bei erwachsenen Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) die Symptome zu lindern.“ [37]  |
| Datenquelle: Eigene Darstellung, Zitate aus den entsprechenden Fachinformationen.<br>*An dieser Stelle wird lediglich das Anwendungsgebiet im Zusammenhang mit COPD zitiert. Einige Arzneimittel sind ebenfalls für die Therapie weiterer Atemwegserkrankungen zugelassen. |   |

### **Bedarfsdeckung durch Acclidinium aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften**

Für die Erreichung der Therapieziele Symptomlinderung, Vermeidung zukünftiger Risiken und Verminderung der Krankheitsprogression sind vier Punkte maßgeblich:

- Schneller Wirkeintritt

Im Vergleich zum LAMA Tiotropium erzielt Acclidinium bereits ab dem ersten Behandlungstag seine volle Wirksamkeit [38; 39].

- Konstante Wirkung über 24 Stunden

Die durch Acclidinium erreichte Bronchodilatation ist durch die zweimal tägliche Gabe über 24 Stunden konstant, sodass die Symptomatik tagsüber, nachts und morgens verbessert wird [19; 39; 40].

- Reduktion der Zahl der Exazerbationen

Acclidinium reduziert signifikant das Auftreten von Exazerbationen [19; 23; 24; 41].

- Vorteile bei der Anwendung bei Begleiterkrankungen

Innerhalb der Wirkstoffklasse hat Acclidinium, das nur eine minimale renale Clearance erfährt, das breiteste Einsatzgebiet: bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sind hinsichtlich der Behandlung mit den LAMAs Tiotropium und Glycopyrronium besondere Vorsichtsmaßnahmen geboten (vgl. Modul 2, Tabelle 2-6). Dies vereinfacht die Therapie mit Acclidinium im Vergleich zu den anderen Präparaten in der Wirkstoffklasse.

### **Bedarfsdeckung durch den Genuair<sup>®</sup>-Inhalator**

Bei der Linderung der mit der COPD verbundenen Beschwerden steht ein korrekt verwendetes Inhalationssystem im direkten Zusammenhang mit dem Therapieerfolg [42; 43]. Dadurch wird sichergestellt, dass der Wirkstoff in der korrekten Dosis in die Bronchien gelangt. Anwendungsfehler können zu einer inadäquaten Wirkstoffabgabe führen und treten bei den marktüblichen Produkten in 28 – 68 % der Fälle auf [42].

Mit dem Genuair<sup>®</sup>-Inhalator steht ein sehr zuverlässiges und anwenderfreundliches Inhalationssystem zur Verfügung (siehe auch Modul 2, Abschnitt 2.1.2). 69 % der in einer Studie beobachteten COPD-Patienten (n = 48, Durchschnittsalter 65 Jahre) konnten den Genuair<sup>®</sup>-Inhalator nach einmaliger Anleitung korrekt anwenden [44]. Weitere Sicherheitsmerkmale stellen die Doppeldosiersperre (Schutz vor Überdosierung) und die Endblockade (sichere Blockade des Gerätes zur Verhinderung einer Leerdosierung) dar [19].

### Zusammenfassung der Bedarfsdeckung durch Acridinium

COPD ist eine Indikation mit wachsender Bedeutung, die insbesondere für die Therapieziele Symptomlinderung der Atemnot sowie Vermeidung der Exazerbationen einer besseren Therapiemöglichkeit bedarf – wenn schon eine Heilung derzeit nicht in Aussicht steht. Acridinium offeriert in der Monotherapie für Patienten der COPD-Schweregrade II und III mit weniger als 2 Exazerbationen die Symptomlinderung und eine signifikante Reduktion von Exazerbationen (Tabelle 3-6) – wie in den Studien AUGMENT und ACLIFORM gezeigt werden konnte [23; 24]. Durch die Vermeidung von Exazerbationen trägt Acridinium zur Verminderung zukünftiger Risiken bei.

Tabelle 3-6: Bedarfsdeckung der Therapieziele bei der Behandlung der stabilen COPD mit Acridinium

| Bedarfsdeckung   | Therapiezielkategorie          |
|--|--------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• signifikante Symptomlinderung über den gesamten Tag</li> <li>• anhaltende Bronchodilatation über 24 Stunden durch die zweimal tägliche Gabe</li> <li>• gute Verträglichkeit, insbesondere keine Einschränkung der Anwendung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen</li> </ul> | Linderung der Beschwerden      |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduktion des Exazerbationsrisikos</li> </ul>   | Vermeidung zukünftiger Risiken |
| Datenquelle: Eigene Darstellung.   |                                |

### 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.*

Für die Bewertung des Zusatznutzens in dem vorliegenden Dossier werden die Daten von COPD-Patienten der Stufe II und COPD-Patienten der Stufe III mit weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr herangezogen (vgl. Kapitel 3.2). Im Folgenden wird diese Zielpopulation aus der Gesamtheit aller in Deutschland an COPD erkrankten Patienten identifiziert und deren Größe beschrieben.

Die internationale *Burden of Obstructive Lung Disease*-Studie (BOLD-Studie) zeigte für die Altersgruppe ab dem 40. Lebensjahr eine standardisierte COPD-Prävalenz von 10 % [45]. In dieser Studie wurden 9 425 Teilnehmer aus zwölf Ländern untersucht. Sie umfasste auch eine deutsche Studienpopulation (683 Probanden ab dem 40. Lebensjahr), basierend auf einer repräsentativen Stichprobe im Raum Hannover [46]. Aufgrund des geringen Umfangs der Stichprobe und der regionalen Einschränkung auf den Raum Hannover sind die Ergebnisse der Studie mit Unsicherheit behaftet, stellen jedoch eine gute Basis für die Kalkulation der deutschen Zielpopulation dar.

Bei den deutschen Probanden wurde eine COPD-Prävalenz der Stufen I – IV von insgesamt 13,2 % ermittelt. Die Stufen III und IV wurden dabei zusammengefasst. Zur Ermittlung der Zielpopulation für diese Nutzenbewertung ist eine Unterteilung der Stufen III und IV jedoch notwendig, da die Patienten der Stufe IV nicht zur Zielpopulation zählen. Dazu wird auf eine Prävalenzschätzung für die Niederlande aus der gleichen Zeit zurückgegriffen, wonach 89 % der Patienten der Stufe III und 11 % der Stufe IV zuzuordnen sind [47]. Durch den Zusammenschluss der Ergebnisse beider Arbeiten ergibt sich für die Aufteilung der Schweregrade I – IV in der Patientenpopulation der deutschen COPD-Patienten folgendes Bild (Tabelle 3-7):

Tabelle 3-7: Prävalenz nach COPD-Stufen I – IV bei Probanden im Alter  $\geq$  40 Jahre

| <b>COPD-Stufen nach GOLD</b>                      | <b>Relative Häufigkeit in der deutschen Stichprobe, n = 683</b> |
|---|---|
| I <sup>1</sup> (leicht)                           | 7,40 %  |
| II <sup>1</sup> (mittel)                          | 5,00 %  |
| III – IV <sup>1</sup><br>(schwer bis sehr schwer) | 0,80 %  |

| <b>COPD-Stufen nach GOLD</b>                           | <b>Relative Häufigkeit in der deutschen Stichprobe, n = 683</b> |
|--|---|
| davon III <sup>1,2</sup> (schwer)                      | 0,71 %  |
| davon IV <sup>1,2</sup> (sehr schwer)                  | 0,09 %  |
| Summe I – IV <sup>1</sup>                              | 13,2 %  |
| <sup>1</sup> nach Geldmacher <i>et al.</i> 2008 [46].  |   |
| <sup>2</sup> nach Hoogendoorn <i>et al.</i> 2006 [47]. |   |

Da in der BOLD-Studie nur Patienten im Alter  $\geq 40$  Jahre in Deutschland untersucht worden sind, wird zunächst die COPD-Prävalenz in dieser Alterskohorte, dann die Anzahl der Patienten  $< 40$  Jahre ermittelt. Darauf basierend wird im letzten Schritt die Anzahl der GKV-Patienten in der zugrunde liegenden deutschen COPD-Population ermittelt und eine Unterteilung der Zielpopulation in die beiden Subgruppen vorgenommen.

Für die Ermittlung der Zielpopulation wird zunächst die Anzahl der COPD-Patienten ab dem 40. Lebensjahr ermittelt. Diese Einschränkung spiegelt die Vorgehensweise im deutschen Teil der BOLD-Studie wider, in der nur Probanden dieser Altersgruppe eingeschlossen wurden [46]. Nach aktuellen Angaben des Statistischen Bundesamts lebten zum 31. Dezember 2013 insgesamt 80 767 463 Personen in Deutschland, davon 46 704 306 im Alter von 40 Jahren oder älter [48].

Bei einer COPD-Prävalenz von 13,2 % für die Altersgruppe  $\geq 40$  Jahre sind in Deutschland im Jahr 2013 etwa 6 164 968 Personen an COPD erkrankt (Stufen I – IV).

Tabelle 3-8 zeigt die Hochrechnung der Anzahl der an COPD erkrankten Patienten ( $\geq 40$  Jahre) in Deutschland im Jahr 2013 aufgeteilt nach Schweregraden unter Berücksichtigung der Prävalenzen aus Tabelle 3-7. Betrachtet man nur die Schweregrade II – III, sind 2 666 816 Patienten im Alter  $\geq 40$  Jahre in Deutschland an COPD erkrankt.

Tabelle 3-8: Anzahl der COPD-Patienten  $\geq 40$  Jahren in Deutschland, Stufen I – IV

| COPD-Stufen  | COPD-Prävalenz im Alter $\geq 40$ Jahren | Anzahl an COPD-Patienten in Deutschland im Alter $\geq 40$ Jahren |
|--|--|---|
| I <sup>1</sup> (leicht)                                | 7,40 %                                   | 3 456 119   |
| II <sup>1</sup> (mittel)                               | 5,00 %                                   | 2 335 215   |
| III <sup>1,2</sup> (schwer)                            | 0,71 %                                   | 331 601   |
| IV <sup>1,2</sup> (sehr schwer)                        | 0,09 %                                   | 42 034  |
| III – IV <sup>1</sup><br>(schwer bis sehr schwer)      | 0,80 %                                   | 373 635   |
| Gesamt Stufe II – III                                  | 5,71 %                                   | 2 666 816   |
| Gesamt Stufe I – IV <sup>1</sup>                       | 13,20 %                                  | 6 164 969   |
| <sup>1</sup> nach Geldmacher <i>et al.</i> 2008 [46].  |  |   |
| <sup>2</sup> nach Hoogendoorn <i>et al.</i> 2006 [47]. |  |   |

Die in Tabelle 3-8 ermittelte Anzahl von 2 666 816 COPD-Patienten wird als untere Grenze der Schätzung der Patientenzahlen in Deutschland angesehen, da hinsichtlich zweier Aspekte Unsicherheit besteht:

1. Potentiell könnte sich die COPD-Prävalenz seit der Erhebung der deutschen Stichprobe der BOLD-Studie im Jahr 2005 bedingt durch die steigende Lebenserwartung erhöht haben.
2. In der BOLD-Studie werden keine Angaben zur COPD-Prävalenz bei unter 40-jährigen Erwachsenen gemacht, die für die Hochrechnung verwendet werden könnten [46].

Diese Unsicherheiten werden berücksichtigt bei der Ermittlung der oberen Grenze für die Schätzung der COPD-Zielpopulation.

### 1. Zunahme der COPD-Prävalenz seit 2005 (Altersgruppe $\geq 40$ Jahre)

Hinsichtlich der Frage, ob sich die COPD-Prävalenz seit dem Erhebungszeitraum der deutschen Studienpopulation der BOLD-Studie im Jahr 2005 geändert hat, wurden im Rahmen einer Freihandresearch keine verwertbaren Publikationen gefunden. Als Folge ist die Veränderung der Prävalenz seit 2005 mit Unsicherheit behaftet.

Im Folgenden wird angenommen, dass die COPD-Prävalenz ab dem 40. Lebensjahr zunimmt [1]. Aufgrund der steigenden Lebenserwartung in Deutschland und der Verschiebung der Bevölkerungspyramide hin zu einer im Durchschnitt älteren Gesamtbevölkerung kann davon ausgegangen werden, dass die COPD-Prävalenz seit 2005 generell zugenommen hat. Um diesem Umstand Rechnung zu tragen, wird in diesem Dossier vereinfachend von einer

pauschalen Zunahme der Prävalenz um 1 % der Bevölkerung in der betrachteten Altersgruppe in dem Zeitraum von 2005 – 2015 ausgegangen (vgl. Nutzenbewertungsverfahren zur Kombination der Wirkstoffe Aclidinium und Formoterol; Beschluss G-BA vom 16.07.2015, Vorgangsnummer G-BA 2015-02-01-D-155).

Somit sind weitere 467 043 Patienten der Population von 6 164 969 erkrankten Patienten in der Altersgruppe  $\geq 40$  Jahre zuzurechnen.

Um diese zusätzlichen Patienten adäquat auf die einzelnen COPD-Stufen aufzuteilen, werden zunächst die Ergebnisse des deutschen Teils der BOLD-Studie [46] in Verbindung mit der Publikation von Hoogendoorn *et al.* [47] zur Verteilung der Patienten auf die COPD-Stufen nach GOLD übernommen (Gesamtprävalenz 13,2 %, davon: 7,40 % Stufe I; 5,00 % Stufe II; 0,71 % Stufe III; 0,09 % Stufe IV (siehe auch: Tabelle 3-7)). Daraus folgt, dass 56,06 % der Patienten in Stufe I, 37,88 % in Stufe II, 5,39 % in Stufe III und 0,67 % in Stufe IV sind.

Somit ergibt sich unter Berücksichtigung der definierten Zielpopulation (COPD-Patienten der Stufe II und der Stufe III mit weniger als 2 Exazerbationen im Jahr) eine Zunahme um 202 090 Personen bei den Patienten im Alter  $\geq 40$  Jahre seit 2005 in Deutschland. (Tabelle 3-9).

Tabelle 3-9: Geschätzte Zunahme der Anzahl der COPD-Patienten in Deutschland bei Patienten im Alter  $\geq 40$  Jahre seit 2005, Stufen I – IV

| COPD-Stufen nach GOLD                             | Anteil der Patienten <sup>1,2</sup> | Geschätzte Zunahme der Anzahl an COPD-Patienten in Deutschland im Alter $\geq 40$ Jahren seit 2005 |
|---|-------------------------------------|--|
| I <sup>1</sup> (leicht)                           | 56,06 %                             | 261 824  |
| II <sup>1</sup> (mittel)                          | 37,88 %                             | 176 916  |
| III <sup>1,2</sup> (schwer)                       | 5,39 %                              | 25 174   |
| IV <sup>1,2</sup> (sehr schwer)                   | 0,67 %                              | 3 129  |
| III – IV <sup>1</sup><br>(schwer bis sehr schwer) | 6,06 %                              | 28 303   |
| Gesamt Stufe II – III                             | 43,27 %                             | 202 090  |
| Gesamt Stufe I – IV <sup>1</sup>                  | (100 %)                             | 467 043  |

<sup>1</sup>Anteile übertragen nach Geldmacher *et al.* 2008 [46].  
<sup>2</sup>Anteile übertragen nach Hoogendoorn *et al.* 2006 [47].

## 2. COPD-Prävalenz bei Erwachsenen unter 40 Jahren

In der BOLD-Studie werden keine Angaben zur Prävalenz bei unter 40-jährigen Erwachsenen gemacht, weshalb die Studie nicht zur Ermittlung der Prävalenz in dieser Altersgruppe herangezogen werden kann. In einer Freihandresearch konnten keine aktuellen Publikationen zur Prävalenzermittlung in Deutschland identifiziert werden. Um die Patientenpopulation dieser Altersgruppe für die Angabe der oberen Grenze der für die

Ermittlung der Zielpopulation zugrunde liegenden COPD-Population berücksichtigen zu können, wird diese nachfolgend durch eine Schätzung hergeleitet.

In einem systematischen Review von Halbert *et al.* wurden Artikel aus den Jahren 1990 bis 2004 eingeschlossen, in denen die COPD-Prävalenz in insgesamt 28 Ländern untersucht wurde. Aus den Daten ermittelte die Forschergruppe eine gepoolte Prävalenz bei unter 40-Jährigen von 3,1 % [49]. Im Folgenden wird dieser Wert als Basis für die Kalkulation verwendet.

Laut Statistischem Bundesamt lebten im Jahr 2013 insgesamt 80 767 463 Personen in Deutschland [48], davon waren 21 019 673 Erwachsene zwischen dem 18. und 40. Lebensjahr. Bei einer Prävalenz von 3,10 % kann demnach von rund 651 610 erwachsenen COPD-Patienten dieser Altersgruppe in Deutschland ausgegangen werden (alle Schweregrade).

Es konnten keine geeigneten Studien zur Verteilung der Schweregrade der COPD in dieser Population identifiziert werden. Aus diesem Grund werden auch hier die Ergebnisse des deutschen Teils der BOLD-Studie [46] in Verbindung mit der Veröffentlichung von Hoogendoorn *et al.* [47] zur Ermittlung der COPD-Patienten in den Stufen II – III verwendet (Tabelle 3-7). Damit steigt die Anzahl der Patienten in den Stufen II und III um 281 952 Personen (Tabelle 3-10).

Durch den progredienten Verlauf der Erkrankung im Alter kann durch die Übertragung der Verteilung der  $\geq 40$ -Jährigen auf die 18 bis 40-Jährigen eher von einer Überschätzung der Patientenzahl ausgegangen werden.

Tabelle 3-10: Anzahl der COPD-Patienten in Deutschland bei Personen im Alter von 18 – 40 Jahren, Stufen I – IV

| <b>COPD-Stufen nach GOLD</b>                      | <b>Anteil der Patienten<sup>1,2</sup></b> | <b>Anzahl an COPD-Patienten in Deutschland im Alter von 18 – 40 Jahren</b> |
|---|---|--|
| I <sup>1</sup> (leicht)                           | 56,06 %                                   | 365 293  |
| II <sup>1</sup> (mittel)                          | 37,88 %                                   | 246 830  |
| III <sup>1,2</sup> (schwer)                       | 5,39 %                                    | 35 122   |
| IV <sup>1,2</sup> (sehr schwer)                   | 0,67 %                                    | 4366   |
| III – IV <sup>1</sup><br>(schwer bis sehr schwer) | 6,06 %                                    | 39 488   |
| Gesamt Stufe II – III                             | 43,27 %                                   | 281 952  |
| Gesamt Stufe I – IV <sup>1</sup>                  | (100 %)                                   | 651 611  |

<sup>1</sup>Anteile übertragen nach Geldmacher *et al.* 2008 [46].  
<sup>2</sup>Anteile übertragen nach Hoogendoorn *et al.* 2006 [47].



Da keine aktuellen Schätzungen zur COPD-Prävalenz in Deutschland bei erwachsenen Personen im Alter von unter 40 Jahren vorliegen, kann die Veränderung der Erkrankungshäufigkeit von COPD seit Durchführung des Reviews von Halbert *et al.* ebenfalls nicht genau angegeben werden. Dennoch wird an dieser Stelle keine Hochrechnung auf das Jahr 2015 auf Basis einer Schätzung durchgeführt. Bereits die Schätzung der COPD-Patienten im Alter von 18 bis 40 Jahren in Deutschland ist mit großer Unsicherheit verbunden und stellt eher eine Überschätzung dar.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die aus der BOLD-Studie abgeleitete Prävalenz der COPD-Patienten in Deutschland im Alter von  $\geq 40$  Jahren aus Sicht von AstraZeneca die Untergrenze der Patientenpopulation darstellt. Um die bestehenden Unsicherheiten dieser Daten zu berücksichtigen, wurde zur Ermittlung der Obergrenze einerseits eine mögliche Zunahme der Prävalenz in dieser Alterskohorte von pauschal 1 % angenommen (Tabelle 3-9), andererseits wurde die Prävalenz für Erwachsene im Alter von 18 – 40 Jahren basierend auf Halbert *et al.* 2006 [49] hochgerechnet (Tabelle 3-10) und hinzu addiert. Die Obergrenze ergibt sich aus der Addition der ermittelten Patientenzahlen (Tabelle 3-11).

Für den deutschen Teil der BOLD-Studie ist nicht ersichtlich, in welcher Weise die COPD-Patienten versichert sind. In der Berechnung der Patienten der GKV wird daher angenommen, dass sich die an COPD Erkrankten in gleicher Weise wie die Gesamtbevölkerung auf die gesetzliche und die private Krankenversicherung verteilen. Zum 01. Juli 2013 waren in Deutschland insgesamt 69 861 000 Personen gesetzlich krankenversichert [50].

Der Bevölkerungsstand in Deutschland lag Ende 2013 bei 80 767 463 Personen [48]. Somit liegt der Anteil der GKV-Versicherten in der deutschen Gesamtbevölkerung bei rund 86,50 %.

Tabelle 3-11: Zusammenfassende Darstellung der Herleitung zur geschätzten Anzahl der COPD-Patienten der Stufe II und III in Deutschland

|   | Anzahl an COPD-Patienten in Deutschland <sup>1</sup> | Anzahl an in der GKV versicherten COPD-Patienten in Deutschland <sup>2</sup> |
|---|--|--|
| Hochrechnung basierend auf deutscher Stichprobe der BOLD-Studie für Personen im Alter von $\geq 40$ Jahren – GOLD-Schweregrad II bis III (Untere Grenze der Schätzung)  | 2 666 816  | 2 306 796  |
| Zunahme der COPD-Prävalenz seit 2005 bei Personen im Alter von $\geq 40$ Jahren – GOLD-Schweregrad II bis III (Annahme: 1 % der Bevölkerung in der Altersgruppe)  | 202 090  | 174 807  |
| Hochrechnung basierend auf Halbert <i>et al.</i> 2006 [49] und Geldmacher <i>et al.</i> 2008 [46] für erwachsene Personen im Alter von 18 – 40 Jahren – GOLD-Schweregrad II bis III                                 | 281 952  | 243 888  |
| Summe der Patienten in der Zielpopulation (Obere Grenze der Schätzung)  | 3 150 858  | 2 725 491  |
| <sup>1</sup> Im Dossier definierte Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels unter Berücksichtigung der Fachinformation [19] und der Behandlungsempfehlung der NVL COPD [1] und der internationalen GOLD [4]. |  |  |
| <sup>2</sup> Unter Berücksichtigung des GKV-Anteils von rund 86,50 % [50].  |  |  |

Die Anzahl an COPD-Patienten der Stufen II und III in Deutschland als Grundlage für die Ermittlung der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels liegt somit im Mittel bei 2 908 837 Patienten [Untere Grenze 2 666 816; obere Grenze: 3 150 858] bzw. bei 2 516 144 GKV-versicherten Patienten [Untere Grenze: 2 306 796; obere Grenze: 2 725 491] (vgl. Tabelle 3-12).

Tabelle 3-12: Geschätzte Anzahl der COPD-Patienten Stufe II und III in Deutschland

|  | Anzahl an COPD-Patienten in Deutschland (Stufen II bis III) <sup>1</sup> | Anzahl an GKV-versicherten COPD-Patienten in Deutschland (Stufen II bis III) <sup>2</sup> |
|--|--|---|
| Untere Grenze  | 2 666 816  | 2 306 796   |
| <b>Arithmetisches Mittel</b>   | 2 908 837  | 2 516 144   |
| Obere Grenze   | 3 150 858  | 2 725 491   |
| <sup>1</sup> Grundlage für die Ermittlung der im Dossier definierten Zielpopulation unter Berücksichtigung der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels [19] und der Behandlungsempfehlung der NVL COPD [1]. |  |   |
| <sup>2</sup> Unter Berücksichtigung des GKV-Anteils von rund 86,50 % [50].   |  |   |

Nachfolgende Tabelle 3-13 zeigt alle COPD-Patienten, differenziert in die Stufen II und III, und dient als Basis für die Ermittlung der Zielpopulation.

Tabelle 3-13: Geschätzte Anzahl der COPD-Patienten in Deutschland, aufgeteilt in die Stufen II und III

| COPD-Stufen nach GOLD        | Anzahl an COPD-Patienten in Deutschland <sup>1</sup> | Anzahl an GKV-versicherten COPD-Patienten in Deutschland <sup>2</sup> |
|------------------------------|--|---|
| <b>II (mittel)</b>           |  |   |
| Untere Grenze                | 2 335 215  | 2 019 961   |
| <b>Arithmetisches Mittel</b> | <b>2 547 088</b>                                     | <b>2 203 231</b>  |
| Obere Grenze                 | 2 758 961  | 2 386 501   |
| <b>III (schwer)</b>          |  |   |
| Untere Grenze                | 331 601  | 286 835   |
| <b>Arithmetisches Mittel</b> | <b>361 749</b>                                       | <b>312 913</b>  |
| Obere Grenze                 | 391 897  | 338 990   |

<sup>1</sup>Grundlage für die Ermittlung der im Dossier definierten Zielpopulation unter Berücksichtigung der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels [19] und der Behandlungsempfehlung der NVL COPD [1].  
<sup>2</sup>Unter Berücksichtigung des GKV-Anteils von rund 86,50 % [50].

Abschließend ist zur Herleitung der definierten Zielpopulation die Anzahl der jährlichen Exazerbationen für die Patienten der Stufe III zu berücksichtigen, da ab 2 oder mehr Exazerbationen pro Jahr eine Kombinationstherapie mit ICS angezeigt ist (vgl. Abschnitt 3.1.2).

Da in der Literatur keine Angaben zur Anzahl der Patienten mit mindestens 2 Exazerbationen pro Jahr identifiziert werden konnten, wird die Anzahl dieser Patienten durch den Anteil der Patienten mit ICS-Behandlung in Stufe III operationalisiert. Dies erfolgt mangels validierter und publizierter epidemiologischer Daten unter der optimistischen Annahme, dass bei allen Patienten der Einsatz der inhalativen Steroide ab Stufe III mit 2 oder mehr Exazerbationen erfolgt. Da in der Realität vermutlich nicht alle Patienten mit 2 oder mehr Exazerbationen inhalative Steroide erhalten haben, dürfte sich bei dieser Berechnung eine Überschätzung der Anzahl von Patienten mit Stufe III und weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr ergeben.

Ergebnisse aus dem *Disease-Management-Programm* COPD in der Region Nordrhein zeigten, dass 55,4 % der Patienten in COPD-Stufe III eine ICS-Behandlung erhalten haben [51]. 44,6 % der Patienten haben demnach keine ICS-Therapie erhalten. Somit wird abgeleitet, dass sie maximal eine Exazerbation im vergangenen Jahr erlitten haben. Unter Berücksichtigung dieses Anteils ergibt sich die in der nachfolgend dargestellten Tabelle 3-14 aufgeführte Population, die im vorliegenden Dossier zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen wird.

Tabelle 3-14: Zusammenfassende Darstellung zur geschätzten Anzahl der COPD-Patienten in der Zielpopulation in Deutschland nach COPD-Schweregradeinteilung und jährlicher Anzahl an Exazerbationen

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)  | Bezeichnung der Patientengruppe   | Anzahl an COPD-Patienten in Deutschland <sup>1</sup> (inklusive Angabe der Unsicherheit)                 | Anzahl an in der GKV versicherten COPD-Patienten in Deutschland <sup>2</sup> (inklusive Angabe der Unsicherheit) |
|---|---|--|--|
| Aclidinium  | Patienten mit COPD Stufe II   | Untere Grenze:<br>2 335 215<br><b>Arithmetisches Mittel:<br/>2 547 088</b><br>Obere Grenze:<br>2 758 961 | Untere Grenze:<br>2 019 961<br><b>Arithmetisches Mittel:<br/>2 203 231</b><br>Obere Grenze:<br>2 386 501         |
|   | Patienten mit COPD Stufe III mit < 2 Exazerbation/Jahr <sup>3</sup>   | Untere Grenze:<br>147 894<br><b>Arithmetisches Mittel:<br/>161 340</b><br>Obere Grenze:<br>174 786       | Untere Grenze:<br>127 928<br><b>Arithmetisches Mittel:<br/>139 559</b><br>Obere Grenze:<br>151 190               |
|   | <b>Summe</b><br>der Patienten mit COPD-Stufe II<br>und<br>Patienten mit COPD-Stufe III < 2 Exazerbation/Jahr <sup>3</sup> | Untere Grenze:<br>2 483 109<br><b>Arithmetisches Mittel:<br/>2 708 428</b><br>Obere Grenze:<br>2 933 747 | Untere Grenze:<br>2 147 889<br><b>Arithmetisches Mittel:<br/>2 342 790</b><br>Obere Grenze:<br>2 537 691         |
| <sup>1</sup> Grundlage für die Ermittlung der im Dossier definierten Zielpopulation unter Berücksichtigung der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels [19] und der Behandlungsempfehlung der NVL COPD [1].<br><sup>2</sup> Unter Berücksichtigung des GKV-Anteils von rund 86,50 % [50].<br><sup>3</sup> Konsekutiv ohne Begleittherapie mit ICS. |   |  |  |

Die Population der COPD-Patienten Stufe II schließt 2 019 960 bis 2 386 501 Patienten ein, die Population der COPD-Patienten Stufe III mit weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr schließt 127 928 bis 151 190 Patienten ein. Insgesamt ist demnach von einer GKV-Zielpopulation von mindestens 2 147 889 und höchstens 2 537 691 Patienten mit COPD-Schweregrad der Stufen II sowie III und weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr auszugehen (Tabelle 3-14).

## Angaben zur Inzidenz

Es konnten keine aussagekräftigen Schätzungen für die Inzidenz der COPD in Deutschland 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.*

Generell sind bei der Prognose der Prävalenz und Inzidenz der COPD langfristige, mittelfristige und kurzfristige Entwicklungen zu unterscheiden. Geldmacher *et al.* folgern aus den Ergebnissen der BOLD-Studie, dass langfristig mehr Frauen an COPD erkranken werden, da sie ein höheres Lebensalter erreichen und der Anteil der Raucherinnen zunimmt [8; 46; 52]. Dem stehen Befunde einer Erhebung des Robert-Koch-Institutes entgegen, welcher eine hohe Repräsentativität für die Wohnbevölkerung in Deutschland zugeschrieben wird. Demnach sind die Raucherprävalenzen zwischen 2003 und 2011 statistisch signifikant gesunken, und zwar um 2,9 Prozentpunkte bei den Frauen und um 6,2 Prozentpunkte bei den Männern. Diese Ergebnisse sind allerdings mit methodischen Unsicherheiten behaftet [53]. Für die kurzfristige ( $\leq 5$  Jahre) Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz der COPD liegt keine verlässliche Schätzung vor. In den verfügbaren Reviews [8; 10; 11; 18] wird auf den Einfluss des demografischen Wandels hingewiesen, der jedoch nicht quantifiziert wird. Ein Review [8] hebt die Auswirkungen des Alterns der Gesellschaft auf die in enger Verbindung mit dem Alter stehende Erkrankung an COPD hervor.

Wegen fehlender Daten zu dieser Fragestellung kann die Veränderung der Erkrankungshäufigkeit in Deutschland nur näherungsweise beschrieben werden, auch weil Aussagen zum Rauchverhalten der nachrückenden Kohorten mit Unsicherheiten behaftet sind [54]. In Fortführung der Annahme, dass die Prävalenz über einen Zeitraum von 10 Jahren um 1 % der Bevölkerung steigt, wird davon ausgegangen, dass die Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels innerhalb der nächsten fünf Jahre um 0,5 % der Bevölkerung zunimmt (Tabelle 3-15). Ausgehend von der im vorliegenden Dossier definierten GKV-Zielpopulation der COPD-Patienten in Stufe II und III mit weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr von mindestens 2 147 889 und höchstens 2 537 691 Patienten (Tabelle 3-14), wäre bei einem Anstieg der COPD-Population und somit der Zielpopulation um 0,5 % der Bevölkerung verteilt über die nächsten fünf Jahre mit mindestens ca. 2148 und höchstens ca. 2538 zusätzlichen Patienten jährlich zu rechnen.

Tabelle 3-15: Geschätzte Entwicklung der GKV-versicherten COPD-Patienten in der Zielpopulation in den Jahren 2015 bis 2020

| Zunahme der COPD-Prävalenz über einen Zeitraum von 5 Jahren | Anzahl der in der GKV-versicherten COPD-Patienten in Deutschland mit Schweregrad II bis III <sup>1</sup> |                  |                  |                  |                  |                  |
|---|--|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
|   | 2015   | 2016             | 2017             | 2018             | 2019             | 2020             |
| Untere Grenze   | 2 147 889  | 2 150 037        | 2 152 185        | 2 154 333        | 2 156 481        | 2 158 629        |
| <b>Arithmetisches Mittel</b>                                | <b>2 342 790</b>   | <b>2 345 133</b> | <b>2 347 476</b> | <b>2 349 819</b> | <b>2 352 162</b> | <b>2 354 505</b> |
| Obere Grenze  | 2 537 691  | 2 540 229        | 2 542 767        | 2 545 305        | 2 547 843        | 2 550 381        |

<sup>1</sup>Grundlage für die Ermittlung der im Dossier definierten Zielpopulation unter Berücksichtigung der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels [19] und der Behandlungsempfehlung der NVL COPD [1] sowie des GKV-Anteils von rund 86,50 % [50].

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

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

Tabelle 3-16: 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)                             |
|--|--|--|
| Aclidinium   | Untere Grenze:<br>2 483 109<br><b>Arithmetisches Mittel:</b><br><b>2 708 428</b><br>Obere Grenze:<br>2 933 747 | Untere Grenze:<br>2 147 889<br><b>Arithmetisches Mittel:</b><br><b>2 342 790</b><br>Obere Grenze:<br>2 537 691 |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 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.

Die Angaben zur Zielpopulation ergeben sich aus den Berechnungen in Tabelle 3-7 bis Tabelle 3-14. Diese basieren auf Prävalenzdaten der BOLD-Studie [46] in Verbindung mit Hoogendoorn *et al.* [47], auf Hochrechnungen nach Halbert *et al.* 2006 [49] sowie auf Angaben des Statistischen Bundesamtes zum Bevölkerungsstand 2013 [48]. Insgesamt befinden sich im Mittel 2 342 790 COPD-Patienten in der Zielpopulation (COPD-Patienten der Stufe II und der Stufe III mit weniger als 2 Exazerbation im vergangenen Jahr) (Tabelle 3-16).

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 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 3-17: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

| Bezeichnung der Therapie<br>(zu bewertendes<br>Arzneimittel) | Bezeichnung der<br>Patientengruppe mit<br>therapeutisch bedeutsamem<br>Zusatznutzen | Ausmaß des<br>Zusatznutzens    | Anzahl der Patienten in<br>der GKV   |
|--|---|--------------------------------|--|
| Aclidinium   | Patienten mit COPD-Stufe II   | Kein<br>Zusatznutzen           | Untere Grenze:<br>2 019 961<br><b>Arithmetisches Mittel:<br/>2 203 231</b><br>Obere Grenze:<br>2 386 501 |
|  | Patienten mit COPD-Stufe III<br>mit < 2 Exazerbationen/Jahr                         | Beträchtlicher<br>Zusatznutzen | Untere Grenze:<br>127 928<br><b>Arithmetisches Mittel:<br/>139 559</b><br>Obere Grenze:<br>151 190       |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 0 angegeben) heran.

Tabelle 3-17 fasst das Ergebnis der Herleitung zur Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation zusammen. Für mindestens 127 928 und maximal 151 190 GKV-versicherte COPD-Patienten mit Schweregrad III und weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr besteht bei einer Behandlung mit Aclidinium ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen.

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2 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.*

Die Beschreibung der Erkrankung erfolgt anhand der aktuell in Bearbeitung befindlichen nationalen NVL [1], der internationalen GOLD-Leitlinie [4] und eines medizinischen Fachbuchs [2]. Die Zielpopulation wurde mit Hilfe der Fachinformation [19] und den Korrespondenzen mit dem G-BA [14; 20-22] charakterisiert.

Die Darstellung der Ursachen der Erkrankung wurde anhand der genannten Leitlinien [1; 4] strukturiert und mit Hilfe von Reviews [8-11] untermauert.

Der therapeutische Bedarf wurde in Bezug auf die in nationalen und internationalen Leitlinien [1; 4] genannten Therapieziele bestimmt.

Die Bedarfsdeckung durch Aclidinium wird anhand von Studienevidenz [38-41; 44; 55-58] und Fachinformationen [19] beschrieben.

Für die Schätzung der Prävalenz wurden Freihandrecherchen zur Epidemiologie von COPD in MEDLINE durchgeführt. Hierbei wurden verschiedene Suchbegriffe (bspw. COPD, prevalence, incidence, population, epidemiology) sowohl als MeSH-Term als auch als Freitextbegriff verwandt. Die Freihandrecherchen wurden zwischen dem 08.06.2015 und dem 12.06.2015 durchgeführt und am 25.09.2015 aktualisiert. Als Quelle für Angaben zur Gesamtbevölkerung und zur Anzahl der gesetzlich Krankenversicherten wurden veröffentlichte Statistiken des Statistischen Bundesamtes und des Bundesministeriums für Gesundheit verwendet [48; 50].



### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ). 2012. *Nationale VersorgungsLeitlinie COPD*. [Online]. Available: <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/copd/copd-vers1.9-lang.pdf> [Zugriff am 21.07.2015].
2. Classen, M., Diehl, V. & Kochsiek, K. 2009. *Innere Medizin. 6. Auflage*, München, Urban & Fischer.
3. World Health Organization (WHO). 1961. *TECHNICAL REPORT SERIES. No. 213. CHRONIC COR PULMONALE. Report of an Expert Committee* [Online]. Available: [http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO\\_TRS\\_213.pdf](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_213.pdf) [Zugriff am 22.07.2015].
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2015. *Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease - updated 2015* [Online]. Rockville MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Available: [http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD\\_Report\\_2015\\_Apr2.pdf](http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2015_Apr2.pdf) [Zugriff am 10.07.2015].
5. Vogelmeier, C., Buhl, R., Criege, C. P., Gillissen, A., Kardos, P., Kohler, D., Magnussen, H., Morr, H., Nowak, D., Pfeiffer-Kascha, D., Petro, W., Rabe, K., Schultz, K., Sitter, H., Teschler, H., Welte, T., Wettengel, R. & Worth, H. 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*, 61, e1-40.
6. Worth, H., Buhl, R., Cegla, U., Criege, C. P., Gillissen, A., Kardos, P., Köhler, D., Magnussen, H., Meister, R., Nowak, D., Petro, W., Rabe, K. F., Schultze-Werninghaus, G., Sitter, H., Teschler, H., Welte, T. & Wettengel, R. 2002. Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). *Pneumologie*, 56, 704-738.
7. Pellegrino, R., Viegi, G., Brusasco, V., Crapo, R. O., Burgos, F., Casaburi, R., Coates, A., van der Grinten, C. P. M., Gustafsson, P., Hankinson, J., Jensen, R., Johnson, D. C., MacIntyre, N., McKay, R., Miller, M. R., Navajas, D., Pedersen, O. F. & Wanger, J. 2005. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*, 26, 948-68.
8. Mannino, D. M. & Buist, A. S. 2007. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet*, 370, 765-73.
9. Raheison, C. & Girodet, P. O. 2009. Epidemiology of COPD. *Eur Respir Rev*, 18, 213-21.
10. Soriano, J. B. & Rodriguez-Roisin, R. 2011. Chronic obstructive pulmonary disease overview: epidemiology, risk factors, and clinical presentation. *Proc Am Thorac Soc*, 8, 363-7.
11. Karpinski, N. A. & Petermann, F. 2009. [COPD: Burden, risk factors and prevalence]. *Gesundheitswesen*, 71, 816-22.

12. World Health Organization (WHO). 2015. *Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) Fact sheet N°315* [Online]. Available: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/en/> [Zugriff am 22.07.2015].
13. Schacher, C. & Worth, H. 2007. *Meine COPD habe ich im Griff!*, Köln, Deutscher Ärzte Verlag.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss 2015. Bescheid des Gemeinsamen Bundesausschusses über den Antrag auf erneute Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 5 SGB V (ANR: 2015-A14-001).
15. Loddenkemper, R., Gibson, G. J. & Sibille, Y. 2003. The burden of lung disease in Europe: why a European White Book on lung disease? *Eur Respir J*, 22, 869.
16. Jones, P. W., Harding, G., Berry, P., Wiklund, I., Chen, W. H. & Kline Leidy, N. 2009. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J*, 34, 648-54.
17. Murray, C. J. & Lopez, A. D. 1997. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet*, 349, 1498-504.
18. Atsou, K., Chouaid, C. & Hejblum, G. 2011. Variability of the chronic obstructive pulmonary disease key epidemiological data in Europe: systematic review. *BMC Med*, 9, 7.
19. AstraZeneca GmbH Stand: April 2015. Fachinformation Eklira® Genuair® 322 Mikrogramm Pulver zur Inhalation.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss 2012. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2012-B-015 - Acridiniumbromid zur Behandlung der COPD.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss 2014. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2013-B-114 - Acridiniumbromid und Formoterol zur bronchialerweiternden Erhaltungstherapie und Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit COPD. Berlin: 07.03.2014.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss 2014. Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2013-B-114 - Acridiniumbromid und Formoterol zur bronchialerweiternden Erhaltungstherapie und Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit COPD. Berlin: 08.04.2014.
23. D'Urzo, A. D., Rennard, S. I., Kerwin, E. M., Mergel, V., Leselbaum, A. R. & Caracta, C. F. 2014. Efficacy and safety of fixed-dose combinations of acridinium bromide/formoterol fumarate: the 24-week, randomized, placebo-controlled AUGMENT COPD study. *Respir Res*, 15, 123.
24. Singh, D., Jones, P. W., Bateman, E. D., Korn, S., Serra, C., Molins, E., Caracta, C., Gil, E. G. & Leselbaum, A. 2014. Efficacy and safety of acridinium bromide/formoterol fumarate fixed-dose combinations compared with individual components and placebo in patients with COPD (ACLIFORM-COPD): a multicentre, randomised study. *BMC Pulm Med*, 14, 178.
25. Nordrheinische Gemeinsame Einrichtung Disease-Management-Programme GbR. 2013. *Qualitätssicherungsbericht 2012 - Disease-Management-Programme in Nordrhein* [Online]. Available: [https://www.kvno.de/downloads/quali/qualbe\\_dmp12.pdf](https://www.kvno.de/downloads/quali/qualbe_dmp12.pdf). [Zugriff am 22.07.2015].
26. Boehringer Ingelheim Stand: November 2014. Fachinformation SPIRIVA® 18 Mikrogramm.
27. Boehringer Ingelheim Stand: November 2014. Fachinformation Spiriva® Respimat®.

28. Novartis Pharma GmbH Stand: Mai 2015. Fachinformation Seebri<sup>®</sup> Breezhaler<sup>®</sup> 44 Mikrogramm.
29. AstraZeneca GmbH Stand: Januar 2015. Fachinformation Oxis<sup>®</sup> Turbohaler<sup>®</sup> 12 Mikrogramm Pulver zur Inhalation.
30. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG Stand: Februar 2015. Fachinformation Serevent<sup>®</sup> Dosier-Aerosol Serevent<sup>®</sup> Diskus<sup>®</sup>.
31. Boehringer Ingelheim Stand: November 2013. Fachinformation Striverdi<sup>®</sup> Respimat<sup>®</sup>.
32. Novartis Pharma GmbH Stand: Oktober 2014. Fachinformation Onbrez<sup>®</sup> Breezhaler<sup>®</sup>.
33. AstraZeneca GmbH Stand: Februar 2015. Fachinformation Duaklir<sup>®</sup> Genuair<sup>®</sup> 340 Mikrogramm/12 Mikrogramm Pulver zur Inhalation.
34. Berlin-Chemie, Menarini Stand: Februar 2015. Fachinformation Brimica<sup>®</sup> Genuair<sup>®</sup> 340 Mikrogramm/12 Mikrogramm Pulver zur Inhalation.
35. Novartis Pharma GmbH Stand: Januar 2015. Fachinformation Ultibro<sup>®</sup> Breezhaler<sup>®</sup>.
36. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG Stand: März 2015. Fachinformation ANORO<sup>®</sup>.
37. Boehringer Ingelheim Stand: Juli 2015. Fachinformation Spiolto<sup>®</sup> Respimat<sup>®</sup> 2,5 Mikrogramm/2,5 Mikrogramm pro Hub Lösung zur Inhalation.
38. Gavalda, A., Miralpeix, M., Ramos, I., Otal, R., Carreno, C., Vinals, M., Domenech, T., Carcasona, C., Reyes, B., Vilella, D., Gras, J., Cortijo, J., Morcillo, E., Llenas, J., Ryder, H. & Beleta, J. 2009. Characterization of aclidinium bromide, a novel inhaled muscarinic antagonist, with long duration of action and a favorable pharmacological profile. *J Pharmacol Exp Ther*, 331, 740-51.
39. Beier, J., Kirsten, A. M., Mroz, R., Segarra, R., Chuecos, F., Caracta, C. & Gil, E. G. 2013. Efficacy and safety of aclidinium bromide compared with placebo and tiotropium in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease: results from a 6-week, randomized, controlled Phase IIIb study. *COPD*, 10, 511-22.
40. Kerwin, E. M., D'Urzo, A. D., Gelb, A. F., Lakkis, H., Garcia Gil, E., Caracta, C. F. & investigators, Accord I. study 2012. Efficacy and safety of a 12-week treatment with twice-daily aclidinium bromide in COPD patients (ACCORD COPD I). *COPD*, 9, 90-101.
41. Jones, P. W., Lamarca, R., Chuecos, F., Singh, D., Agusti, A., Bateman, E. D., de Miquel, G., Caracta, C. & Garcia Gil, E. 2014. Characterisation and impact of reported and unreported exacerbations: results from ATTAIN. *Eur Respir J*, 44, 1156-65.
42. Fink, J. B. & Rubin, B. K. 2005. Problems with inhaler use: a call for improved clinician and patient education. *Respir Care*, 50, 1360-74; discussion 1374-5.
43. Broeders, M. E., Sanchis, J., Levy, M. L., Crompton, G. K., Dekhuijzen, P. N. & Group, Admit Working 2009. The ADMIT series - issues in inhalation therapy. 2) Improving technique and clinical effectiveness. *Prim Care Respir J*, 18, 76-82.
44. Hass, C., Engdahl, K., Albert, W., Setyawan, J. & Mateo, N. 2010. Patient Preferences and Perceived Ease of Use in Inhaler Features: Genuair<sup>®</sup> vs Other Inhalers [Poster]. *Poster presented at the American College of Chest Physicians Annual Congress, Vancouver, BC, Canada*, 30. Oktober - 04. November.
45. Buist, A. S., McBurnie, M. A., Vollmer, W. M., Gillespie, S., Burney, P., Mannino, D. M., Menezes, A. M., Sullivan, S. D., Lee, T. A., Weiss, K. B., Jensen, R. L., Marks, G. B., Gulsvik, A., Nizankowska-Mogilnicka, E. & on behalf of the BOLD Collaborative Research Group 2007. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet*, 370, 741-50.

46. 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. Ergebnisse der BOLD-Studie. *Dtsch Med Wochenschr*, 133, 2609-14.
47. Hoogendoorn, M., Feenstra, T. L., Schermer, T. R., Hesselink, A. E. & Rutten-van Molken, M. P. 2006. Severity distribution of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Dutch general practice. *Respir Med*, 100, 83-6.
48. Statistisches Bundesamt. 2014. *Statistisches Jahrbuch - Deutschland und Internationales* [Online]. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt. Available: [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/StatistischesJahrbuch/StatistischesJahrbuch2014.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/StatistischesJahrbuch/StatistischesJahrbuch2014.pdf?__blob=publicationFile) [Zugriff am 22.07.2015].
49. 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. *Eur Respir J*, 28, 523-32.
50. Bundesministerium für Gesundheit. 2014. *Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln* [Online]. Available: [http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2014Bund\\_Juni\\_2014.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2014Bund_Juni_2014.pdf) [Zugriff am 22.07.2015].
51. Kretschmann, J., Hagen, B., Altenhofen, L., Weber, A. & Gross, S. 2011. *Werden bei COPD-Patienten Stufenpläne der Medikation in Abhängigkeit vom Grad der Obstruktion umgesetzt? Ergebnisse aus dem Disease Management Programm (DMP) COPD in der Region Nordrhein* [Online]. In: 10. Deutscher Kongress für Versorgungsforschung; 18. GAA-Jahrestagung; 20.-22.10.2011; Köln, Deutschland. 12.10.2011. Available: <http://www.egms.de/static/en/meetings/dkvf2011/11dkvf245.shtml> [Zugriff am 22.07.2015].
52. Viegi, G., Pistelli, F., Sherrill, D. L., Maio, S., Baldacci, S. & Carrozzi, L. 2007. Definition, epidemiology and natural history of COPD. *Eur Respir J*, 30, 993-1013.
53. Lampert, T., von der Lippe, E. & Müters, S. 2013. Verbreitung des Rauchens in der Erwachsenenbevölkerung in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 56, 802-808.
54. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2015. IQWiG-Berichte - Nr. 298: Aclidiniumbromid/Formoterol - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Auftrag: A15-06.
55. Feldman, G. J., Bernstein, J. A., Hamilton, A., Nivens, M. C., Kordecki, L. & LaForce, C. 2014. The 24-h FEV1 time profile of olodaterol once daily via Respimat(R) and formoterol twice daily via Aerolizer(R) in patients with GOLD 2-4 COPD: results from two 6-week crossover studies. *Springerplus*, 3, 419.
56. Steiropoulos, P., Tzouvelekis, A. & Bouros, D. 2008. Formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 3, 205-15.
57. van der Palen, J., Ginko, T., Kroker, A., van der Valk, P., Goosens, M., Padullles, L., Seoane, B., Rebeda, L. & Garcia Gil, E. 2013. Preference, satisfaction and errors with two dry powder inhalers in patients with COPD. *Expert Opin Drug Deliv*, 10, 1023-31.
58. Vincken, W., Dekhuijzen, P. R., Barnes, P. & Group, Admit 2010. The ADMIT series - Issues in inhalation therapy. 4) How to choose inhaler devices for the treatment of COPD. *Prim Care Respir J*, 19, 10-20.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

*Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.*

Tabelle 3-18: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)                  | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe                                       | Behandlungsmodus*                                     | Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) | Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne) |
|---|---|---|--|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel   |   |   |  |   |
| Aclidinium<br>(Eklira® Genuair®/<br>Bretaris® Genuair®)<br><i>Pulver zur Inhalation</i>                 | Erwachsene Patienten mit COPD-Stufe II und COPD-Stufe III mit < 2 Exazerbationen/Jahr | 2 mal täglich 1 Hub<br>(kontinuierlich)               | 365  | 1   |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie  |   |   |  |   |
| Formoterol<br>(z. B. OXIS®<br>Turbohaler®)<br><i>Pulver zur Inhalation</i>                              | Erwachsene Patienten mit COPD-Stufe II und COPD-Stufe III mit < 2 Exazerbationen/Jahr | 2 mal täglich 1 Inhalationskapsel<br>(kontinuierlich) | 365  | 1   |
| Salmeterol<br>(Serevent® Diskus®)<br><i>Pulver zur Inhalation</i>                                       | Erwachsene Patienten mit COPD-Stufe II und COPD-Stufe III mit < 2 Exazerbationen/Jahr | 2 mal täglich 1 Inhalationskapsel<br>(kontinuierlich) | 365  | 1   |
| Tiotropium<br>(z. B. Spiriva® 18<br>Mikrogramm)<br><i>Pulver zur Inhalation</i>                         | Erwachsene Patienten mit COPD-Stufe II und COPD-Stufe III mit < 2 Exazerbationen/Jahr | 1 mal täglich 1 Inhalationskapsel<br>(kontinuierlich) | 365  | 1   |
| Tiotropium und Olodaterol<br>(Spiolto® Respimat®<br>2,5 µg/2,5 µg)<br><i>Lösung zur Inhalation</i>      | Erwachsene Patienten mit COPD-Stufe II und COPD-Stufe III mit < 2 Exazerbationen/Jahr | 1 mal täglich 2 Hübe<br>(kontinuierlich)              | 365  | 1   |
| Indacaterol und Glycopyrronium<br>(Ultibro® Breezhaler®<br>85 µg/43 µg)<br><i>Pulver zur Inhalation</i> | Erwachsene Patienten mit COPD-Stufe II und COPD-Stufe III mit < 2 Exazerbationen/Jahr | 1 mal täglich 1 Hub<br>(kontinuierlich)               | 365  | 1   |
| Umeclidinium und Vilanterol<br>(Anoro® 55 µg/22 µg)<br><i>Pulver zur Inhalation</i>                     | Erwachsene Patienten mit COPD-Stufe II und COPD-Stufe III mit < 2 Exazerbationen/Jahr | 1 mal täglich 1 Hub<br>(kontinuierlich)               | 365  | 1   |
| Aclidinium und Formoterol<br>(Duaklir® Genuair®<br>340 µg/12 µg)<br><i>Pulver zur Inhalation</i>        | Erwachsene Patienten mit COPD-Stufe II und COPD-Stufe III mit < 2 Exazerbationen/Jahr | 2 mal täglich 1 Hub<br>(kontinuierlich)               | 365  | 1   |
| * Alle Angaben sind den jeweiligen Fachinformationen zu entnehmen [1-8].                                |   |   |  |   |

*Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.*

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

Der Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels Aclidinium und der vergleichbaren Arzneimittel bei Patienten mit COPD der Stufe II und der Stufe III mit weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr wurde den aktuellen Fachinformationen entnommen [1-8]. Bei allen Therapien handelt es sich um kontinuierlich anzuwendende Dauertherapien.

Die Dosierungs- und Anwendungsempfehlung für Aclidinium sieht die zweimal tägliche Inhalation von einem Hub à 322 µg Aclidinium vor [1].

Bei den langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika (LABAs) wird für Formoterol (z. B. Oxis<sup>®</sup> Turbohaler<sup>®</sup>) laut G-BA Änderungsbeschluss zu Aclidinium vom 20. Juni 2013 sowie der amtlich definierten *Defined Daily Dose* (DDD) auf Grundlage der Anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikation bei Erwachsenen mit COPD zur Dauertherapie in der Regel zwei Mal täglich eine Inhalation empfohlen [9]. Die Fachinformation von Salmeterol (z. B. Serevent<sup>®</sup> Diskus<sup>®</sup>) sieht die zweimal tägliche Inhalation einer Pulverkapsel vor [3].

Bei dem zu den langwirksamen Anticholinergika (LAMA) zählenden Tiotropium (z. B. Spiriva<sup>®</sup> 18 Mikrogramm) wird laut Fachinformation einmal täglich eine Kapsel aus dem Handihaler empfohlen [4].

Als Fixkombination beider Wirkstoffe stehen Tiotropium und Olodaterol, Indacaterol und Glycopyrronium, Umeclidinium und Vilanterol sowie Aclidinium und Formoterol zur Verfügung. Laut Fachinformation von Tiotropium und Olodaterol (Spiolto<sup>®</sup> Respiamat<sup>®</sup> 2,5 µg/2,5 µg) wird die einmal tägliche Inhalation von zwei Einzeldosen vorgesehen [7]. Für die Dauertherapie unter Indacaterol und Glycopyrronium (Ultibro<sup>®</sup> Breezhaler<sup>®</sup> 85 µg/43 µg) wird einmal täglich die Inhalation des Inhalts einer Kapsel in der Fachinformation angegeben [8]. Die empfohlene Dosis der Fixkombination aus den Wirkstoffen Umeclidinium und Vilanterol (Anoro<sup>®</sup> 55 µg/22 µg) beträgt laut Fachinformation eine Inhalation einer Einzeldosis pro Tag [5]. Für die Fixkombination von Aclidinium und Formoterol (Duaklir<sup>®</sup> Genuair<sup>®</sup> 340 µg/12 µg) wird in der Fachinformation zweimal täglich die Inhalation einer Einzeldosis angegeben [6].

Pro Jahr ergeben sich für das zu bewertende Arzneimittel und für die zweckmäßige Vergleichstherapie bei Patienten mit COPD der Stufe II und bei Patienten mit COPD der Stufe III mit weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr jeweils 365 Behandlungstage. Da es sich um eine Dauertherapie handelt und aus den Fachinformationen jeweils keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, wird die Behandlung für ein Jahr angesetzt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 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 3-18). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie<br>(zu bewertendes<br>Arzneimittel, zweckmäßige<br>Vergleichstherapie)   | Bezeichnung der<br>Population bzw.<br>Patientengruppe  | Behandlungsmodus*  | Behandlungstage pro<br>Patient pro Jahr<br>(ggf. Spanne) |
|---|--|--|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel   |  |  |  |
| Aclidinium<br>(Eklira <sup>®</sup> Genuair <sup>®</sup> / Bretaris <sup>®</sup><br>Genuair <sup>®</sup> )<br><i>Pulver zur Inhalation</i> | Erwachsene Patienten<br>mit COPD-Stufe II und<br>COPD-Stufe III mit < 2<br>Exazerbationen/Jahr | 2 mal täglich 1 Hub<br>(kontinuierlich)                  | 365  |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie  |  |  |  |
| Formoterol<br>(z. B. OXIS <sup>®</sup> Turbohaler <sup>®</sup> )<br><i>Pulver zur Inhalation</i>  | Erwachsene Patienten<br>mit COPD-Stufe II und<br>COPD-Stufe III mit < 2<br>Exazerbationen/Jahr | 2 mal täglich 1<br>Inhalationskapsel<br>(kontinuierlich) | 365  |
| Salmeterol<br>(Serevent <sup>®</sup> Diskus <sup>®</sup> )<br><i>Pulver zur Inhalation</i>  | Erwachsene Patienten<br>mit COPD-Stufe II und<br>COPD-Stufe III mit < 2<br>Exazerbationen/Jahr | 2 mal täglich 1<br>Inhalationskapsel<br>(kontinuierlich) | 365  |
| Tiotropium<br>(z. B. Spiriva <sup>®</sup> 18<br>Mikrogramm)<br><i>Pulver zur Inhalation</i>   | Erwachsene Patienten<br>mit COPD-Stufe II und<br>COPD-Stufe III mit < 2<br>Exazerbationen/Jahr | 1 mal täglich 1<br>Inhalationskapsel<br>(kontinuierlich) | 365  |
| Tiotropium und Olodaterol<br>(Spiolto <sup>®</sup> Respimat <sup>®</sup><br>2,5 µg/2,5 µg)<br><i>Lösung zur Inhalation</i>                | Erwachsene Patienten<br>mit COPD-Stufe II und<br>COPD-Stufe III mit < 2<br>Exazerbationen/Jahr | 1 mal täglich 2 Hübe<br>(kontinuierlich)                 | 365  |
| Indacaterol und<br>Glycopyrronium<br>(Ultibro <sup>®</sup> Breezhaler <sup>®</sup><br>85 µg/43 µg)<br><i>Pulver zur Inhalation</i>        | Erwachsene Patienten<br>mit COPD-Stufe II und<br>COPD-Stufe III mit < 2<br>Exazerbationen/Jahr | 1 mal täglich 1 Hub<br>(kontinuierlich)                  | 365  |
| Umeclidinium und Vilanterol<br>(Anoro <sup>®</sup> 55 µg/22 µg)<br><i>Pulver zur Inhalation</i>   | Erwachsene Patienten<br>mit COPD-Stufe II und<br>COPD-Stufe III mit < 2<br>Exazerbationen/Jahr | 1 mal täglich 1 Hub<br>(kontinuierlich)                  | 365  |



| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)  | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe                                       | Behandlungsmodus*                    | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) |
|---|---|--------------------------------------|--|
| Aclidinium und Formoterol<br>(Duakliir® Genuair®<br>340 µg/12 µg)<br><i>Pulver zur Inhalation</i>   | Erwachsene Patienten mit COPD-Stufe II und COPD-Stufe III mit < 2 Exazerbationen/Jahr | 2 mal täglich 1 Hub (kontinuierlich) | 365  |
| * Alle Angaben sind den jeweiligen Fachinformationen zu entnehmen [1-8].  |   |                                      |  |
| <i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i> |   |                                      |  |

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)  | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe                                       | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) | Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) | Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD)  |
|---|---|--|----------------------------------|---|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>  |   |  |                                  |   |
| Aclidinium<br>(Eklira® Genuair®/<br>Bretaris® Genuair®)<br><i>Pulver zur Inhalation</i> | Erwachsene Patienten mit COPD-Stufe II und COPD-Stufe III mit < 2 Exazerbationen/Jahr | 365  | 2 x 322 µg                       | 235 060 µg =<br>235,060 mg<br><br>[1 DDD-Äquivalent x<br>365] |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>   |   |  |                                  |   |
| Formoterol<br>(z. B. OXIS®<br>Turbohaler®)<br><i>Pulver zur Inhalation</i>              | Erwachsene Patienten mit COPD-Stufe II und COPD-Stufe III mit < 2 Exazerbationen/Jahr | 365  | 2 x 12 µg                        | 8760 µg = 8,760 mg<br><br>[1 DDD-Äquivalent x<br>365]         |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)        | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe                                       | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) | Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) | Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD)          |
|---|---|--|----------------------------------|---|
| Salmeterol<br>(Serevent® Diskus®)<br>Pulver zur Inhalation                                    | Erwachsene Patienten mit COPD-Stufe II und COPD-Stufe III mit < 2 Exazerbationen/Jahr | 365  | 2 x 50 µg                        | 36 500 µg = 36,500 mg<br>[1 DDD-Äquivalent x 365]                     |
| Tiotropium<br>(z. B. Spiriva® 18 Mikrogramm)<br>Pulver zur Inhalation                         | Erwachsene Patienten mit COPD-Stufe II und COPD-Stufe III mit < 2 Exazerbationen/Jahr | 365  | 1 x 18 µg                        | 6570 µg = 6,570 mg<br>[1 DDD-Äquivalent x 365]                        |
| Tiotropium und Olodaterol<br>(Spiolto® Respimat® 2,5 µg/2,5 µg)<br>Lösung zur Inhalation      | Erwachsene Patienten mit COPD-Stufe II und COPD-Stufe III mit < 2 Exazerbationen/Jahr | 365  | 2 x 2,5 µg/2,5 µg                | 1825 µg/1825 µg = 1,825 mg/1,825 mg<br>[1 DDD-Äquivalent x 365]       |
| Indacaterol und Glycopyrronium<br>(Ultibro® Breezhaler® 85 µg/43 µg)<br>Pulver zur Inhalation | Erwachsene Patienten mit COPD-Stufe II und COPD-Stufe III mit < 2 Exazerbationen/Jahr | 365  | 1 x 85 µg/43 µg                  | 31 025 µg/15 695 µg = 31,025 mg/15,695 mg<br>[1 DDD-Äquivalent x 365] |
| Umeclidinium und Vilanterol<br>(Anoro® 55 µg/22 µg)<br>Pulver zur Inhalation                  | Erwachsene Patienten mit COPD-Stufe II und COPD-Stufe III mit < 2 Exazerbationen/Jahr | 365  | 1 x 55 µg/22 µg                  | 20 075 µg/8030 µg = 31,075 mg/8,030 mg<br>[1 DDD-Äquivalent x 365]    |
| Aclidinium und Formoterol<br>(Duaklir® Genuair® 340 µg/12 µg)<br>Pulver zur Inhalation        | Erwachsene Patienten mit COPD-Stufe II und COPD-Stufe III mit < 2 Exazerbationen/Jahr | 365  | 2 x 340 µg/12 µg                 | 248 200 µg/8760 µg = 248,200 mg/8,760 mg<br>[1 DDD-Äquivalent x 365]  |

Datenquelle: Eigene Darstellung auf Basis von Tabellen Tabelle 3-18 und Tabelle 3-19.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 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).

Der Jahresdurchschnittsverbrauch wurde jeweils der aktuellen Fachinformation bzw. für Formoterol dem Änderungsbeschluss des G-BA zu Acclidinium vom 20. Juni 2013 [9] sowie der amtlich definierten *Defined Daily Dose* (DDD) auf Grundlage der Anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikation des DIMDI entnommen [10]. Letztere wurde bei den meisten anderen Wirkstoffen für die Überprüfung des Jahresdurchschnittsverbrauchs hinzugezogen, da diese sich von den Angaben in den Fachinformationen unterscheiden kann [11]. Es sind jedoch keine Abweichungen festgestellt worden. Lediglich für die Fixkombinationen Tiotropium und Olodaterol sowie für Acclidinium und Formoterol werden zur Ermittlung des Jahresdurchschnittsverbrauchs lediglich die Fachinformationen herangezogen, da es hierzu keinen Eintrag in der amtlich definierten *Defined Daily Dose* (DDD) auf Grundlage der Anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikation des DIMDI gibt.

Bei der Verordnung von Acclidinium laut Fachinformation ergibt sich pro Patient ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 235 060 µg Acclidinium. Pro Gabe werden 322 µg Acclidinium verabreicht [1], was insgesamt 730 Einzeldosen im Jahr entspricht.

Für Formoterol (z. B. OXIS<sup>®</sup> Turbohaler<sup>®</sup>) wird laut dem Änderungsbeschluss des G-BA zu Acclidinium vom 20. Juni 2013 [9] sowie der amtlich definierten *Defined Daily Dose* (DDD) auf Grundlage der Anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikation des DIMDI [10] die zweimal tägliche Gabe von 12 µg angegeben. Dies entspricht einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 8760 µg bzw. 730 Einzeldosen.

Die Fachinformation für Salmeterol (z. B. Serevent<sup>®</sup> Diskus<sup>®</sup>) gibt die Dosierung von zweimal täglich 50 µg an [3]. Dies entspricht einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 36 500 µg bzw. 730 Einzeldosen.

Für Tiotropium (z. B. Spiriva<sup>®</sup> 18 Mikrogramm) wird in der Fachinformation die einmal tägliche Gabe von 18 µg Tiotropium angegeben [4]. Dies entspricht einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 6570 µg bzw. 365 Einzeldosen.

Bei der Anwendung der Fixkombination aus Tiotropium und Olodaterol (Spiolto<sup>®</sup> Respimat<sup>®</sup> 2,5 µg/2,5 µg) werden pro Gabe je 2,5 µg des Wirkstoffes gegeben. Empfohlen wird laut Fachinformation eine Tagesdosis von 5 µg Tiotropium und 5 µg Olodaterol [7], was einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 730 Einzeldosen entspricht, bzw. 1825 µg je Wirkstoff.

Die Fixkombination aus Indacaterol und Glycopyrronium (Ultibro<sup>®</sup> Breezhaler<sup>®</sup> 85 µg/43 µg) enthält je abgegebener Dosis 85 µg Indacaterol und 43 µg Glycopyrronium. Die empfohlene Dosis laut Fachinformation besteht aus der einmal täglichen Inhalation einer Einzeldosis, was einem durchschnittlichen Jahresverbrauch von 31 025 µg Indacaterol bzw. 15 695 µg Glycopyrronium in 365 Einzeldosen entspricht [8].

Für die Anwendung der fixen Kombination aus den Wirkstoffen Umeclidinium und Vilanterol (Anoro<sup>®</sup> 55 µg/22 µg) wird laut Fachinformation die einmal tägliche Inhalation einer Einzeldosis mit 55 µg Umeclidinium und 22 µg Vilanterol empfohlen [5]. Im Jahresdurchschnitt ergeben sich daher 365 Einzeldosen bzw. 20 075 µg Umeclidinium und 8030 µg Vilanterol.

Die Tagesdosis für die Fixkombination Aclidinium und Formoterol (Duaklir<sup>®</sup> Genuair<sup>®</sup> 340 µg/12 µg) wird in der Fachinformation mit einer zweimal täglichen Inhalation einer Einzeldosis angegeben [6]. Im Jahr verbraucht ein Patient damit im Durchschnitt 730 Einzeldosen bzw. 248 200 µg Aclidinium und 8760 µg Formoterol.

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

Geben Sie in Tabelle 3-21 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V 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 3-21: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)  | Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive) | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro |
|---|---|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel   |   |   |
| Aclidinium<br>(Eklira <sup>®</sup> Genuair <sup>®</sup> / Bretaris <sup>®</sup> Genuair <sup>®</sup> )<br>Pulver zur Inhalation | PZN: 02260389/ 09924102, 322 µg<br>Ein Inhalator und Pulver zur Inhalation mit 60 Einzeldosen<br>48,92 €  | 47,15 €<br>[1,77 €]   |
|   | PZN: 02290568/ 09924119, 322 µg<br>Drei Inhalatoren und Pulver zur Inhalation mit je 60 Einzeldosen (insgesamt 180 Einzeldosen)<br>124,78 €   | 123,01 €<br>[1,77 €]  |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie  |   |   |
| Formoterol<br>(z. B. OXIS <sup>®</sup> Turbohaler <sup>®</sup> )<br>Pulver zur Inhalation                                       | PZN: 08510261, 12 µg<br>Ein Pulverinhalator und Inhalationskapseln mit 60 Einzeldosen<br>44,51 €<br>Festbetrag: 37,62 €   | 42,74 €<br>[1,77 €]<br>Festbetrag:<br>35,85 €<br>[1,77 €]     |
|   | PZN: 08859058, 12 µg<br>Drei Pulverinhalatoren und Inhalationskapseln mit je 60 Einzeldosen (insgesamt 180 Einzeldosen)<br>106,45 €<br>Festbetrag: 86,18 €                                | 104,68 €<br>[1,77 €]<br>Festbetrag:<br>84,41 €<br>[1,77 €]    |

| <b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>        | <b>Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b> | <b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>   |
|--|--|--|
| Salmeterol<br>(Serevent® Diskus®)<br><i>Pulver zur Inhalation</i>                                    | PZN: 07320297, 50 µg<br>Ein Diskus und einzeldosiertes Pulver mit 60 Einzeldosen<br>62,28 €<br>Festbetrag: 44,96 €   | 56,45 €<br>[1,77 € <sup>1</sup> ; 4,06 € <sup>4</sup> ]<br>Festbetrag:<br>39,13 €<br>[1,77 € <sup>1</sup> ; 4,06 € <sup>4</sup> ]  |
|  | PZN: 08652498, 50 µg<br>Zweimal ein Diskus und einzeldosiertes Pulver mit je 60 Einzeldosen (insgesamt 120 Einzeldosen)<br>111,55 €<br>Festbetrag: 76,36 €                                       | 101,83 €<br>[1,77 € <sup>1</sup> ; 7,95 € <sup>4</sup> ]<br>Festbetrag:<br>66,64 €<br>[1,77 € <sup>1</sup> ; 4,06 € <sup>4</sup> ] |
| Tiotropium<br>(z. B. Spiriva® 18 Mikrogramm)<br><i>Pulver zur Inhalation</i>                         | PZN: 02286532, 18 µg<br>Kapseln mit Inhalationspulver + HandiHaler mit 30 Einzeldosen<br>69,15 €   | 62,39 €<br>[1,77 € <sup>1</sup> ; 3,22 € <sup>2</sup> ;<br>1,77 € <sup>3</sup> ]   |
|  | PZN: 01686873, 18 µg<br>Kapseln mit Inhalationspulver Nachfüllpackung mit 30 Einzeldosen<br>67,66 €  | 61,03 €<br>[1,77 € <sup>1</sup> ; 3,14 € <sup>2</sup> ;<br>1,72 € <sup>3</sup> ]   |
|  | PZN: 02286549, 18 µg<br>Kapseln mit Inhalationspulver Nachfüllpackung mit 60 Einzeldosen<br>124,85 €   | 111,30 €<br>[1,77 € <sup>1</sup> ; 6,30 € <sup>2</sup> ;<br>5,48 € <sup>3</sup> ]  |
|  | PZN: 03649221, 18 µg<br>Kapseln mit Inhalationspulver Nachfüllpackung mit 90 Einzeldosen<br>176,30 €   | 160,37 €<br>[1,77 € <sup>1</sup> ; 9,15 € <sup>2</sup> ;<br>5,01 € <sup>3</sup> ]  |
| Tiotropium und Olodaterol<br>(Spiolto® Respimat® 2,5 µg/2,5 µg)<br><i>Lösung zur Inhalation</i>      | PZN: 11024423, 2,5 µg/2,5 µg<br>Ein Respimat Inhalator und eine Patrone mit 60 Hüben (30 therapeutischen Dosen)<br>87,61 €   | 81,60 €<br>[1,77 € <sup>1</sup> ; 4,24 € <sup>2</sup> ]  |
| Indacaterol und Glycopyrronium<br>(Ultibro® Breezhaler® 85 µg/43 µg)<br><i>Pulver zur Inhalation</i> | PZN: 04857708, 85 µg/43 µg<br>Ein Inhalator mit 30 Hartkapseln zur Inhalation<br>86,06 €   | 80,13 €<br>[1,77 € <sup>1</sup> ; 4,16 € <sup>2</sup> ]  |
|  | PZN: 04857714, 85 µg/43 µg<br>Drei Inhalatoren mit je 30 Hartkapseln zur Inhalation (insgesamt 90 Einzeldosen)<br>236,22 €   | 221,98 €<br>[1,77 € <sup>1</sup> ; 12,47 € <sup>2</sup> ]  |

| <b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>   | <b>Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b> | <b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b> |
|---|--|--|
| Umeclidinium und Vilanterol<br>(Anoro <sup>®</sup> 55 µg/22 µg)<br><i>Pulver zur Inhalation</i>   | PZN: 10045133, 55 µg/22 µg<br>Ein Inhalator und einzeldosiertes Pulver mit 30 Einzeldosen<br>59,02 €   | 54,59 €<br>[1,77 € <sup>1</sup> ; 2,66 € <sup>2</sup> ]              |
|   | PZN: 10045156, 55 µg/22 µg<br>Drei Inhalatoren und einzeldosiertes Pulver mit je 30 Einzeldosen (insgesamt 90 Einzeldosen)<br>155,07 €   | 145,32 €<br>[1,77 € <sup>1</sup> ; 7,98 € <sup>2</sup> ]             |
| Aclidinium und Formoterol<br>(Duaklir <sup>®</sup> Genuair <sup>®</sup> 340 µg/12 µg)<br><i>Pulver zur Inhalation</i>   | PZN: 10744687, 340 µg/12 µg<br>Ein Inhalator und einzeldosiertes Pulver mit je 60 Einzeldosen<br>78,87 €   | 73,34 €<br>[1,77 € <sup>1</sup> ; 3,76 € <sup>2</sup> ]              |
|   | PZN: 10744693, 340 µg/12 µg<br>Drei Inhalatoren und einzeldosiertes Pulver mit je 60 Einzeldosen (insgesamt 180 Einzeldosen)<br>214,66 €   | 201,61 €<br>[1,77 € <sup>1</sup> ; 11,28 € <sup>2</sup> ]            |
| <sup>1</sup> Pflichtrabatt der Apotheken gemäß § 130 Abs. 1 SGB V.<br><sup>2</sup> Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 1 SGB V.<br><sup>3</sup> Rabatt gemäß Preismoratorium des AVWG, § 130a Abs. 3a SGB V.<br><sup>4</sup> Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 3b SGB V. |  |  |

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte werden zur Ermittlung der tatsächlichen Kosten von dem jeweiligen Apothekenverkaufspreis (AVP) abgezogen:

- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 Euro für verschreibungspflichtige Präparate),
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (aktuell 7 % für patentgeschützte Produkte),
- ggf. Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium) und
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel (Generikarabatt).

Handelsformen und Preisinformationen wurden der Lauer-Taxe zum Stand 01.09.2015 entnommen. Die oben aufgeführten gesetzlichen Abschläge werden sowohl bei den

Handelsformen des zu bewertenden Arzneimittels als auch bei denjenigen der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt.

Nach § 35 Abs. 5 S. 1 SGB V sind Festbeträge so festzusetzen, dass eine wirtschaftliche Versorgung gewährleistet ist, sprich: eine Verordnung zum Festbetrag kann nicht unwirtschaftlich sein. Da die Anforderungen an die zweckmäßige Vergleichstherapie im Einklang mit dem Wirtschaftlichkeitsgebot gemäß § 12 SGB V stehen, werden, wo möglich, die entsprechenden Festbeträge zur Berechnung der Jahrestherapiekosten herangezogen.

### **Kosten für Aclidinium (Eklira<sup>®</sup> Genuair<sup>®</sup>/ Bretaris<sup>®</sup> Genuair<sup>®</sup>)**

Der AVP von Aclidinium (Eklira<sup>®</sup> Genuair<sup>®</sup>/ Bretaris<sup>®</sup> Genuair<sup>®</sup>) in der Packungsgröße 60 Einzeldosen beträgt 48,92 € (inkl. 19 % Mehrwertsteuer). Für die Packung mit 3 Inhalatoren à 60 Einzeldosen (insgesamt 180 Einzeldosen) wird ein AVP in Höhe von 124,78 € (inkl. 19 % Mehrwertsteuer) angegeben. Für die Ermittlung der Jahrestherapiekosten ist die größere Packung mit den 3 Inhalatoren von Relevanz, die ausgehend vom AVP die günstigste Packung ist (0,82 € zu 0,69 € pro Gabe). Nach Abzug der gesetzlichen Rabatte (Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V; Herstellerabschläge nach § 130a Abs. 1, Abs. 3a SGB V) ergeben sich tatsächliche Kosten für die GKV in Höhe von 47,15 € bzw. 123,01 € pro Packung (0,79 € zu 0,68 € pro Gabe). Pro Jahr benötigt ein Patient 730 Hübe (365 Tage x 2 Hübe/Tag = 730 Hübe). Daraus ergeben sich Jahrestherapiekosten für einen Patienten in Höhe von 496,40 € (730 Hübe x 0,68 €/Hub) (Tabelle 3-25).

Dieses Vorgehen zur Berechnung der Jahrestherapiekosten von Aclidinium wird auch bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten für die Handelsformen der zweckmäßigen Vergleichstherapie verwendet. Die Einzelpreise der Packungen können aus Tabelle 3-21 entnommen werden. Es wurden für diese Darstellung nur auf dem Markt befindliche Originalpackungen mit ihrer jeweiligen Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße herangezogen. Zudem wurden Packungen, die nicht im Vertrieb oder nur für den Einsatz im Krankenhaus zugelassen sind oder die (re-)importiert wurden, ausgeschlossen. Zur Kalkulation der Jahrestherapiekosten für diese Präparate werden entsprechend jeweils die größten Packungen (in der Regel die N3-Packungen) zugrunde gelegt. Ausgehend vom AVP wird die günstigste Packung abzüglich gesetzlicher Rabatte dargestellt. Falls vorhanden, werden Festbeträge anstelle der AVP zur Kostenberechnung gewählt.

### **Kosten für die Formoterol-Handelsform (z. B. OXIS<sup>®</sup> Turbohaler<sup>®</sup>)**

Der Wirkstoff Formoterol unterliegt dem Festbetragssystem. Der Festbetrag für OXIS<sup>®</sup> Turbohaler<sup>®</sup> liegt für eine Packung mit 60 Einzeldosen bei 37,62 € (inkl. 19 % Mehrwertsteuer) bzw. für eine Packung mit 180 Einzeldosen bei 86,18 € (inkl. 19 % Mehrwertsteuer) (0,63 € bzw. 0,48 € je Gabe). Nach Abzug des Apothekenabschlags (§ 130 Abs. 1 SGB V) und des Herstellerabschlags (§ 130a Abs. 3a SGB V) entstehen der GKV somit tatsächliche Kosten in Höhe von 35,85 € bzw. von 84,41 € pro Packung (0,60 € bzw. 0,47 € je Gabe). Zur Ermittlung der Jahrestherapiekosten wird für die Therapie mit dem OXIS<sup>®</sup> Turbohaler<sup>®</sup> die größere Packung herangezogen, da diese auf Basis des Festbetrages



die günstigere Alternative darstellt. Pro Jahr benötigt ein Patient 730 Hübe (365 Tage x 2 Hübe/Tag = 730 Hübe). Daraus ergeben sich Jahrestherapiekosten für einen Patienten in Höhe von 343,10 € (730 Hübe x 0,47 €/Hub) (Tabelle 3-25).

#### **Kosten für Salmeterol (z. B. Serevent® Diskus®)**

Der Wirkstoff Salmeterol unterliegt ebenfalls dem Festbetragssystem. Für eine Packung Serevent® Diskus® mit 60 Einzeldosen beträgt der Festbetrag 44,96 € (inkl. 19 % Mehrwertsteuer), für eine Packung Serevent® Diskus® mit 120 Einzeldosen beträgt der Festbetrag 76,36 € (0,75 € bzw. 0,64 €/je Gabe). Nach Abzug des Apothekenabschlags (§ 130 Abs. 1 SGB V) und des Rabatts gem. § 130a Abs. 3b SGB V entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 39,13 € für eine Packung mit 60 Einzeldosen, entsprechend entstehen der GKV für eine Packung mit 120 Einzeldosen Kosten in Höhe von 66,64 € (0,65 € bzw. 0,56 € je Gabe). Da auf Festbetragsbasis die Kosten für die größere Packung geringer sind, werden die Jahrestherapiekosten auch hier anhand der Preise für die größere Packung ermittelt. Pro Jahr benötigt ein Patient 730 Hübe (365 Tage x 2 Hübe/Tag = 730 Hübe). Daraus ergeben sich Jahrestherapiekosten für einen Patienten in Höhe von 408,80 € (730 Hübe x 0,56 €/Hub) (Tabelle 3-25).

#### **Kosten für Tiotropium (z. B. Spiriva® 180 Mikrogramm)**

Bei Spiriva® 180 Mikrogramm beträgt der AVP 69,15 € (inklusive 19 % Mehrwertsteuer) für eine Packung mit 30 Einzeldosen und einem HandiHaler (2,31 € je Gabe). Nach Abzug der Herstellerrabatte (§ 130a Abs. 1, Abs. 3a SGB V) und des Apothekenabschlags (§ 130 Abs. 1 SGB V) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 62,39 € pro Packung (2,08 € je Gabe). Für die Nachfüllpackungen mit einem Inhalator à 30, 60 bzw. 90 Einzeldosen wird ein AVP in Höhe von 67,66 €, 124,85 € bzw. 176,30 € (inkl. 19 % Mehrwertsteuer) angegeben (je Gabe 2,26 €, 2,08 € bzw. 1,96 €). Für die Ermittlung der Jahrestherapiekosten ist eine Packung inklusive HandiHaler (Device wird 1 Jahr lang verwendet) mit 30 Einzeldosen sowie danach folgend die größte Nachfüllpackung mit 90 Einzeldosen von Relevanz. Nach Verbrauch der ersten Packung stellt diese ausgehend vom AVP damit die günstigste Packung dar. Nach Abzug der gesetzlichen Rabatte (Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V; Herstellerabschläge nach § 130a Abs. 1, Abs. 3a SGB V) ergeben sich tatsächliche Kosten für die GKV in Höhe von 160,37 € pro Packung (1,78 € je Gabe). Pro Jahr benötigt ein Patient 1 Packung samt HandiHaler mit 30 Einzeldosen sowie 335 weitere Einzeldosen (365 Tage x 1 Hub/Tag – 30 Tage (Anfangspackung) = 335 Hübe). Daraus ergeben sich Jahrestherapiekosten für einen Patienten in Höhe von 658,70 € (30 Hübe x 2,08 €/Hub + 335 Hübe x 1,78 €/Hub) (Tabelle 3-25).

#### **Kosten für Tiotropium und Olodaterol (Spiolto® Respimat® 2,5 µg/2,5 µg)**

Der AVP für Spiolto® Respimat® 2,5 µg/2,5 µg für eine Packung mit 60 Einzeldosen beträgt 87,61 € (inklusive 19 % Mehrwertsteuer). Nach Abzug aller gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Apothekenabschlag gem. § 130 Abs. 1 SGB V und Herstellerabschlag gem. § 130a Abs. 1 SGB V) entstehen der GKV pro Packung Kosten in Höhe von 81,60 €

Unter der Behandlung mit Spiolto<sup>®</sup> Respimat<sup>®</sup> benötigt ein Patient pro Jahr 730 Hübe (365 Tage x 2 Hübe/Tag = 730 Hübe). Bei einem Preis von 1,36 € pro Hub ergeben sich demnach pro Patienten Jahrestherapiekosten in Höhe von 992,80 € für die GKV (Tabelle 3-25).

#### **Kosten für Indacaterol und Glycopyrronium (Ultibro<sup>®</sup> Breezhaler<sup>®</sup> 85 µg/43 µg)**

Eine Packung Ultibro<sup>®</sup> Breezhaler<sup>®</sup> 85 µg/43 µg mit 30 Einzeldosen kostet auf AVP-Basis (inklusive 19 % Mehrwertsteuer) 86,06 €, eine Packung mit 3 x 30 Einzeldosen (insgesamt 90 Einzeldosen) kostet 236,22 € (inklusive 19 % Mehrwertsteuer). Nach Abzug des Apothekenabschlags gem. § 130 Abs. 1 SGB V und des Herstellerabschlags gem. § 130a Abs. 1 SGB V liegt der Preis für eine Packung bei 80,13 € bzw. bei 221,98 €. Die Kosten für die GKV liegen demnach für einen Hub bei 2,67 € bzw. 2,47 €. Für die Ermittlung der Jahrestherapiekosten wird die größere Packung mit insgesamt 90 Einzeldosen herangezogen, da die Kosten pro Hub auf Basis des AVP abzüglich aller gesetzlich festgeschriebenen Rabatte günstiger sind als bei der kleineren Packung. Die tägliche Dosis für eine Behandlung mit Ultibro<sup>®</sup> Breezhaler<sup>®</sup> beträgt 1 Hub, was einem Jahresverbrauch von 365 Hüben entspricht (365 Tage x 1 Hub/Tag = 365 Hübe). Jährlich entstehen der GKV demnach bei dieser Behandlung Kosten in Höhe von 901,55 € pro Patient (Tabelle 3-25).

#### **Kosten für Umeclidinium und Vilanterol (Anoro<sup>®</sup> 55 µg/22 µg)**

Für Anoro<sup>®</sup> 55 µg/22 µg beträgt der Preis einer Packung mit 30 Einzeldosen auf Basis des AVP inklusive 19 % Mehrwertsteuer 59,02 € und für eine Packung mit insgesamt 90 Einzeldosen (3 x 30 Einzeldosen) 155,07 €. Der GKV entstehen tatsächliche Kosten pro Packung in Höhe von 54,59 € bzw. 145,32 € nach Abzug aller gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Apothekenabschlag gem. § 130 Abs. 1 SGB V und Herstellerabschlag gem. § 130a Abs. 1 SGB V). Pro Hub fallen damit Kosten von 1,82 € bzw. 1,61 € an. Da die Kosten pro Hub in der größeren Packung geringer sind als in der kleineren Packung, wird die Packung mit insgesamt 90 Einzeldosen für die Kalkulation der Jahrestherapiekosten herangezogen. Pro Tag benötigt ein Patient 365 Hübe (365 Tage x 1 Hub/Tag = 365 Hübe), was zu Jahrestherapiekosten von insgesamt 587,65 € pro Patient für die GKV führt (Tabelle 3-25).

#### **Kosten für Aclidinium und Formoterol (Duaklir<sup>®</sup> Genuair<sup>®</sup> 340 µg/12 µg)**

Eine Packung Duaklir<sup>®</sup> Genuair<sup>®</sup> 340 µg/12 µg mit 60 Einzeldosen kostet auf Basis des AVP 78,87 €, eine Packung mit 3 x 60 Einzeldosen (insgesamt 180 Einzeldosen) kostet 214,66 € (inklusive 19 % Mehrwertsteuer). Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Apothekenabschlag gem. § 130 Abs. 1 SGB V und Herstellerabschlag gem. § 130a Abs. 1 SGB V) liegt der Preis für eine Packung bei 73,34 € bzw. bei 201,61 €. Für einen Hub fallen demnach Kosten in Höhe von 1,22 € bzw. 1,12 € für die GKV an. Zur Ermittlung der Jahrestherapiekosten wird die größere Packung mit insgesamt 180 Einzeldosen herangezogen, da die Kosten pro Hub auf Basis des AVP abzüglich aller gesetzlich festgeschriebenen Rabatte günstiger sind als bei der kleineren Packung. Patienten erhalten pro

Tag 2 Hübe, was einem Jahresverbrauch von 730 Hüben Duaklir® Genuair® entspricht (365 Tage x 2 Hübe/Tag = 730 Hübe). Jährlich entstehen der GKV demnach unter Behandlungskosten in Höhe von 817,60 €pro Patient (Tabelle 3-25).

Mit den dargestellten Preisen werden alle folgenden Berechnungen durchgeführt.

### 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 3-22 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-22: 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 |
|--|---|---|--|---|
| Regelhaft fallen keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.             |   |   |  |   |
| Datenquelle: Fachinformation des jeweiligen Arzneimittels [1-8].                       |   |   |  |   |

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Nicht zutreffend.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-22 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

| Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung | Kosten pro Leistung in Euro |
|---|-----------------------------|
| Nicht zutreffend.                                   |                             |

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Nicht zutreffend.

*Geben Sie in Tabelle 3-24 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 3-22 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-23 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-16 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-17 (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 3-24: 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 |
|--|---|---|---|--|
| Nicht zutreffend.  |   |   |   |  |

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-25 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 0, Tabelle 3-16, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-17) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-25: 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>1</sup> |
|---|---|--|---|
| <b>Erwachsene Patienten mit COPD-Stufe II</b>   |   |  |   |
| Zu bewertendes Arzneimittel   |   |  |   |
| Aclidinium<br>(Eklira <sup>®</sup> Genuair <sup>®</sup> / Bretaris <sup>®</sup> Genuair <sup>®</sup> )<br>Pulver zur Inhalation | Erwachsene Patienten mit COPD-Stufe II          | 496,40 €                                 | 1 002 708 640,40 €<br>–<br>1 184 659 096,40 €           |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie  |   |  |   |
| Formoterol<br>(z. B. OXIS <sup>®</sup> Turbohaler <sup>®</sup> )<br>Pulver zur Inhalation                                       | Erwachsene Patienten mit COPD-Stufe II          | 343,10 €                                 | 693 048 619,10 €<br>–<br>818 808 493,10 €               |
| Salmeterol<br>(Serevent <sup>®</sup> Diskus <sup>®</sup> )<br>Pulver zur Inhalation   | Erwachsene Patienten mit COPD-Stufe II          | 408,80 €                                 | 825 760 056,80 €<br>–<br>975 601 608,80 €               |
| Tiotropium<br>(z. B. Spiriva <sup>®</sup> 18 Mikrogramm)<br>Pulver zur Inhalation   | Erwachsene Patienten mit COPD-Stufe II          | 658,70 €                                 | 1 330 548 310,70 €<br>–<br>1 571 988 208,70 €           |
| Tiotropium und Olodaterol<br>(Spiolto <sup>®</sup> Respimat <sup>®</sup> 2,5 µg/2,5 µg)<br>Lösung zur Inhalation                | Erwachsene Patienten mit COPD-Stufe II          | 992,80 €                                 | 2 005 417 280,80 €<br>–<br>2 369 318 192,80 €           |
| Indacaterol und Glycopyrronium<br>(Ultibro <sup>®</sup> Breezhaler <sup>®</sup> 85 µg/43 µg)<br>Hartkapsel zur Inhalation       | Erwachsene Patienten mit COPD-Stufe II          | 901,55 €                                 | 1 821 095 839,55 €<br>–<br>2 151 549 976,55 €           |
| Umeclidinium und Vilanterol<br>(Anoro <sup>®</sup> 55 µg/22 µg)<br>Pulver zur Inhalation  | Erwachsene Patienten mit COPD-Stufe II          | 587,65 €                                 | 1 187 030 081,65 €<br>–<br>1 402 427 312,65 €           |

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

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)   | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>1</sup> |
|--|---|--|---|
| Aclidinium und Formoterol<br>(Duaklir <sup>®</sup> Genuair <sup>®</sup> 340 µg/12 µg)<br><i>Pulver zur Inhalation</i>  | Erwachsene Patienten mit COPD-Stufe II          | 817,60 €                                 | 1 651 520 113,60 €<br>–<br>1 951 203 217,60 €           |
| <b>Erwachsene Patienten mit COPD-Stufe III mit &lt; 2 Exazerbationen/Jahr</b>  |   |  |   |
| Zu bewertendes Arzneimittel  |   |  |   |
| Aclidinium<br>(Eklira <sup>®</sup> Genuair <sup>®</sup> / Bretaris <sup>®</sup> Genuair <sup>®</sup> )<br><i>Pulver zur Inhalation</i>   | COPD-Stufe III mit < 2 Exazerbationen/Jahr      | 496,40 €                                 | 63 503 459,20 €<br>–<br>75 050 716,00 €                 |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie   |   |  |   |
| Formoterol<br>(z. B. OXIS <sup>®</sup> Turbohaler <sup>®</sup> )<br><i>Pulver zur Inhalation</i>   | COPD-Stufe III mit < 2 Exazerbationen/Jahr      | 343,10 €                                 | 43 892 096,80 €<br>–<br>51 873 289,00 €                 |
| Salmeterol<br>(Serevent <sup>®</sup> Diskus <sup>®</sup> )<br><i>Pulver zur Inhalation</i>   | COPD-Stufe III mit < 2 Exazerbationen/Jahr      | 408,80 €                                 | 52 296 966,40 €<br>–<br>61 806 472,00 €                 |
| Tiotropium<br>(z. B. Spiriva <sup>®</sup> 18 Mikrogramm)<br><i>Pulver zur Inhalation</i>   | COPD-Stufe III mit < 2 Exazerbationen/Jahr      | 658,70 €                                 | 84 266 173,60 €<br>–<br>99 588 853,00 €                 |
| Tiotropium und Olodaterol<br>(Spiolto <sup>®</sup> Respimat <sup>®</sup> 2,5 µg/2,5 µg)<br><i>Lösung zur Inhalation</i>  | COPD-Stufe III mit < 2 Exazerbationen/Jahr      | 992,80 €                                 | 127 006 918,40 €<br>–<br>150 101 432,00 €               |
| Indacaterol und Glycopyrronium<br>(Ultibro <sup>®</sup> Breezhaler <sup>®</sup> 85 µg/43 µg)<br><i>Pulver zur Inhalation</i>   | COPD-Stufe III mit < 2 Exazerbationen/Jahr      | 901,55 €                                 | 115 333 488,40 €<br>–<br>136 305 344,50 €               |
| Umeclidinium und Vilanterol<br>(Anoro <sup>®</sup> 55 µg/22 µg)<br><i>Pulver zur Inhalation</i>  | COPD-Stufe III mit < 2 Exazerbationen/Jahr      | 587,65 €                                 | 75 176 889,20 €<br>–<br>88 846 803,50 €                 |
| Aclidinium und Formoterol<br>(Duaklir <sup>®</sup> Genuair <sup>®</sup> 340 µg/12 µg)<br><i>Pulver zur Inhalation</i>  | COPD-Stufe III mit < 2 Exazerbationen/Jahr      | 817,60 €                                 | 104 593 932,80 €<br>–<br>123 612 944,00 €               |
| <sup>1</sup> Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 0, Tabelle 3-16, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-17 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden. (Patienten COPD-Stufe II: Minimum: 2 019 961 Patienten; Maximum: 2 386 501 Patienten; Patienten COPD-Stufe III mit weniger als 2 Exazerbationen/Jahr: Minimum: 127 928 Patienten; Maximum: 151 190 Patienten).<br>Rechenbeispiel zur Ermittlung der Jahrestherapiekosten für die GKV insgesamt in Euro am Beispiel Aclidinium:<br>496,40 €(Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro) x 2 019 961 (Minimum COPD-Patienten Stufe II)<br>= 1 002 708 640,40 € |   |  |   |

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

*Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 0 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Aclidinium befindet sich bereits auf dem Markt, daher werden im Folgenden IMS<sup>®</sup>-Daten zu den Versorgungsanteilen herangezogen. Der IMS<sup>®</sup> Disease Analyzer greift auf Daten aus dem Praxisalltag zurück. Die Datenbank beinhaltet anonymisierte Informationen aus einem repräsentativen Panel mit insgesamt mehr als 2.500 Praxen (Hausärzte und verschiedene Facharztgruppen) mit insgesamt mehr als 20 Millionen aEMR (anonymized Electronic Medical Records). Für dieses Dossier wird eine Analyse mit dem Stand Dezember 2014 herangezogen.

Insgesamt wurden im Jahr 2014 von Januar bis Dezember 555 862 Patienten mit der Diagnose COPD in Deutschland mit einem der folgenden Präparate aus der Wirkstoffklasse der langwirksamen Anticholinergika (LAMA) behandelt: Bretaris<sup>®</sup>, Eklira<sup>®</sup>, Seebri<sup>®</sup> oder Spiriva<sup>®</sup>. Insgesamt 78 844 Patienten haben eine Behandlung mit Bretaris<sup>®</sup> oder Eklira<sup>®</sup> erhalten, was einem Anteil von 14,18 % entspricht [12].

Im relevanten Vorjahreszeitraum wurden 78 844 Patienten mit Aclidinium behandelt. Es kann nach drei Jahren Marktverfügbarkeit des Präparates davon ausgegangen werden, dass in absehbarer Zukunft keine größeren Schwankungen im Ordnungsverhalten auftreten. Dies bedeutet, dass die definierte Zielpopulation (vgl. Abschnitt 3.2.4) eine Überschätzung der tatsächlich behandelten Patienten darstellt.

### Kontraindikationen

Gemäß der Fachinformation [1] gibt es folgende Kontraindikationen für Aclidinium:

Überempfindlichkeit gegen

- Aclidinium oder
- Atropin oder eines seiner Derivate, einschließlich Ipratropium, Oxitropium oder Tiotropium oder
- einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

### **Therapieabbrüche**

Es gibt keine zuverlässigen Quellen zur Bestimmung der Therapieabbrüche.

Die Rate der Therapieabbrüche in den klinischen Studien findet sich im entsprechenden Abschnitt von Modul 4.

### **Stationärer Bereich**

Es gibt keine zuverlässigen Quellen zur Bestimmung der Kosten durch Acridinium im stationären Bereich.

### **Patientenpräferenzen**

Es gibt keine zuverlässigen Quellen zur Bestimmung der Patientenpräferenzen in Zusammenhang mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

*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.*

Hierzu können keine zuverlässigen Angaben gemacht werden.

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2 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.*



Die Angaben der Abschnitte 3.3.1 bis 3.3.5 stützen sich auf die folgenden Quellen:

- Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie [1-4],
- Angaben aus der aktuellen Version der Lauer-Taxe [Stand: 15.09.2015],
- Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation und DDD-Festlegung für das Jahr 2015 [10],
- Methodik der anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikation und DDD-Festlegung nach DIMDI [11].

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. AstraZeneca GmbH Stand: April 2015. Fachinformation Eklira<sup>®</sup> Genuair<sup>®</sup> 322 Mikrogramm Pulver zur Inhalation.
2. AstraZeneca GmbH Stand: Januar 2015. Fachinformation Oxis<sup>®</sup> Turbohaler<sup>®</sup> 12 Mikrogramm Pulver zur Inhalation.
3. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG Stand: Februar 2015. Fachinformation Serevent<sup>®</sup> Dossier-Aerosol Serevent<sup>®</sup> Diskus<sup>®</sup>.
4. Boehringer Ingelheim Stand: November 2014. Fachinformation SPIRIVA<sup>®</sup> 18 Mikrogramm.
5. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG Stand: März 2015. Fachinformation ANORO<sup>®</sup>.
6. AstraZeneca GmbH Stand: Februar 2015. Fachinformation Duaklir<sup>®</sup> Genuair<sup>®</sup> 340 Mikrogramm/12 Mikrogramm Pulver zur Inhalation.
7. Boehringer Ingelheim Stand: Juli 2015. Fachinformation Spiolto<sup>®</sup> Respimat<sup>®</sup> 2,5 Mikrogramm/2,5 Mikrogramm pro Hub Lösung zur Inhalation.
8. Novartis Pharma GmbH Stand: Januar 2015. Fachinformation Ultibro<sup>®</sup> Breezhaler<sup>®</sup>.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss 2014. Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2013-B-114 - Aclidiniumbromid und Formoterol zur bronchialerweiternden Erhaltungstherapie und Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit COPD. Berlin: 08.04.2014.
10. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) 2015. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2015.
11. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) 2014. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2014.
12. IMS<sup>®</sup> 2015. Disease Analyzer.

### **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.*

## Anforderungen aus der Fachinformation

Die folgenden Anforderungen ergeben sich aus der Fachinformation [1]:

**FACHINFORMATION (ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS)**

**AstraZeneca** AstraZeneca GmbH, 22176 Wedel

**Eklira® Genuair® 322 Mikrogramm Pulver zur Inhalation**

---

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Eklira® Genuair® 322 Mikrogramm Pulver zur Inhalation

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede abgegebene Dosis (die über das Mundstück abgegebene Dosis) enthält 322 µg Acclidinium (als 375 µg Acclidiniumbromid). Dies entspricht einer abgemessenen Dosis von 343 µg Acclidinium (als 400 µg Acclidiniumbromid).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:  
Jede abgemessene Dosis enthält 12,6 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Pulver zur Inhalation.

Weißes oder fast weißes Pulver in einem weißen Inhalator mit integriertem Dosisanzeiger und einer grünen Dosiertaste.

**4. KLINISCHE ANGABEN**

**4.1 Anwendungsgebiete**

Eklira Genuair wird als bronchodilatatorische Dauertherapie zur Behandlung von Symptomen bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angewendet.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Dosierung  
Die empfohlene Dosis ist eine Inhalation von 322 µg Acclidinium zweimal täglich.

Wenn eine Dosis ausgelassen wird, soll die folgende Dosis sobald wie möglich angewendet werden. Wenn allerdings der Zeitpunkt für die Anwendung der nächsten Dosis bereits kurz bevorsteht, sollte die vergessene Dosis ausgelassen werden.

Ältere Patienten  
Bei älteren Patienten sind keine Dosisanpassungen erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).


Nierenfunktionsstörung  
Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung sind keine Dosisanpassungen erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung  
Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung sind keine Dosisanpassungen erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche  
Es gibt keinen relevanten Nutzen von Eklira Genuair bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren bei der Indikation COPD.

Art der Anwendung  
Zur Inhalation.  
Patienten sollten in die korrekte Anwendung des Produkts eingewiesen werden.

Bedienungsanleitung:  
**Machen Sie sich mit dem Eklira Genuair Inhalator vertraut:**



Nehmen Sie den Inhalator aus dem Beutel und machen Sie sich mit den einzelnen Teilen vertraut.

**Wie ist Eklira Genuair anzuwenden?**

Zusammenfassung  
Um Ihren Genuair-Inhalator zu verwenden, müssen Sie 2 Schritte ausführen, nachdem Sie die Schutzkappe entfernt haben:  
**Schritt 1** – Drücken Sie die grüne Taste und **LASSEN SIE DIESE LOS**; atmen Sie vollständig aus, aber nicht in den Inhalator.  
**Schritt 2** – Umschließen Sie das Mundstück des Genuair-Inhalators eng mit Ihren Lippen und atmen Sie **KRÄFTIG** und **TIEF** durch den Inhalator ein.  
Denken Sie daran, nach der Inhalation die Schutzkappe wieder aufzusetzen.

Erste Schritte

- Vor dem ersten Gebrauch reißen Sie den Beutel am Einschnitt auf und entnehmen Sie den Genuair-Inhalator.
- Wenn Sie Ihre Dosis inhalieren möchten, entfernen Sie die Schutzkappe, indem Sie die auf beiden Seiten sichtbaren **Pfeile leicht zusammendrücken** und nach außen ziehen (siehe Abb. 1).




ABBILDUNG 1

- Vergewissern Sie sich, dass das Mundstück nicht verstopft ist.
- Halten Sie den Genuair-Inhalator **wagrecht**, das Mundstück zu sich und die grüne Taste **gerade nach oben** gerichtet (siehe Abb. 2).

Halten Sie ihn mit der grünen Taste gerade nach oben gerichtet. **NICHT KIPPEN.**




ABBILDUNG 2

**SCHRITT 1:**  
**DRÜCKEN** Sie die grüne Taste ganz hinunter und **LASSEN** Sie diese anschließend **LOS** (siehe Abb. 3 und 4).

**HALTEN SIE DIE GRÜNE TASTE NICHT WEITER GEDRÜCKT!**

**DRÜCKEN** Sie die grüne Taste ganz hinunter




ABBILDUNG 3

**LASSEN** Sie die grüne Taste **LOS**




ABBILDUNG 4

**Achtung: Vergewissern Sie sich, dass die Dosis für die Inhalation bereit ist**

- Vergewissern Sie sich, dass das farbiges Kontrollfenster **grün** anzeigt (siehe Abb. 5).
- Das grüne Kontrollfenster zeigt Ihnen, dass Ihr Arzneimittel bereit zur Inhalation ist.




ABBILDUNG 5

**WENN DAS FARBIGE KONTROLLFENSTER ROT BLEIBT, DRÜCKEN SIE ERNEUT DIE GRÜNE TASTE UND LASSEN SIE DIESE ANSCHLIESSEND LOS (SIEHE SCHRITT 1).**

- Bevor Sie den Inhalator an Ihren Mund führen, atmen Sie bitte vollständig aus. Atmen Sie nicht in den Inhalator aus.

**SCHRITT 2:**  
Umschließen Sie das Mundstück des Genuair-Inhalators eng mit Ihren Lippen und atmen Sie **KRÄFTIG** und **TIEF** durch das Mundstück ein (siehe Abb. 6).

Dieser kräftige und tiefe Atemzug befördert das Arzneimittel durch den Inhalator in Ihre Lungen.

April 2015

014061-12988

1

## FACHINFORMATION (ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS)

**Eklira® Genuair® 322 Mikrogramm  
Pulver zur Inhalation**

**AstraZeneca**  AstraZeneca GmbH, 22876 Wedel

**VORSICHT: HALTEN SIE DIE GRÜNE TASTE NICHT GEDRÜCKT, WÄHREND SIE EIN-ATMEN!**

RICHTIG

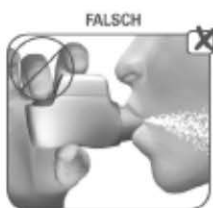


ABBILDUNG 6

- Während Sie einatmen, hören Sie ein „KLICK“, das Ihnen anzeigt, dass Sie den Genuair-Inhalator richtig anwenden.
- Atmen Sie weiter ein, nachdem Sie das „KLICK“ des Inhalators gehört haben, um sicherzugehen, dass Sie die komplette Dosis erhalten.
- Entfernen Sie den Genuair-Inhalator von Ihrem Mund und halten Sie den Atem an, solange es für Sie angenehm ist; dann atmen Sie langsam durch die Nase aus.

Hinweis: Manche Patienten nehmen individuell einen leicht süßen oder etwas bitteren Geschmack oder ein körniges Gefühl im Mund wahr, während sie das Arzneimittel inhalieren. Inhalieren Sie keine zusätzliche Dosis, falls Sie nach der Inhalation keinen Geschmack bemerken oder Sie nichts spüren.

**Achtung: Vergewissern Sie sich, dass Sie richtig inhaliert haben**

- Vergewissern Sie sich, dass sich das farbige Kontrollfenster auf **rot** umgestellt hat (siehe Abb. 7). Dies bestätigt Ihnen, dass Sie die komplette Dosis richtig inhaliert haben.



ABBILDUNG 7

**WENN DAS FARBIGE KONTROLLFENSTER IMMER NOCH GRÜN ZEIGT, WIEDERHOLEN SIE DIE INHALATION BITTE, INDEM SIE KRÄFTIG UND TIEF DURCH DAS MUNDSTÜCK EINATMEN (SIEHE SCHRITT 2).**

- Wenn das Fenster immer noch nicht auf **rot** steht, haben Sie möglicherweise vergessen, die grüne Taste vor dem Inhalieren loszulassen oder Sie haben nicht richtig inhaliert. In diesem Fall versuchen Sie es erneut.

**Vergewissern Sie sich, dass Sie die grüne Taste LOSGELASSEN haben und atmen Sie KRÄFTIG und tief durch das Mundstück ein.**

Hinweis: Wenn Sie auch nach mehreren Versuchen nicht in der Lage sind, richtig zu inhalieren, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.

- Sobald das Fenster rot zeigt, setzen Sie die Schutzkappe wieder auf, indem Sie sie wieder auf das Mundstück drücken (siehe Abb. 8).

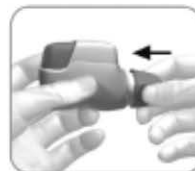


ABBILDUNG 8

**Wann brauchen Sie einen neuen Genuair-Inhalator?**

- Der Genuair-Inhalator ist mit einem **Dosisanzeiger** ausgestattet, der Ihnen ungefähr anzeigt, wie viele Dosen der Inhalator noch enthält. Der Dosisanzeiger bewegt sich langsam nach unten und zeigt **10er-Schritte** (60, 50, 40, 30, 20, 10, 0) an (siehe Abb. A). Jeder Genuair-Inhalator liefert mindestens 60 Dosen.
- Wenn im Dosisanzeiger ein **rotgestreifter Strich** erscheint (siehe Abb. A), bedeutet das, dass Sie sich der letzten Dosis nähern und Sie sich einen neuen Genuair-Inhalator besorgen sollten.

**Der Dosisanzeiger bewegt sich in 10er-Schritten nach unten: 60, 50, 40, 30, 20, 10, 0.**



ABBILDUNG A

Hinweis: Wenn Ihr Genuair-Inhalator beschädigt ist oder Sie die Schutzkappe verlieren, sollten Sie ihn austauschen. Es ist **NICHT NOTWENDIG**, Ihren Genuair-Inhalator zu reinigen. Falls Sie ihn dennoch reinigen möchten, wischen Sie mit einem trockenen Küchentuch oder Papiertaschentuch über das Mundstück. Verwenden Sie **NIE-MALS** Wasser zur Reinigung des Genuair-Inhalators, da dies dem Arzneimittel Schaden zufügen könnte.

**Wie sehen Sie, dass Ihr Genuair-Inhalator leer ist?**

- Wenn in der Mitte des Dosisanzeigers eine 0 (null) erscheint, sollten Sie die im Inhalator verbleibenden Dosen noch verwenden.
- Ist der Inhalator bei der letzten Dosis angekommen, wird die grüne Taste nicht in ihre komplette obere Position zurückkehren, sondern in einer mittleren Position stehen bleiben (siehe Abb. B). Auch wenn die grüne Taste blockiert ist, können Sie Ihre letzte Dosis inhalieren. Danach kann der Genuair-Inhalator nicht mehr verwendet werden und Sie müssen einen neuen Genuair-Inhalator benutzen.



ABBILDUNG B

#### 4.3 Gegenanzeigen

Oberempfindlichkeit gegen Acclidiniumbromid, Atropin oder eines seiner Derivate, einschließlich Ipratropium, Oxitropium oder Tiotropium, oder gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

##### Asthma:

Eklira Genuair sollte nicht bei Asthma angewendet werden; es wurden keine klinischen Studien mit Acclidiniumbromid bei Asthma durchgeführt.

##### Paradoxe Bronchospasmus:

Wie auch andere Inhalationsbehandlungen kann die Anwendung von Eklira Genuair paradoxe Bronchospasmen verursachen. Wenn dies geschieht, sollte die Behandlung mit Eklira Genuair sofort abgebrochen und andere Behandlungen erwogen werden.

##### Verschlechterung der Krankheit:

Acclidiniumbromid ist ein Bronchodilatator zur Dauertherapie und sollte nicht zur Linderung bei akuten Bronchospasmus-Anfällen, d. h. als Notfalltherapie angewendet werden. Falls es während der Behandlung mit Acclidiniumbromid zu einer Änderung im Schweregrad der COPD kommt und der Patient eine zusätzliche Notfallmedikation für notwendig erachtet, muss eine Neubeurteilung des Patienten und seines Behandlungsschemas erfolgen.

##### Kardiovaskuläre Effekte:

Das kardiovaskuläre Sicherheitsprofil zeichnet sich durch eine anticholinerge Wirkung aus.

Eklira Genuair sollte bei Patienten mit einem Myokardinfarkt während der vorangegangenen 6 Monate, einer instabilen Angina Pectoris, einer erstmals diagnostizierten Arrhythmie während der vorangegangenen 3 Monate oder einer Krankenhausaufweisung während der vorangegangenen 12 Monate aufgrund einer Herzinsuffizienz der Sta-

**FACHINFORMATION (ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS)**



AstraZeneca GmbH, 22876 Wedel

**Eklira® Genuair® 322 Mikrogramm Pulver zur Inhalation**

dien III und IV gemäß der Klassifikation der „New York Heart Association“ (NYHA III und NYHA IV) mit Vorsicht angewendet werden. Solche Patienten wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen und der anticholinerge Wirkmechanismus kann eine Auswirkung auf diese Erkrankungen haben.

**Anticholinerge Aktivität:**

Mundtrockenheit, wie sie im Zusammenhang mit einer anticholinergen Therapie beobachtet wurde, kann langfristig mit Zahncaries assoziiert sein.

In Hinblick auf seine anticholinerge Wirkung sollte Acclidiniumbromid bei Patienten mit symptomatischer Prostatahyperplasie, Blasenhalsobstruktion oder mit einem Engwinkelglaukom (selbst wenn der direkte Kontakt des Arzneimittels mit den Augen sehr unwahrscheinlich ist) mit Vorsicht angewendet werden.

**Sonstige Bestandteile:**

Patienten mit der seltenen hereditären Galactoseintoleranz, Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

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

Die gleichzeitige Anwendung von Acclidiniumbromid mit anderen Anticholinergika enthaltenden Arzneimitteln wurde nicht untersucht und wird nicht empfohlen.

Obwohl es keine formalen *in-vivo*-Studien über Arzneimittelwechselwirkungen gibt, wurde inhaliertes Acclidiniumbromid gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln gegen COPD einschließlich sympathomimetischen Bronchodilatoren, Methylxanthinen sowie oralen und inhalierten Steroiden eingesetzt, ohne dass Arzneimittelwechselwirkungen klinisch nachgewiesen werden konnten.

*in-vitro*-Studien haben gezeigt, dass nicht zu erwarten ist, dass Acclidiniumbromid bzw. die Metaboliten von Acclidiniumbromid bei Dosierung im therapeutischen Bereich Wechselwirkungen mit P-Glycoprotein (P-GP)-Substraten oder mit durch Cytochrom-P-450-Enzyme [CYP450-Enzyme] oder Esterasen metabolisierten Arzneimitteln hervorrufen (siehe Abschnitt 5.2).

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

**Schwangerschaft**

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Acclidiniumbromid bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben eine fetale Toxizität nur bei viel höheren Acclidiniumbromid-Dosen gezeigt, als die, denen Menschen maximal ausgesetzt sind (siehe Abschnitt 5.3). Acclidiniumbromid sollte während der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn der zu erwartende Nutzen die potenziellen Risiken übersteigt.

**Stillzeit**

Es ist nicht bekannt, ob Acclidiniumbromid und/oder seine Metaboliten in die Muttermilch ausgeschieden werden. Da tierexperimentelle Studien die Ausscheidung von geringen Mengen von Acclidiniumbromid und/oder dessen Metaboliten in die Muttermilch gezeigt haben, muss eine Entschel-

dung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Acclidiniumbromid verzichtet werden soll. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Langzeittherapie mit Acclidiniumbromid für die Frau berücksichtigt werden.

**Fertilität**

Studien mit Ratten haben eine leichte Reduzierung der Fertilität nur bei viel höheren Acclidiniumbromid-Dosen gezeigt, als jene, denen Menschen maximal ausgesetzt sind (siehe Abschnitt 5.3). Es gilt als unwahrscheinlich, dass Acclidiniumbromid bei Anwendung in der empfohlenen Dosis die Fertilität bei Menschen beeinflusst.

**4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Acclidiniumbromid kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Das Auftreten von Kopfschmerzen, Schwindelgefühl oder Verschwommensehen nach der Anwendung von Acclidiniumbromid (siehe Abschnitt 4.8) kann die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

**4.8 Nebenwirkungen**

**Zusammenfassung des Sicherheitsprofils**  
Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen mit Eklira Genuair waren Kopfschmerzen (6,6%) und Nasopharyngitis (5,5%).

**Tabellarische Zusammenfassung unerwünschter Wirkungen**

Die den unten aufgeführten unerwünschten Wirkungen zugeordneten Häufigkeitsangaben ergeben sich aus den Rohnzidenraten für Nebenwirkungen (d. h. Ereignisse, die Eklira Genuair zugeschrieben werden), die in gepoolten Analysen mit Eklira Genuair

322 µg (636 Patienten) von einer 6-monatigen und zwei 3-monatigen randomisierten, placebokontrollierten, klinischen Studien beobachtet wurden.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: Sehr häufig (> 1/10), häufig (> 1/100, < 1/10), gelegentlich (> 1/1.000, < 1/100), selten (> 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle

**Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte  
Abt. Pharmakovigilanz  
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3  
D-53175 Bonn  
Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de)  
anzuzeigen.

**4.9 Überdosierung**

Hohe Dosen Acclidiniumbromid können zu anticholinergen Anzeichen und Symptomen führen.

Es wurden jedoch inhalierte Einzeldosen von bis zu 6.000 µg Acclidiniumbromid an gesunde Probanden verabreicht, ohne dass anticholinerge Nebenwirkungen auftraten. Ebenso wenig wurden klinisch relevante Nebenwirkungen an gesunden Probanden beobachtet, denen 7 Tage lang zweimal täglich eine Dosis von bis zu 800 µg Acclidiniumbromid verabreicht wurde.

| Systemorganklasse  | Bevorzugte Bezeichnung                  | Häufigkeit    |
|--|---|---------------|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen                    | Sinusitis                               | Häufig        |
|  | Nasopharyngitis                         | Häufig        |
| Erkrankungen des Immunsystems                              | Überempfindlichkeit                     | Selten        |
|  | Angioödem                               | Nicht bekannt |
| Erkrankungen des Nervensystems                             | Kopfschmerzen                           | Häufig        |
|  | Schwindelgefühl                         | Gelegentlich  |
| Augenerkrankungen  | Verschwommene Sicht                     | Gelegentlich  |
|  | Tachykardie                             | Gelegentlich  |
| Herzkrankungen   | Palpitationen                           | Gelegentlich  |
|  | Husten                                  | Häufig        |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | Dysphonie                               | Gelegentlich  |
|  | Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Durchfall     |
| Übelkeit*  |   | Häufig        |
| Trockener Mund   |   | Gelegentlich  |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes         | Stomatitis                              | Gelegentlich  |
|  | Ausschlag                               | Gelegentlich  |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege                       | Pruritus                                | Gelegentlich  |
|  | Harnverhalt                             | Gelegentlich  |

\* Das Auftreten von Übelkeit in klinischen Studien war mit Acclidinium geringer als mit Placebo (43,9 bzw. 48,3 pro 1000 Patientenjahre)

April 2015

014061-12068

3

## FACHINFORMATION (ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS)

## Eklira® Genuair® 322 Mikrogramm Pulver zur Inhalation



Eine akute Vergiftung durch unbeabsichtigtes Verschlucken des Arzneimittels ist unwahrscheinlich aufgrund seiner niedrigen oralen Bioverfügbarkeit und den durch Atemzug ausgelösten Dosiermechanismus des Genuair-Inhalators.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

## 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Anticholinergika; ATC-Code: R03BB05. Acclidiniumbromid ist ein kompetitiver, selektiver Muskarin-Rezeptor-Antagonist (auch bekannt als Anticholinergikum) mit einer längeren Bindungsdauer an die  $M_2$ -Rezeptoren als die  $M_3$ -Rezeptoren.  $M_2$ -Rezeptoren regeln die Kontraktion der glatten Muskulatur der Luftwege. Inhaliertes Acclidiniumbromid wirkt lokal in den Lungen, wo es an die  $M_2$ -Rezeptoren der glatten Bronchialmuskulatur antagonistisch bindet und eine Bronchodilatation bewirkt. Nicht-klinische *in-vitro*- und *in-vivo*-Studien mit Acclidiniumbromid haben eine schnelle, dosisabhängige und langdauernde Hemmung der Acetylcholin-vermittelten Bronchokonstriktion gezeigt. Die Rate an systemischen anticholinergen Nebenwirkungen ist gering, da Acclidiniumbromid schnell im Plasma abgebaut wird.

## Pharmakodynamische Wirkungen

Klinische Wirksamkeitsstudien haben gezeigt, dass Eklira Genuair klinisch bedeutsame Verbesserungen der Lungenfunktion bewirkt (gemessen am forcierten expiratorischen Volumen in einer Sekunde [FEV<sub>1</sub>]). Die Veränderung des FEV<sub>1</sub> wurde über die Dauer von 12 Stunden mit morgendlicher und abendlicher Verabreichung beobachtet. Die Verbesserungen zeigten sich bereits 30 Minuten nach Verabreichung der ersten Dosis (Erhöhungen gegenüber der Baseline von 124–133 ml). Innerhalb von 1 bis 3 Stunden nach der Dosisverabreichung wurde die höchste Bronchodilatation mit mittleren Spitzenwerten bei den Verbesserungen des FEV<sub>1</sub> gegenüber der Baseline von 227–268 ml im Steady-State-Stadium erreicht.

## Kardiale Elektrophysiologie

In einer sorgfältigen QT-Studie wurden bei Verabreichung von Acclidiniumbromid (200 µg oder 800 µg) einmal täglich für die Dauer von 3 Tagen an gesunden Probanden keine Wirkungen auf das QT-Intervall (korrigiert entweder nach der Fridericia- oder der Bazett-Formel bzw. Individual korrigiert) beobachtet.

Ebenso wurden keine klinisch signifikanten Wirkungen auf den Herzrhythmus bei einem 24-stündigen Langzeit-EKG nach einer 3-monatigen Behandlung von 336 Patienten (von denen 164 Eklira Genuair 322 µg zweimal täglich erhielten) beobachtet.

## Klinische Wirksamkeit

Das klinische Entwicklungsprogramm zu Eklira Genuair der Phase III umfasste 269 Patienten, die in einer 6-monatigen randomisierten, placebokontrollierten Studie mit Eklira Genuair 322 µg zweimal täglich behandelt wurden, und 190 Patienten, die in einer 3-monatigen randomisierten, placebo-

| Variable  | Behandlung     |         | Verbesserung gegenüber Placebo                          | p-Wert   |
|---|----------------|---------|---|----------|
|   | Eklira Genuair | Placebo |   |          |
| <b>TDI</b>  |                |         |   |          |
| Prozentsatz der Patienten, die einen MCID <sup>a</sup> erreichten | 56,9           | 45,5    | 1,68-fache <sup>c</sup> Erhöhung der Wahrscheinlichkeit | 0,004    |
| Mittlere Veränderung gegenüber der Baseline                       | 1,9            | 0,9     | 1,0 Einheit   | < 0,001  |
| <b>SGRQ</b>   |                |         |   |          |
| Prozentsatz der Patienten, die einen MCID <sup>b</sup> erreichten | 57,3           | 41,0    | 1,87-fache <sup>c</sup> Erhöhung der Wahrscheinlichkeit | < 0,001  |
| Mittlere Veränderung gegenüber der Baseline                       | -7,4           | -2,8    | -4,6 Einheiten  | < 0,0001 |

<sup>a</sup> Kleinsten klinisch wichtiger Unterschied (Minimum Clinically Important Difference – MCID): TDI-Änderung um mindestens 1 Einheit.

<sup>b</sup> MCID: SGRQ-Änderung um mindestens – 4 Einheiten.

<sup>c</sup> Wahrscheinlichkeitsrate, Erhöhung der Wahrscheinlichkeit, einen dem Placebo vergleichbaren MCID zu erreichen.

kontrollierten Studie mit Eklira Genuair 322 µg zweimal täglich behandelt wurden. Die Wirksamkeit wurde anhand von Messungen der Lungenfunktion und klinischer Symptomatik, wie etwa Atemnot, krankheitsspezifischer Gesundheitszustand, Verwendung von Notfallmedikation und Vorkommen von Exazerbationen, bewertet. In den Langzeitsicherheitsstudien wurde Eklira Genuair mit bronchodilatatorischer Wirksamkeit assoziiert, wenn es über einen Zeitraum von einem Jahr hinweg verabreicht wurde.

## Bronchodilatation

In der 6-monatigen Studie verspürten die Patienten, die Eklira Genuair 322 µg zweimal täglich erhielten, eine klinisch bedeutsame Verbesserung ihrer Lungenfunktion (gemessen anhand des FEV<sub>1</sub>). Maximale bronchodilatatorische Wirkungen waren von Tag 1 an nachweisbar und konnten über die 6-monatige Behandlungsdauer hinweg aufrechterhalten werden. Nach der 6-monatigen Behandlungsdauer betrug die mittlere Verbesserung des FEV<sub>1</sub> morgens vor der Dosisverabreichung (trough FEV<sub>1</sub>) im Vergleich zum Placebo 128 ml (95 %-KI = 85–170; p < 0,0001).

In der 3-monatigen Studie mit Eklira Genuair wurden ähnliche Beobachtungen gemacht.

## Krankheitsspezifischer Gesundheitszustand und symptomatische Verbesserungen

Eklira Genuair erbrachte klinisch bedeutsame Verbesserungen bei Atemnot (beurteilt nach dem Transition Dyspnoea Index [TDI]) und dem krankheitsspezifischen Gesundheitszustand (beurteilt mittels des St. George's Respiratory Questionnaire [SGRQ]). Die Tabelle zeigt die Symptomlinderung, die nach einer 6-monatigen Behandlung mit Eklira Genuair erzielt wurde.

Patienten, die mit Eklira Genuair behandelt wurden, benötigten weniger Notfallmedikation als Patienten, die mit Placebo behandelt wurden (eine Reduzierung von 0,95 Einzeldosen pro Tag nach 6 Monaten [p = 0,005]). Eklira Genuair verbesserte auch die täglichen Symptome von COPD (Atemnot, Hus-

ten und Auswurf) sowie die nächtlichen und frühmorgendlichen Symptome.

Gepoolte Wirksamkeitsanalysen der 6- und 3-monatigen placebokontrollierten Studien zeigten eine statistisch signifikante Reduzierung der Rate an moderaten bis schweren Exazerbationen (die eine Behandlung mit Antibiotika oder Corticosteroiden oder eine Krankenhauserweisung erforderten) mit Acclidinium 322 µg zweimal täglich gegenüber Placebo (Rate pro Patient pro Jahr: 0,31 vs. 0,44; p = 0,0149).

## Belastungstoleranz

In einer 3-wöchigen, randomisierten, placebokontrollierten, klinischen Crossover-Studie verbesserte Eklira Genuair die Ausdauerzeit bei Belastung im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant um 58 Sekunden (95%iges KI = 9–108; p = 0,021; Wert vor der Behandlung: 488 Sekunden). Eklira Genuair verringerte statistisch signifikant die Lungenüberblähung in Ruhe (funktionelle Residualkapazität [FRC] = 0,197 l [95%iges KI = 0,321, 0,072; p = 0,002]; Residualvolumen [RV] = 0,238 l [95%iges KI = 0,396, 0,079; p = 0,004]) und verbesserte auch die inspiratorische Kapazität morgens vor der Dosisverabreichung (um 0,078 l; 95%iges KI = 0,01, 0,145; p = 0,025) und reduzierte die Dyspnoe bei Belastung (Borg-Skala) (um 0,63 Borg-Einheiten; 95%iges KI = 1,11, 0,14; p = 0,012).

## Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Eklira Genuair eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen mit COPD gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

## Resorption

Acclidiniumbromid wird aus der Lunge rasch resorbiert und erreicht maximale Plasmakonzentrationen innerhalb von 5 Minuten nach der Inhalation bei gesunden Probanden und normalerweise innerhalb der ersten 15 Minuten bei COPD-Patienten. Der Anteil der inhalierten Dosis, der als unveränder-

## FACHINFORMATION (ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS)



AstraZeneca GmbH, 22876 Wedel

## Eklira® Genuair® 322 Mikrogramm Pulver zur Inhalation

tes Acildinium in den systemischen Blutkreislauf gelangt, liegt unter 5 % und ist sehr gering.

Die Höchstwerte an Plasmakonzentrationen nach der Inhalation von 400 µg Acildiniumbromid-Einzeldosen durch COPD-Patienten lagen bei etwa 80 pg/ml. Ein Steady-State-Plasmaspiegel konnte innerhalb von sieben Tagen mit zweimal täglicher Dosisverabreichung erreicht werden, und angesichts der kurzen Halbwertszeit kann der Steady-State kurz nach der ersten Dosis erreicht werden. Im Steady-State wurde keine Kumulation bei wiederholter Dosis beobachtet.

Verteilung

Die gesamte Lungendeposition von durch den Genuair-Inhalator inhaliertem Acildiniumbromid betrug durchschnittlich etwa 30 % der Einzeldosis.

Aufgrund der schnellen Hydrolyse entspricht die Plasmaproteinbindung von Acildiniumbromid, die *in vitro* festgestellt wurde, mit großer Wahrscheinlichkeit der Proteinbindung der Metaboliten. Die Plasmaproteinbindung betrug 87 % für den Kohlenstoffmetaboliten und 15 % für den Alkoholmetaboliten. Acildiniumbromid bindet hauptsächlich an das Plasmaprotein Albumin.

Biotransformation

Acildiniumbromid hydrolysiert schnell und weitgehend in seine pharmakologisch inaktiven Alkohol- und Kohlenstoffmetabolite. Die Hydrolyse erfolgt sowohl chemisch (nicht-enzymatisch) als auch enzymatisch durch Esterasen, wobei die Butyrylcholinesterase (Pseudocholinesterase) die am meisten an der Hydrolyse beteiligte menschliche Esterase ist. Die Plasmaspiegel des Säuremetaboliten sind ca. 100-mal höher als die des Alkoholmetaboliten und des unveränderten Wirkstoffes nach der Inhalation.

Die niedrige absolute Bioverfügbarkeit von inhaliertem Acildiniumbromid (< 5 %) ergibt sich daraus, dass Acildiniumbromid, sowohl nach Abgabe in die Lunge als auch nach Verschlucken, eine extensive systemische und prä-systemische Hydrolyse erfährt.

Die Biotransformation durch CYP450-Enzyme spielt in der gesamten Stoffwechsel-Clearance von Acildiniumbromid keine große Rolle.

*In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass Acildiniumbromid in der Behandlungsdosis bzw. seine Metaboliten keines der CYP450-Enzyme hemmen oder anregen und auch keine Esterasen (Carboxylesterase, Acetylcholinesterase und Butyrylcholinesterase) hemmen. *In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass Acildiniumbromid oder die Metaboliten von Acildiniumbromid keine Substrate oder Inhibitoren von P-Glykoprotein sind.

Elimination

Die Halbwertszeit in der terminalen Eliminationsphase von Acildiniumbromid beträgt etwa 2 bis 3 Stunden.

Nach intravenöser Verabreichung von 400 µg radioaktiv markiertem Acildiniumbromid an gesunde Probanden wurde etwa 1 % der Dosis als unverändertes Acildiniumbromid im Urin ausgeschieden. Bis zu 65 % der Dosis wurde als Metaboliten im

Urin und bis zu 33 % als Metaboliten im Stuhl ausgeschieden.

Nach der Inhalation von 200 µg und 400 µg Acildiniumbromid durch gesunde Probanden oder Patienten mit COPD lag die Elimination von unverändertem Acildinium im Urin nur bei etwa 0,1 % der verabreichten Dosis, was darauf hindeutet, dass die renale Clearance eine geringe Rolle innerhalb der gesamten Acildinium-Clearance aus dem Plasma spielt.

Linearität/Nicht-Linearität

Acildiniumbromid zeigte eine kinetische Linearität und ein zeitunabhängiges pharmakokinetisches Verhalten im Behandlungsbereich.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Da Acildiniumbromid lokal in den Lungen wirksam ist und schnell im Plasma abgebaut wird, besteht kein direkter Zusammenhang zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik.

Besondere PatientengruppenÄltere Patienten

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Acildiniumbromid bei Patienten mit mäßiger bis schwerer COPD scheinen bei Patienten im Alter zwischen 40 und 59 Jahren ähnlich zu sein wie bei Patienten im Alter von > 70. Eine Dosisanpassung für ältere Patienten mit COPD ist deshalb nicht erforderlich.

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Es wurden keine Studien bei Patienten mit Leberfunktionsstörung durchgeführt. Da Acildiniumbromid hauptsächlich durch chemische und enzymatische Aufspaltung im Plasma metabolisiert wird, gilt es als sehr unwahrscheinlich, dass eine hepatische Störung seine Wirkung im Körper verändert. Eine Dosisanpassung für COPD-Patienten mit Leberfunktionsstörung ist nicht erforderlich.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Zwischen Probanden mit normaler Nierenfunktion und Patienten mit Nierenfunktionsstörung wurden keine bedeutsamen pharmakokinetischen Unterschiede beobachtet. Deshalb sind weder eine Dosisanpassung noch eine zusätzliche Kontrolle bei COPD-Patienten mit Nierenfunktionsstörung erforderlich.

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität und zum krebserregenden Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Präklinische Effekte in Zusammenhang mit kardiovaskulären Parametern (eine erhöhte Herzfrequenz bei Hunden), Reproduktionstoxizität (fetotoxische Wirkungen) und Fruchtbarkeit (leichte Abnahme der Empfängnisrate und der Zahl der Gelbkörper, prä- und post-implantäre Verluste) wurden nur nach Expositionen beobachtet, die deutlich über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen. Die Relevanz für den Menschen wird als gering bewertet.

Die Relevanz für den Menschen wird als gering bewertet.

Die niedrige Toxizität, die in nicht-klinischen Toxizitätsstudien beobachtet wurde, liegt zum Teil an der raschen Verstoffwechslung von Acildiniumbromid im Plasma und dem Fehlen von signifikanter pharmakologischer Aktivität der Hauptmetaboliten. Der Sicherheitsabstand für die systemische Exposition des Menschen bei einer Gabe von 400 µg zweimal täglich gegenüber dem NOAEL (no observed adverse effect level) lag in diesen Studien beim 17 bis 187-fachen.

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN****6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Lactose-Monohydrat.

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre.

Nach Öffnen des Beutels nicht länger als 90 Tage verwenden.

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Bewahren Sie den Genuair-Inhalator bis zum Beginn des Anwendungszeitraums im Beutel auf.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Der Inhalator ist ein Multikomponentenprodukt aus Polycarbonat, Poly(acrylnitril-co-butadien-co-styrol), Paraformaldehyd, Poly(butan-1,4-diyterephthaleat), Polypropylen, Polystyrol und rostfreiem Stahl. Er ist weiß mit einem integrierten Dosisanzeiger und einer grünen Dosiertaste. Das Mundstück ist mit einer entfernbaren grünen Schutzkappe bedeckt. Der Inhalator wird in einem Kunststoffminibeutel geliefert, der sich in einem Umkarton befindet.

Packung mit einem Inhalator mit 30 Einzeldosen.

Packung mit einem Inhalator mit 60 Einzeldosen.

Packung mit 3 Inhalatoren mit jeweils 60 Einzeldosen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Bedienungsanleitung, siehe Abschnitt 4.2.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Schweden

April 2015

014061-12968

5



**FACHINFORMATION (ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS)****Eklira® Genuair® 322 Mikrogramm  
Pulver zur Inhalation****AstraZeneca**  AstraZeneca GmbH, 22876 Wedel**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**EU/1/12/778/001  
EU/1/12/778/002  
EU/1/12/778/003**9. DATUM DER ERTEILUNG DER  
ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG  
DER ZULASSUNG**Datum der Erteilung der Zulassung:  
20. Juli 2012**10. STAND DER INFORMATION**April 2015  
Ausführliche Informationen zu diesem  
Arzneimittel sind auf den Internetseiten  
der Europäischen Arzneimittel-Agentur  
unter <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**12. PACKUNGSGRÖSSEN**Packung mit  
einem Inhalator mit 60 Einzeldosen **N 2**  
Packung mit  
3 Inhalatoren mit jeweils 60 Einzeldosen**13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND**Für weitere Informationen zu diesem Präpa-  
rat wenden Sie sich bitte an den örtlichen  
Vertreter:AstraZeneca GmbH  
22876 Wedel  
Telefon: 0 41 03/70 80  
Produktanfragen: 0800 22 88 660  
Telefax: 0 41 03/708 32 93  
E-Mail: [azinfo@astrazeneca.com](mailto:azinfo@astrazeneca.com)  
[www.astrazeneca.de](http://www.astrazeneca.de)

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

**Fachinfo-Service**Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt

## Anforderungen aus der Gebrauchsinformation

Die folgenden Anforderungen ergeben sich aus der Gebrauchsinformation [2]:

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Eklira Genuair 322 Mikrogramm Pulver zur Inhalation

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede abgegebene Dosis (die über das Mundstück abgegebene Dosis) enthält 322 µg Acclidinium (als 375 µg Acclidiniumbromid).

Dies entspricht einer abgemessenen Dosis von 343 µg Acclidinium (als 400 µg Acclidiniumbromid).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede abgemessene Dosis enthält 12,6 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Inhalation.

Weißes oder fast weißes Pulver in einem weißen Inhalator mit integriertem Dosisanzeiger und einer grünen Dosiertaste.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Eklira Genuair wird als bronchodilatatorische Dauertherapie zur Befreiung von Symptomen bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angewendet.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### Dosierung

Die empfohlene Dosis ist eine Inhalation von 322 µg Acclidinium zweimal täglich.

Wenn eine Dosis ausgelassen wird, soll die folgende Dosis sobald wie möglich angewendet werden. Wenn allerdings der Zeitpunkt für die Anwendung der nächsten Dosis bereits kurz bevorsteht, sollte die vergessene Dosis ausgelassen werden.

##### Ältere Patienten

Bei älteren Patienten sind keine Dosisanpassungen erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

##### Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung sind keine Dosisanpassungen erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

##### Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung sind keine Dosisanpassungen erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

**Kinder und Jugendliche**

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Eklira Genuair bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren bei der Indikation COPD.

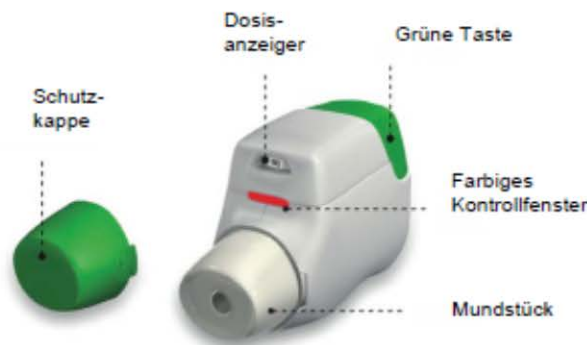
**Art der Anwendung**

Zur Inhalation.

Patienten sollten in die korrekte Anwendung des Produkts eingewiesen werden.

**Bedienungsanleitung:**

Machen Sie sich mit dem Eklira Genuair Inhalator vertraut:



Nehmen Sie den Inhalator aus dem Beutel und machen Sie sich mit den einzelnen Teilen vertraut.

Wie ist Eklira Genuair anzuwenden?

**Zusammenfassung**

Um Ihren Genuair-Inhalator zu verwenden, müssen Sie 2 Schritte ausführen, nachdem Sie die Schutzkappe entfernt haben:

**Schritt 1** – Drücken Sie die grüne Taste und **LASSEN SIE DIESE LOS**; atmen Sie vollständig aus, aber nicht in den Inhalator.

**Schritt 2** – Umschließen Sie das Mundstück des Genuair-Inhalators eng mit Ihren Lippen und atmen Sie **KRÄFTIG** und **TIEF** durch den Inhalator ein.

Denken Sie daran, nach der Inhalation die Schutzkappe wieder aufzusetzen.

**Erste Schritte**

- Vor dem ersten Gebrauch reißen Sie den Beutel am Einschnitt auf und entnehmen Sie den Genuair-Inhalator.
- Wenn Sie Ihre Dosis inhalieren möchten, entfernen Sie die Schutzkappe, indem Sie die auf beiden Seiten sichtbaren Pfeile leicht zusammendrücken und nach außen ziehen (siehe Abb. 1).



ABBILDUNG 1

- Vergewissern Sie sich, dass das Mundstück nicht verstopft ist.
- Halten Sie den Genuair-Inhalator waagrecht, das Mundstück zu sich und die grüne Taste gerade nach oben gerichtet (siehe Abb. 2).

Halten Sie ihn mit der grünen Taste gerade nach oben gerichtet. NICHT KIPPEN.



ABBILDUNG 2

**SCHRITT 1: DRÜCKEN** Sie die grüne Taste ganz hinunter und **LASSEN** Sie diese anschließend **LOS** (siehe Abb. 3 und 4).

**HALTEN SIE DIE GRÜNE TASTE NICHT WEITER GEDRÜCKT!**

**DRÜCKEN** Sie die grüne Taste ganz hinunter

**LASSEN** Sie die grüne Taste **LOS**



ABBILDUNG 3



ABBILDUNG 4

**Achtung:** Vergewissern Sie sich, dass die Dosis für die Inhalation bereit ist

- Vergewissern Sie sich, dass das farbige Kontrollfenster grün anzeigt (siehe Abb. 5).
- Das grüne Kontrollfenster zeigt Ihnen, dass Ihr Arzneimittel bereit zur Inhalation ist.



ABBILDUNG 5

**WENN DAS FARBIGE KONTROLLFENSTER ROT BLEIBT, DRÜCKEN SIE ERNEUT DIE GRÜNE TASTE UND LASSEN DIESE ANSCHLIESSEND LOS (SIEHE SCHRITT 1).**

- Bevor Sie den Inhalator an Ihren Mund führen, atmen Sie bitte vollständig aus. Atmen Sie nicht in den Inhalator aus.

**SCHRITT 2:** Umschließen Sie das Mundstück des Genuair-Inhalators eng mit Ihren Lippen und atmen Sie **KRÄFTIG** und **TIEF** durch das Mundstück ein (siehe Abb. 6).

Dieser kräftige und tiefe Atemzug befördert das Arzneimittel durch den Inhalator in Ihre Lungen.

**VORSICHT: HALTEN SIE DIE GRÜNE TASTE NICHT GEDRÜCKT, WÄHREND SIE EINATMEN!**

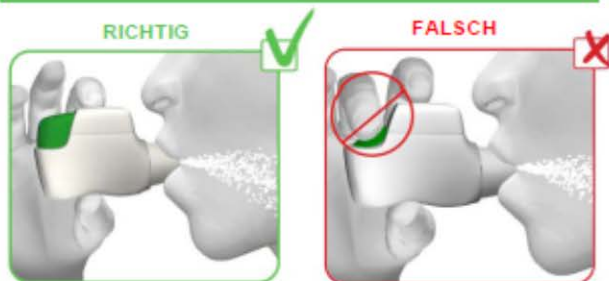


ABBILDUNG 6

- Während Sie einatmen, hören sie ein „KLICK“, das Ihnen anzeigt, dass Sie den Genuair-Inhalator richtig anwenden.
- Atmen Sie weiter ein, nachdem Sie das „KLICK“ des Inhalators gehört haben, um sicherzugehen, dass Sie die komplette Dosis erhalten.
- Entfernen Sie den Genuair-Inhalator von Ihrem Mund und halten Sie den Atem an, solange es für Sie angenehm ist; dann atmen Sie langsam durch die Nase aus.

**Hinweis:** Manche Patienten nehmen individuell einen leicht süßen oder etwas bitteren Geschmack oder ein körniges Gefühl im Mund wahr, während sie das Arzneimittel inhalieren. Inhalieren Sie keine zusätzliche Dosis, falls Sie nach der Inhalation keinen Geschmack bemerken oder Sie nichts spüren.

**Achtung: Vergewissern Sie sich, dass Sie richtig inhaliert haben**

- Vergewissern Sie sich, dass sich das farbige Kontrollfenster auf rot umgestellt hat (siehe Abb. 7). Dies bestätigt Ihnen, dass Sie die komplette Dosis richtig inhaliert haben.



ABBILDUNG 7

**WENN DAS FARBIGE KONTROLLFENSTER IMMER NOCH GRÜN ZEIGT, WIEDERHOLEN SIE DIE INHALATION BITTE, INDEM SIE KRÄFTIG UND TIEF DURCH DAS MUNDSTÜCK EINATMEN (SIEHE SCHRITT 2).**

- Wenn das Fenster immer noch nicht auf rot steht, haben Sie möglicherweise vergessen, die grüne Taste vor dem Inhalieren loszulassen oder Sie haben nicht richtig inhaliert. In diesem Fall versuchen Sie es erneut.

Vergewissern Sie sich, dass Sie die grüne Taste LOSSELASSEN haben und atmen Sie KRÄFTIG und tief durch das Mundstück ein.

Hinweis: Wenn Sie auch nach mehreren Versuchen nicht in der Lage sind, richtig zu inhalieren, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.

- Sobald das Fenster rot zeigt, setzen Sie die Schutzkappe wieder auf, indem Sie sie wieder auf das Mundstück drücken (siehe Abb. 8).

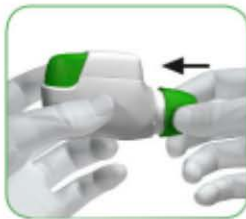


ABBILDUNG 8

**Wann brauchen Sie einen neuen Genuair-Inhalator?**

- Der Genuair-Inhalator ist mit einem **Dosisanzeiger** ausgestattet, der Ihnen ungefähr anzeigt, wie viele Dosen der Inhalator noch enthält. Der Dosisanzeiger bewegt sich langsam nach unten und zeigt 10er-Schritte (60, 50, 40, 30, 20, 10, 0) an (siehe Abb. A). Jeder Genuair-Inhalator liefert mindestens 60 Dosen.
- Wenn im Dosisanzeiger ein **rotgestreifter Strich** erscheint (siehe Abb. A), bedeutet das, dass Sie sich der letzten Dosis nähern und Sie sich einen neuen Genuair-Inhalator besorgen sollten.

Der Dosisanzeiger bewegt sich in 10er-Schritten nach unten: 60, 50, 40, 30, 20, 10, 0.



ABBILDUNG A

Hinweis: Wenn Ihr Genuair-Inhalator beschädigt ist oder Sie die Schutzkappe verlieren, sollten Sie ihn austauschen. Es ist NICHT NOTWENDIG, Ihren Genuair-Inhalator zu reinigen. Falls Sie ihn dennoch reinigen möchten, wischen Sie mit einem trockenen Küchentuch oder Papiertaschentuch über das Mundstück. Verwenden Sie NIEMALS Wasser zur Reinigung des Genuair-Inhalators, da dies dem Arzneimittel Schaden zufügen könnte.

Wie sehen Sie, dass Ihr Genuair-Inhalator leer ist?

- Wenn in der Mitte des Dosisanzeigers eine 0 (null) erscheint, sollten Sie die im Inhalator verbleibenden Dosen noch verwenden.
- Ist der Inhalator bei der letzten Dosis angekommen, wird die grüne Taste nicht in ihre komplette obere Position zurückkehren, sondern in einer mittleren Position stehen bleiben (siehe Abb. B). Auch wenn die grüne Taste blockiert ist, können Sie Ihre letzte Dosis inhalieren. Danach kann der Genuair-Inhalator nicht mehr verwendet werden und Sie müssen einen neuen Genuair-Inhalator benutzen.



ABBILDUNG B

#### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Acridiniumbromid, Atropin oder eines seiner Derivate, einschließlich Ipratropium, Oxitropium oder Tiotropium, oder gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

##### Asthma:

Eklira Genuair sollte nicht bei Asthma angewendet werden; es wurden keine klinischen Studien mit Acclidiniumbromid bei Asthma durchgeführt.

##### Paradoxe Bronchospasmus:

Wie auch andere Inhalationsbehandlungen kann die Anwendung von Eklira Genuair paradoxe Bronchospasmen verursachen. Wenn dies geschieht, sollte die Behandlung mit Eklira Genuair sofort abgebrochen und andere Behandlungen erwogen werden.

##### Verschlechterung der Krankheit:

Acclidiniumbromid ist ein Bronchodilatator zur Dauertherapie und sollte nicht zur Linderung bei akuten Bronchospasmus-Anfällen, d. h. als Notfalltherapie angewendet werden. Falls es während der Behandlung mit Acclidiniumbromid zu einer Änderung im Schweregrad der COPD kommt und der Patient eine zusätzliche Notfallmedikation für notwendig erachtet, muss eine Neubeurteilung des Patienten und seines Behandlungsschemas erfolgen.

##### Kardiovaskuläre Effekte:

Das kardiovaskuläre Sicherheitsprofil zeichnet sich durch eine anticholinerge Wirkung aus. Eklira Genuair sollte bei Patienten mit einem Myokardinfarkt während der vorangegangenen 6 Monate, einer instabilen Angina Pectoris, einer erstmals diagnostizierten Arrhythmie während der vorangegangenen 3 Monate oder einer Krankenhauseinweisung während der vorangegangenen 12 Monate aufgrund einer Herzinsuffizienz der Stadien III und IV gemäß der Klassifikation der „New York Heart Association“ (NYHA III und NYHA IV) mit Vorsicht angewendet werden. Solche Patienten wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen und der anticholinerge Wirkmechanismus kann eine Auswirkung auf diese Erkrankungen haben.

##### Anticholinerge Aktivität:

Mundtrockenheit, wie sie im Zusammenhang mit einer anticholinergen Therapie beobachtet wurde, kann langfristig mit Zahnkaries assoziiert sein.

In Hinblick auf seine anticholinerge Wirkung sollte Acclidiniumbromid bei Patienten mit symptomatischer Prostatahyperplasie, Blasenobstruktion oder mit einem Engwinkelglaukom (selbst wenn der direkte Kontakt des Arzneimittels mit den Augen sehr unwahrscheinlich ist) mit Vorsicht angewendet werden.

##### Sonstige Bestandteile:

Patienten mit der seltenen hereditären Galactoseintoleranz, Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

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

Die gleichzeitige Anwendung von Acclidiniumbromid mit anderen Anticholinergika enthaltenden Arzneimitteln wurde nicht untersucht und wird nicht empfohlen.

Obwohl es keine formalen *In-vivo*-Studien über Arzneimittelwechselwirkungen gibt, wurde inhaliertes Acclidiniumbromid gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln gegen COPD einschließlich sympathomimetischen Bronchodilatoren, Methylxanthinen sowie oralen und inhalierten Steroiden eingesetzt, ohne dass Arzneimittelwechselwirkungen klinisch nachgewiesen werden konnten.

*In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass nicht zu erwarten ist, dass Acclidiniumbromid bzw. die Metaboliten von Acclidiniumbromid bei Dosierung im therapeutischen Bereich Wechselwirkungen mit P-Glycoprotein (P-GP)-Substraten oder mit durch Cytochrom-P-450-Enzyme (CYP450-Enzyme) oder Esterasen metabolisierten Arzneimitteln hervorrufen (siehe Abschnitt 5.2).



#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Aclidiniumbromid bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben eine fetale Toxizität nur bei viel höheren Aclidiniumbromid-Dosen gezeigt, als die, denen Menschen maximal ausgesetzt sind (siehe Abschnitt 5.3). Aclidiniumbromid sollte während der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn der zu erwartende Nutzen die potenziellen Risiken übersteigt.

##### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Aclidiniumbromid und/oder seine Metaboliten in die Muttermilch ausgeschieden werden. Da tierexperimentelle Studien die Ausscheidung von geringen Mengen von Aclidiniumbromid und/oder dessen Metaboliten in die Muttermilch gezeigt haben, muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Aclidiniumbromid verzichtet werden soll. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Langzeittherapie mit Aclidiniumbromid für die Frau berücksichtigt werden.

##### Fertilität

Studien mit Ratten haben eine leichte Reduzierung der Fertilität nur bei viel höheren Aclidiniumbromid-Dosen gezeigt, als jene, denen Menschen maximal ausgesetzt sind (siehe Abschnitt 5.3). Es gilt als unwahrscheinlich, dass Aclidiniumbromid bei Anwendung in der empfohlenen Dosis die Fertilität bei Menschen beeinflusst.

#### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Aclidiniumbromid kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Das Auftreten von Kopfschmerzen, Schwindelgefühl oder Verschwommensehen nach der Anwendung von Aclidiniumbromid (siehe Abschnitt 4.8) kann die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

#### 4.8 Nebenwirkungen

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen mit Eklira Genuair waren Kopfschmerzen (6,6 %) und Nasopharyngitis (5,5 %).

##### Tabellarische Zusammenfassung unerwünschter Wirkungen

Die den unten aufgeführten unerwünschten Wirkungen zugeordneten Häufigkeitsangaben ergeben sich aus den Rohinzidenzraten für Nebenwirkungen (d. h. Ereignisse, die Eklira Genuair zugeschrieben werden), die in gepoolten Analysen mit Eklira Genuair 322 µg (636 Patienten) von einer 6-monatigen und zwei 3-monatigen randomisierten, placebokontrollierten, klinischen Studien beobachtet wurden.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

| Systemorganklasse  | Bevorzugte Bezeichnung | Häufigkeit    |
|--|------------------------|---------------|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen                    | Sinusitis              | Häufig        |
|  | Nasopharyngitis        | Häufig        |
| Erkrankungen des Immunsystems                              | Überempfindlichkeit    | Selten        |
|  | Angioödem              | Nicht bekannt |
| Erkrankungen des Nervensystems                             | Kopfschmerzen          | Häufig        |
|  | Schwindelgefühl        | Gelegentlich  |
| Augenerkrankungen  | Verschwommene Sicht    | Gelegentlich  |
| Herzerkrankungen   | Tachykardie            | Gelegentlich  |
|  | Palpitationen          | Gelegentlich  |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | Husten                 | Häufig        |
|  | Dysphonie              | Gelegentlich  |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts                    | Durchfall              | Häufig        |
|  | Übelkeit*              | Häufig        |
|  | Trockener Mund         | Gelegentlich  |
|  | Stomatitis             | Gelegentlich  |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes         | Ausschlag              | Gelegentlich  |
|  | Pruritus               | Gelegentlich  |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege                       | Harnverhalt            | Gelegentlich  |

\* Das Auftreten von Übelkeit in klinischen Studien war mit Acclidinium geringer als mit Placebo (43,9 bzw. 48,3 pro 1000 Patientenjahre)

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

Hohe Dosen Acclidiniumbromid können zu anticholinergen Anzeichen und Symptomen führen. Es wurden jedoch inhalierte Einzeldosen von bis zu 6.000 µg Acclidiniumbromid an gesunde Probanden verabreicht, ohne dass anticholinerge Nebenwirkungen auftraten. Ebenso wenig wurden klinisch relevante Nebenwirkungen an gesunden Probanden beobachtet, denen 7 Tage lang zweimal täglich eine Dosis von bis zu 800 µg Acclidiniumbromid verabreicht wurde.

Eine akute Vergiftung durch unbeabsichtigtes Verschlucken des Arzneimittels ist unwahrscheinlich aufgrund seiner niedrigen oralen Bioverfügbarkeit und den durch Atemzug ausgelösten Dosiermechanismus des Genuair-Inhalators.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Anticholinergika; ATC-Code: R03BB05.

Acclidiniumbromid ist ein kompetitiver, selektiver Muskarin-Rezeptor-Antagonist (auch bekannt als Anticholinergikum) mit einer längeren Bindungsdauer an die M<sub>3</sub>-Rezeptoren als die M<sub>2</sub>-Rezeptoren. M<sub>3</sub>-Rezeptoren regeln die Kontraktion der glatten Muskulatur der Luftwege. Inhaliertes Acclidiniumbromid wirkt lokal in den Lungen, wo es an die M<sub>3</sub>-Rezeptoren der glatten Bronchialmuskulatur antagonistisch bindet und eine Bronchodilatation bewirkt. Nicht-klinische In-

*in vitro*- und *In-vivo*-Studien mit Acclidiniumbromid haben eine schnelle, dosisabhängige und langandauernde Hemmung der Acetylcholin-vermittelten Bronchokonstriktion gezeigt. Die Rate an systemischen anticholinergen Nebenwirkungen ist gering, da Acclidiniumbromid schnell im Plasma abgebaut wird.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

Klinische Wirksamkeitsstudien haben gezeigt, dass Eklira Genuair klinisch bedeutsame Verbesserungen der Lungenfunktion bewirkt (gemessen am forcierten expiratorischen Volumen in einer Sekunde [FEV<sub>1</sub>]). Die Veränderung des FEV<sub>1</sub> wurde über die Dauer von 12 Stunden mit morgendlicher und abendlicher Verabreichung beobachtet. Die Verbesserungen zeigten sich bereits 30 Minuten nach Verabreichung der ersten Dosis (Erhöhungen gegenüber der Baseline von 124–133 ml). Innerhalb von 1 bis 3 Stunden nach der Dosisverabreichung wurde die höchste Bronchodilatation mit mittleren Spitzenwerten bei den Verbesserungen des FEV<sub>1</sub> gegenüber der Baseline von 227–268 ml im Steady-State-Stadium erreicht.

#### Kardiale Elektrophysiologie

In einer sorgfältigen QT-Studie wurden bei Verabreichung von Acclidiniumbromid (200 µg oder 800 µg) einmal täglich für die Dauer von 3 Tagen an gesunden Probanden keine Wirkungen auf das QT-Intervall (korrigiert entweder nach der Fridericia- oder der Bazett-Formel bzw. individuell korrigiert) beobachtet.

Ebenso wurden keine klinisch signifikanten Wirkungen auf den Herzrhythmus bei einem 24-stündigen Langzeit-EKG nach einer 3-monatigen Behandlung von 336 Patienten (von denen 164 Eklira Genuair 322 µg zweimal täglich erhielten) beobachtet.

#### Klinische Wirksamkeit

Das klinische Entwicklungsprogramm zu Eklira Genuair der Phase III umfasste 269 Patienten, die in einer 6-monatigen randomisierten, placebokontrollierten Studie mit Eklira Genuair 322 µg zweimal täglich behandelt wurden, und 190 Patienten, die in einer 3-monatigen randomisierten, placebokontrollierten Studie mit Eklira Genuair 322 µg zweimal täglich behandelt wurden. Die Wirksamkeit wurde anhand von Messungen der Lungenfunktion und klinischer Symptomatik, wie etwa Atemnot, krankheitsspezifischer Gesundheitszustand, Verwendung von Notfallmedikation und Vorkommen von Exazerbationen, bewertet. In den Langzeitsicherheitsstudien wurde Eklira Genuair mit bronchodilatatorischer Wirksamkeit assoziiert, wenn es über einen Zeitraum von einem Jahr hinweg verabreicht wurde.

#### Bronchodilatation

In der 6-monatigen Studie verspürten die Patienten, die Eklira Genuair 322 µg zweimal täglich erhielten, eine klinisch bedeutsame Verbesserung ihrer Lungenfunktion (gemessen anhand des FEV<sub>1</sub>). Maximale bronchodilatatorische Wirkungen waren von Tag 1 an nachweisbar und konnten über die 6-monatige Behandlungsdauer hinweg aufrechterhalten werden. Nach der 6-monatigen Behandlungsdauer betrug die mittlere Verbesserung des FEV<sub>1</sub> morgens vor der Dosisverabreichung (trough FEV<sub>1</sub>) im Vergleich zum Placebo 128 ml (95 %-KI=85–170; p<0,0001).

In der 3-monatigen Studie mit Eklira Genuair wurden ähnliche Beobachtungen gemacht.

#### Krankheitsspezifischer Gesundheitszustand und symptomatische Verbesserungen

Eklira Genuair erbrachte klinisch bedeutsame Verbesserungen bei Atemnot (beurteilt nach dem Transition Dyspnoea Index [TDI]) und dem krankheitsspezifischen Gesundheitszustand (beurteilt mittels des St. George's Respiratory Questionnaire [SGRQ]). Die unten stehende Tabelle zeigt die Symptomlinderung, die nach einer 6-monatigen Behandlung mit Eklira Genuair erzielt wurde.

| Variable  | Behandlung     |         | Verbesserung gegenüber Placebo       | p-Wert |
|---|----------------|---------|--------------------------------------|--------|
|   | Eklira Genuair | Placebo |                                      |        |
| TDI   |                |         |                                      |        |
| Prozentsatz der Patienten, die einen MCID <sup>a</sup> erreichten | 56,9           | 45,5    | 1,68-fache <sup>a</sup> Erhöhung der | 0,004  |

|   |      |      | Wahrscheinlichkeit                                      |         |
|---|------|------|---|---------|
| Mittlere Veränderung gegenüber der Baseline                       | 1,9  | 0,9  | 1,0 Einheit   | <0,001  |
| <b>SGRQ</b>   |      |      |   |         |
| Prozentsatz der Patienten, die einen MCID <sup>b</sup> erreichten | 57,3 | 41,0 | 1,87-fache <sup>c</sup> Erhöhung der Wahrscheinlichkeit | <0,001  |
| Mittlere Veränderung gegenüber der Baseline                       | -7,4 | -2,8 | -4,6 Einheiten  | <0,0001 |

a Kleinster klinisch wichtiger Unterschied (Minimum Clinically Important Difference – MCID): TDI-Änderung um mindestens 1 Einheit.

b MCID: SGRQ-Änderung um mindestens – 4 Einheiten.

c Wahrscheinlichkeitsrate, Erhöhung der Wahrscheinlichkeit, einen dem Placebo vergleichbaren MCID zu erreichen.

Patienten, die mit Eklira Genuair behandelt wurden, benötigten weniger Notfallmedikation als Patienten, die mit Placebo behandelt wurden (eine Reduzierung von 0,95 Einzeldosen pro Tag nach 6 Monaten [ $p=0,005$ ]). Eklira Genuair verbesserte auch die täglichen Symptome von COPD (Atemnot, Husten und Auswurf) sowie die nächtlichen und frühmorgendlichen Symptome.

Gepoolte Wirksamkeitsanalysen der 6- und 3-monatigen placebokontrollierten Studien zeigten eine statistisch signifikante Reduzierung der Rate an moderaten bis schweren Exazerbationen (die eine Behandlung mit Antibiotika oder Corticosteroiden oder eine Krankenhauseinweisung erforderten) mit Acclidinium 322 µg zweimal täglich gegenüber Placebo (Rate pro Patient pro Jahr: 0,31 vs. 0,44;  $p=0,0149$ ).

#### *Belastungstoleranz*

In einer 3-wöchigen, randomisierten, placebokontrollierten, klinischen Crossover-Studie verbesserte Eklira Genuair die Ausdauerzeit bei Belastung im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant um 58 Sekunden (95%iges KI=9–108;  $p=0,021$ ; Wert vor der Behandlung: 486 Sekunden). Eklira Genuair verringerte statistisch signifikant die Lungenüberblähung in Ruhe (funktionelle Residualkapazität [FRC]=0,197 l [95%iges KI=0,321, 0,072;  $p=0,002$ ]; Residualvolumen [RV]=0,238 l [95%iges KI=0,396, 0,079;  $p=0,004$ ]) und verbesserte auch die inspiratorische Kapazität morgens vor der Dosisverabreichung (um 0,078 l; 95%iges KI=0,01, 0,145;  $p=0,025$ ) und reduzierte die Dyspnoe bei Belastung (Borg-Skala) (um 0,63 Borg-Einheiten; 95%iges KI=1,11, 0,14;  $p=0,012$ ).

#### **Kinder und Jugendliche**

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Eklira Genuair eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen mit COPD gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

Acclidiniumbromid wird aus der Lunge rasch resorbiert und erreicht maximale Plasmakonzentrationen innerhalb von 5 Minuten nach der Inhalation bei gesunden Probanden und normalerweise innerhalb der ersten 15 Minuten bei COPD-Patienten. Der Anteil der inhalierten Dosis, der als unverändertes Acclidinium in den systemischen Blutkreislauf gelangt, liegt unter 5 % und ist sehr gering.

Die Höchstwerte an Plasmakonzentrationen nach der Inhalation von 400 µg Acclidiniumbromid-Einzeldosen durch COPD-Patienten lagen bei etwa 80 pg/ml. Ein Steady-State-Plasmaspiegel konnte innerhalb von sieben Tagen mit zweimal täglicher Dosisverabreichung erreicht werden, und angesichts der kurzen Halbwertszeit kann der Steady-State kurz nach der ersten Dosis erreicht werden. Im Steady-State wurde keine Kumulation bei wiederholter Dosis beobachtet.

### Verteilung

Die gesamte Lungendeposition von durch den Genuair-Inhalator inhaliertem Acclidiniumbromid betrug durchschnittlich etwa 30 % der Einzeldosis.

Aufgrund der schnellen Hydrolyse entspricht die Plasmaproteinbindung von Acclidiniumbromid, die *in vitro* festgestellt wurde, mit großer Wahrscheinlichkeit der Proteinbindung der Metaboliten. Die Plasmaproteinbindung betrug 87 % für den Karbonsäuremetaboliten und 15 % für den Alkoholmetaboliten. Acclidiniumbromid bindet hauptsächlich an das Plasmaprotein Albumin.

#### Biotransformation

Acclidiniumbromid hydrolysiert schnell und weitgehend in seine pharmakologisch inaktiven Alkohol- und Karbonsäurederivate. Die Hydrolyse erfolgt sowohl chemisch (nicht-enzymatisch) als auch enzymatisch durch Esterasen, wobei die Butyrylcholinesterase (Pseudocholinesterase) die am meisten an der Hydrolyse beteiligte menschliche Esterase ist. Die Plasmaspiegel des Säure-Metaboliten sind ca. 100-mal höher als die des Alkohol-Metaboliten und des unveränderten Wirkstoffes nach der Inhalation.

Die niedrige absolute Bioverfügbarkeit von inhaliertem Acclidiniumbromid (<5 %) ergibt sich daraus, dass Acclidiniumbromid, sowohl nach Abgabe in die Lunge als auch nach Verschlucken, eine extensive systemische und prä-systemische Hydrolyse erfährt.

Die Biotransformation durch CYP450-Enzyme spielt in der gesamten Stoffwechsel-Clearance von Acclidiniumbromid keine große Rolle.

*In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass Acclidiniumbromid in der Behandlungsdosis bzw. seine Metaboliten keines der CYP450-Enzyme hemmen oder anregen und auch keine Esterasen (Carboxylesterase, Acetylcholinesterase und Butyrylcholinesterase) hemmen. *In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass Acclidiniumbromid oder die Metaboliten von Acclidiniumbromid keine Substrate oder Inhibitoren von P-Glykoprotein sind.

#### Elimination

Die Halbwertszeit in der terminalen Eliminationsphase von Acclidiniumbromid beträgt etwa 2 bis 3 Stunden.

Nach intravenöser Verabreichung von 400 µg radioaktiv markiertem Acclidiniumbromid an gesunde Probanden wurde etwa 1 % der Dosis als unverändertes Acclidiniumbromid im Urin ausgeschieden. Bis zu 65 % der Dosis wurde als Metaboliten im Urin und bis zu 33 % als Metaboliten im Stuhl ausgeschieden.

Nach der Inhalation von 200 µg und 400 µg Acclidiniumbromid durch gesunde Probanden oder Patienten mit COPD lag die Elimination von unverändertem Acclidinium im Urin nur bei etwa 0,1 % der verabreichten Dosis, was darauf hindeutet, dass die renale Clearance eine geringe Rolle innerhalb der gesamten Acclidinium-Clearance aus dem Plasma spielt.

#### Linearität/Nicht-Linearität

Acclidiniumbromid zeigte eine kinetische Linearität und ein zeitunabhängiges pharmakokinetisches Verhalten im Behandlungsbereich.

#### Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Da Acclidiniumbromid lokal in den Lungen wirksam ist und schnell im Plasma abgebaut wird, besteht kein direkter Zusammenhang zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik.

#### Besondere Patientengruppen

##### Ältere Patienten

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Acclidiniumbromid bei Patienten mit mäßiger bis schwerer COPD scheinen bei Patienten im Alter zwischen 40 und 59 Jahren ähnlich zu sein wie bei Patienten im Alter von  $\geq 70$ . Eine Dosisanpassung für ältere Patienten mit COPD ist deshalb nicht erforderlich.

#### *Patienten mit Leberfunktionsstörung*

Es wurden keine Studien bei Patienten mit Leberfunktionsstörung durchgeführt. Da Aclidiniumbromid hauptsächlich durch chemische und enzymatische Aufspaltung im Plasma metabolisiert wird, gilt es als sehr unwahrscheinlich, dass eine hepatische Störung seine Wirkung im Körper verändert. Eine Dosisanpassung für COPD-Patienten mit Leberfunktionsstörung ist nicht erforderlich.

#### *Patienten mit Nierenfunktionsstörung*

Zwischen Probanden mit normaler Nierenfunktion und Patienten mit Nierenfunktionsstörung wurden keine bedeutsamen pharmakokinetischen Unterschiede beobachtet. Deshalb sind weder eine Dosisanpassung noch eine zusätzliche Kontrolle bei COPD-Patienten mit Nierenfunktionsstörung erforderlich.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Präklinische Effekte in Zusammenhang mit kardiovaskulären Parametern (eine erhöhte Herzfrequenz bei Hunden), Reproduktionstoxizität (fetotoxische Wirkungen) und Fruchtbarkeit (leichte Abnahme der Empfängnisrate und der Zahl der Gelbkörper, prä- und post-implantäre Verluste) wurden nur nach Expositionen beobachtet, die deutlich über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen. Die Relevanz für den Menschen wird als gering bewertet.

Die niedrige Toxizität, die in nicht-klinischen Toxizitätsstudien beobachtet wurde, liegt zum Teil an der raschen Verstoffwechslung von Aclidiniumbromid im Plasma und dem Fehlen von signifikanter pharmakologischer Aktivität der Hauptmetaboliten. Der Sicherheitsabstand für die systemische Exposition des Menschen bei einer Gabe von 400 µg zweimal täglich gegenüber dem NOAEL (no observed adverse effect level) lag in diesen Studien beim 17 bis 187-fachen.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat.

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Nach Öffnen des Beutels nicht länger als 90 Tage verwenden.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. Bewahren Sie den Gemair-Inhalator bis zum Beginn des Anwendungszeitraums im Beutel auf.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Der Inhalator ist ein Multikomponentenprodukt aus Polycarbonat, Poly(acrylnitril-co-butadien-co-styrol), Paraformaldehyd, Poly(butan-1,4-diytere-phthalat), Polypropylen, Polystyrol und rostfreiem Stahl. Er ist weiß mit einem integrierten Dosisanzeiger und einer grünen Dosiertaste. Das Mundstück ist mit einer entfernbaren grünen Schutzkappe bedeckt. Der Inhalator wird in einem Kunststofflaminatbeutel geliefert, der sich in einem Umkarton befindet.

Packung mit einem Inhalator mit 30 Einzeldosen.

Packung mit einem Inhalator mit 60 Einzeldosen.

Packung mit 3 Inhalatoren mit jeweils 60 Einzeldosen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Bedienungsanleitung, siehe Abschnitt 4.2.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Schweden

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/778/001

EU/1/12/778/002

EU/1/12/778/003

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. Juli 2012

## 10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur unter <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

### 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex I Ib (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 Aclidinium der Verschreibungspflicht unterliegt [2].

*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 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.*

Der European Public Assessment Report (EPAR) von Aclidinium enthält keinen Anhang IV, da keine Anforderungen existieren, die in den Anhang IV aufzunehmen wären [3].

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

Nicht zutreffend.

### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Die Inhalte des aktuell gültigen Risk-Management-Plans vom 03.09.2014 [4] sind in der folgenden Tabelle 3-26 dargestellt:



Tabelle 3-26: Aktivitäten zur Risikominimierung

| <b>Sicherheitsaspekte</b>  | <b>Routine-Risikominimierungsmaßnahmen</b>  | <b>Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung</b> |
|--|---|--|
| Kardiovaskuläre Erkrankungen   | Fachinformation und Gebrauchsanweisung<br>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und<br>Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung<br>Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen  | Keine  |
| Zerebrovaskuläre Erkrankungen  | Gegenwärtig nicht vorhanden.  | Keine  |
| Mortalität   | Gegenwärtig nicht vorhanden.  |  |
| Klasseneffekt:<br>Anticholinergische<br>Nebenwirkungen   | Fachinformation und Gebrauchsanweisung<br>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und<br>Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung<br>Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen<br>Abschnitt 4.9 Überdosierung                               | Keine  |
| Klasseneffekt:<br>Paradoxe Bronchospasmus  | Fachinformation und Gebrauchsanweisung<br>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und<br>Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung  | Keine  |
| Kinder und Jugendliche (Off-Label<br>Anwendung)  | Fachinformation und Gebrauchsanweisung<br>Abschnitt 4.1 Anwendungsgebiete<br>Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung<br>Abschnitt 5.1 Pharmakologische Eigenschaften  | Keine  |
| Off-Label Anwendung während<br>Schwangerschaft und Stillzeit   | Fachinformation und Gebrauchsanweisung<br>Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und<br>Stillzeit  | Keine  |
| Hypersensitivität und HLTs von<br>anaphylaktischen Reaktionen,<br>Angioödemem und Urtikaria  | Fachinformation und Gebrauchsanweisung<br>Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen   | Keine  |
| Nieren- und Leberinsuffizienz  | Fachinformation und Gebrauchsanweisung<br>Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung<br>Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften,<br>besondere Patientengruppen  | Keine  |
| Nicht kaukasische Patienten<br>(einschließlich<br>pharmakodynamischer Daten)   | Selbe Maßnahmen treffen auf kaukasische und<br>nicht-kaukasische Personen zu.   | Keine  |
| Andere Patienten-Populationen, die<br>aus dem klinischen Programm<br>ausgeschlossen waren:<br>symptomatische BPH (Benigne<br>Prostatahyperplasie), Blasen-<br>halsobstruktion, Harnverhalt,<br>Engwinkelglaukom, neu | Fachinformation und Gebrauchsanweisung<br>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und<br>Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung<br>Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen<br>Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen | Keine  |

| Sicherheitsaspekte   | Routine-Risikominimierungsmaßnahmen  | Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung |
|--|--|---|
| diagnostizierte oder instabile Arrhythmien, kürzlicher Herzinfarkt, instabile Angina pectoris, Herzinsuffizienz, gleichzeitige Behandlung mit anderen Anticholinergika |  |   |
| Patienten mit kürzlich erlittener Exazerbation   | Fachinformation und Gebrauchsanweisung<br>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung                                    | Keine   |
| Off-Label bei Erwachsenen (einschließlich Erwachsenen mit Asthma [Fehldiagnosen, Ko-Existenz])   | Fachinformation und Gebrauchsanweisung<br>Abschnitt 4.1 Anwendungsgebiete<br>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung | Keine   |
| Fehler bei der Anwendung des Inhalators  | Fachinformation und Gebrauchsanweisung<br>Abschnitt 4.1 Anwendungsgebiete  | Keine   |

*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.*

Aus Sicht von AstraZeneca existieren keine weiteren Anforderungen, die sich hinsichtlich der qualitätsgesicherten Anwendung von Acridinium ergeben.

*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 Fachinformation [1], die Gebrauchsinformation [2], der EPAR zu Acridinium [3] und der RMP [4] verwendet.

### 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. AstraZeneca GmbH Stand: April 2015. Fachinformation Eklira<sup>®</sup> Genuair<sup>®</sup> 322 Mikrogramm Pulver zur Inhalation.
2. European Medicines Agency (EMA). 2015. *ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS Eklira Genuair 322 Mikrogramm Pulver zur Inhalation* [Online]. Available: [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002211/WC500132661.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002211/WC500132661.pdf) [Zugriff am 22.07.2015].
3. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 2012. *CHMP assessment report Eklira Genuair (EPAR)* [Online]. Available: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002211/WC500132663.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002211/WC500132663.pdf) [Zugriff am 22.07.2015].
4. Almirall, S.A. 2014. Risk Management Plan v4.3 (RMP).