

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Aclidiniumbromid und Formoterol
(Duaklir[®] Genuair[®] / Brimica[®] Genuair[®])
AstraZeneca GmbH*

Modul 3 A

*Bronchialerweiternde Erhaltungstherapie und
Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit COPD*

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	19
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	27
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	39
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	44
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	45
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	46
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	50
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	50
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	61
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	70
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	76
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	90
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	94
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	96
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	97
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	99
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	99
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	108
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	108
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	109
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	111
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	111
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	113

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Schweregradeinteilung der Obstruktion bei der stabilen COPD	13
Tabelle 3-2: Risikofaktoren für die Entwicklung einer COPD	14
Tabelle 3-3: Prognostizierte Ränge (1–5) der DALY- und Todesursachenstatistik 2020	17
Tabelle 3-4: Therapieziele der Behandlung der stabilen COPD	20
Tabelle 3-5: Therapieziele des DMP COPD	20
Tabelle 3-6: Beschreibung des Anwendungsgebiete langwirksamer Bronchodilatoren und der zu bewertenden Wirkstoffkombination aus Aclidiniumbromid und Formoterol.....	21
Tabelle 3-7: Bedarfsdeckung der Therapieziele bei der Behandlung der stabilen COPD mit der Wirkstoffkombination aus Aclidiniumbromid und Formoterol.....	26
Tabelle 3-8: Prävalenz nach GOLD-Schweregradeinteilung bei Probanden im Alter ≥ 40 Jahre	27
Tabelle 3-9: Prävalenz nach Altersgruppen und Geschlecht bei Probanden im Alter ≥ 40 Jahre	27
Tabelle 3-10: Prävalenz nach Packungsjahren ¹ und Geschlecht bei Probanden im Alter ≥ 40 Jahre	28
Tabelle 3-11: Anzahl der COPD-Patienten in Deutschland nach GOLD- Schweregradeinteilung bei Personen im Alter ≥ 40 Jahren	29
Tabelle 3-12: Anzahl der COPD-Patienten in Deutschland nach GOLD- Schweregradeinteilung bei Personen im Alter ≥ 40 Jahren	30
Tabelle 3-13: Geschätzte Zunahme der Anzahl der COPD-Patienten in Deutschland nach GOLD-Schweregradeinteilung bei Patienten in Deutschland im Alter ≥ 40 Jahre seit 2005 ..	31
Tabelle 3-14: Anzahl der COPD-Patienten in Deutschland nach GOLD- Schweregradeinteilung bei Personen im Alter von 18-40 Jahren	33
Tabelle 3-15: Zusammenfassende Darstellung zur Anzahl der COPD-Patienten in Deutschland.....	34
Tabelle 3-16: Geschätzte Anzahl der COPD-Patienten in Deutschland	34
Tabelle 3-17: Geschätzte Anzahl der COPD-Patienten in Deutschland im Alter ≥ 40 Jahren getrennt nach GOLD-Schweregradeinteilung III und IV	35
Tabelle 3-18: Geschätzte Anzahl der COPD-Patienten in Deutschland im Alter von 18- 40 Jahren getrennt nach GOLD-Schweregradeinteilung III und IV	35
Tabelle 3-19: Zusammenfassende Darstellung zur geschätzten Anzahl der COPD- Patienten in Deutschland nach COPD-Schweregradeinteilung	36
Tabelle 3-20: Zusammenfassende Darstellung zur geschätzten Anzahl der COPD- Patienten in Deutschland nach COPD-Schweregradeinteilung und jährlicher Anzahl an Exazerbationen	37
Tabelle 3-21: Geschätzte Änderung der Anzahl der GKV-versicherten COPD-Patienten in Deutschland in den Jahren 2015 bis 2020	38

Tabelle 3-22: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	40
Tabelle 3-23: Angewandte Therapieschemata bei COPD-Patienten (12/2013-11/2014)	41
Tabelle 3-24: Unterteilung der Zielpopulation nach COPD-Schweregrad und jährlicher Anzahl an Exazerbationen.....	42
Tabelle 3-25: Unterteilung der GKV-Patienten in der Zielpopulation nach COPD-Schweregrad und jährlicher Anzahl an Exazerbationen.....	44
Tabelle 3-26: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	44
Tabelle 3-27: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	51
Tabelle 3-28: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	57
Tabelle 3-29: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	61
Tabelle 3-30: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	70
Tabelle 3-31: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	76
Tabelle 3-32: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	85
Tabelle 3-33: 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).....	85
Tabelle 3-34: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	90
Tabelle 3-35: Aktivitäten zur Risikominimierung	109

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Systematik der GOLD-Klassifikation A–D.....	16

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AG	Aktiengesellschaft
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenverordnung
ApU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemisch
AVP	Apothekenverkaufspreis
BOLD	Burden of Obstructive Lung Disease
BPH	Benigne Prostatahyperplasie
bzw.	Beziehungsweise
ca.	Circa
CAT	COPD Assessment Test
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
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
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
ERS	European Respiratory Society
EU	Europäische Union
EuroStat	Statistical Office of the European Union
FEV ₁	Forced Expiratory Pressure in 1 second (Einsekundenkapazität)
FVK	Forcierten expiratorischen Vitalkapazität
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-DRG	German-Diagnosis-Related Groups
ggf.	Gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition

i.V.m.	In Verbindung mit
ICD	International Classification of Diseases
ICS	Inhalative Corticosteriode
IQWiG	Insitut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
LAMA	Langwirksamen Anticholinergika
mMRC	British Medical Research Council
msec	Millisekunden
N	Normpackung (N2 = mittlere Packung; N3 = große Packung)
NUB	Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
PDD	Prescribed Daily Dose
pU	Pharmazeutisches Unternehmen
PZN	Pharmazentralnummer
QTc	Frequenzkorrigierte QT-Zeit (EKG)
SGB	Sozialgesetzbuch
vgl.	Vergleiche
VK	Vitalkapazität
vs.	Versus
WHO	World Health Organization
z. B.	Zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
µg	Mikrogramm

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.

Erwachsene Patienten mit COPD der Stufe II, III, IV (Slice 1): Formoterol.

Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr (Slice 2): Formoterol + inhalative Corticosteroide (ICS).

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).

Das Gespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss hat am 29.01.2014 stattgefunden. Es wurde dafür die Vorgangsnummer 2013-B-114 vergeben [1].

Laut G-BA ist für das Anwendungsgebiet „bronchialerweiternde Erhaltungstherapie und Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD)“ folgende zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen:

- 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. $FEV_1 < 30 \%$ Soll od. respiratorischer Insuffizienz) mit mehr als zwei Exazerbationen pro Jahr:

zusätzlich inhalative Corticosteroide.

Nach einer weiteren Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA wurde in einem gesonderten Schreiben vom 8. April 2013 [2] folgende Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im oben genannten Anwendungsgebiet bekanntgegeben:

- 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 ($30\% \leq \text{FEV}_1 < 50\%$ Soll bzw. $\text{FEV}_1 < 30\%$ Soll od. respiratorischer Insuffizienz) mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr:

zusätzlich inhalative Corticosteroide.

Die Geschäftsstelle erläuterte im Beratungsgespräch am 29.01.2014, dass langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol) oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropiumbromid) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen im vorliegenden Anwendungsgebiet als gleichwertige Alternativen anzusehen sind.

Für den Vergleich mit dem Wirkstoff Formoterol liegen Daten aus randomisierten klinischen Studien vor, so dass Formoterol als Vergleichstherapie gewählt wird um den Zusatznutzen von Duaklir zu belegen. Es sei darauf hingewiesen, dass bei der Behandlung der COPD neben der hier gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie noch andere Therapien in der realen Verordnungssituation relevant sind.

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.

Das Beratungsgespräch mit dem G-BA hat stattgefunden und führte zur Festlegung einer Auswahl an zweckmäßigen Vergleichstherapien. Für die vorliegende Bewertung wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie konkretisiert.

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 der Niederschrift zum Beratungsgespräch mit dem G-BA [1] sowie dem ergänzenden Schreiben zur Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie [2] 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. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2013-B-114 - Acclidiniumbromid und Formoterol zur bronchialerweiternden Erhaltungstherapie und Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit COPD. Berlin: 07.03.2014; 2014.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2013-B-114 - Acclidiniumbromid und Formoterol zur bronchialerweiternden Erhaltungstherapie und Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit COPD. Berlin: 08.04.2014; 2014.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Erkrankungsbild

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 reversible Atemwegsobstruktion. In der Regel manifestiert sich die Erkrankung als chronische Bronchitis und/oder Lungenemphysem. Die Hauptsymptome der COPD sind chronischer Husten, Auswurf und Atemnot, anfangs nur unter Belastung [1].

Die chronische Bronchitis ist laut WHO-Definition durch Husten und Auswurf über wenigstens drei Monate in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Jahren gekennzeichnet. Erst beim Auftreten einer nicht vollständig reversiblen Atemwegsobstruktion spricht man von einer COPD. Das Lungenemphysem ist als irreversible Erweiterung und Destruktion der Alveolarstrukturen definiert, die eine verminderte Elastizität der Lunge bedingen [2].

Abgrenzung zu anderen Atemwegserkrankungen

Von den beschriebenen Ursachen der chronischen Atemwegsobstruktion abzugrenzen sind Asthma, Mukoviszidose, Bronchiektasie und Bronchiolitis obliterans. Die klinisch bedeutsamste Abgrenzung stellt die Differenzialdiagnose zwischen Asthma und COPD dar, da sich Ursachen, Behandlung und Prognose voneinander unterscheiden.

Zur Abgrenzung der COPD von den anderen Atemwegserkrankungen spielt die Anamnese eine wichtige Rolle. Zu den Untersuchungen, die ein niedergelassener Allgemeinarzt oder ein Internist durchführt, gehören die körperliche Untersuchung, die Röntgenaufnahme der Thoraxorgane und die Spirometrie. Weiterhin werden in der Anamnese Expositionen gegenüber Risikofaktoren, familiäre Dispositionen und der bisherige Verlauf der Beschwerden ermittelt. Mit der körperlichen Untersuchung und der Röntgen-Thoraxaufnahme wird die Erkrankung weiter verifiziert. Zur Differenzialdiagnostik und der Abschätzung des Schweregrades der COPD wird die Lungenfunktionsanalyse durchgeführt [1].

Diagnose und Schweregradeinteilung

Von den verfügbaren Kenngrößen der Atemwegsobstruktion besitzt die Messung der forcierten Einsekundenkapazität (FEV_1), der forcierten expiratorischen Vitalkapazität (FVK) bzw. der inspiratorischen Vitalkapazität (VK) und deren Verhältnis zueinander ($FEV_1/FVK(VK)$) die größte Evidenz. Neben der Charakterisierung der COPD dienen sie der Abgrenzung zu anderen Atemwegserkrankungen, der Beurteilung des natürlichen Verlaufs der Erkrankung und des Therapieansprechens auf die einzelnen Bronchodilatoren [1, 3].

Bei gesunden Personen liegt der FEV_1/FVK -Wert über 75 % [2]. Bei Asthmatikern liegt der Wert nach der Gabe von Bronchodilatoren über 70 % [1]. Erst bei einem post-bronchodilatatorischen Wert, der geringer ist als 70 %, spricht man von einer COPD [3]. Alternativ kann auch das Verhältnis aus FEV_1 zu VK verwendet werden [1]. Hier können die Werte insbesondere bei einer starken Obstruktion zwar etwas niedriger liegen als beim FEV_1/FVK , es wird jedoch ebenfalls der Grenzwert von 70 % zur Diagnose der COPD verwendet [1, 3]. Zur Einschätzung des Schweregrades der Obstruktion wird der Anteil des FEV_1 -Wertes am Sollwert verwendet (Tabelle 3-1).

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

Schweregrad	Lungenfunktion
I (leichtgradig)	<ul style="list-style-type: none"> $FEV_1/FVK < 70 \%$ $FEV_1 \geq 80 \%$ Soll
II (mittelgradig)	<ul style="list-style-type: none"> $FEV_1/FVK < 70 \%$ $50 \% \leq FEV_1 < 80 \%$ Soll
III (schwer)	<ul style="list-style-type: none"> $FEV_1/FVK < 70 \%$ $30 \% \leq FEV_1 < 50 \%$ Soll
IV (sehr schwer)	<ul style="list-style-type: none"> $FEV_1/FVK < 70 \%$ $FEV_1 < 30 \%$ Soll
Datenquelle: GOLD Guideline [3]	

Diese Einteilung wird sowohl in internationalen als auch nationalen Leitlinien verwendet [1, 3]. Patienten mit leichtgradiger COPD besitzen bereits eine eingeschränkte Lungenfunktion, sind aber ansonsten häufig asymptomatisch und somit oft nicht als COPD-Patienten diagnostiziert [1, 4]. Mit zunehmender Atemwegsobstruktion und höherem Schweregrad gelten die Patienten als symptomatisch [1, 4].

Ursachen der Erkrankung

Die Ursachen der COPD werden von den internationalen und nationalen Leitlinien [1, 3, 4] in erworbene und genuine Faktoren eingeteilt (Tabelle 3-2). Unter Verwendung weiterer Quellen werden diese Faktoren im Folgenden näher erläutert.

Tabelle 3-2: Risikofaktoren für die Entwicklung einer COPD

Erworbene Faktoren	<ul style="list-style-type: none"> • Inhalativer Tabakkonsum • Berufsbedingte Stäube • Allgemeine Luftverschmutzung • Häufige Atemwegsinfektionen in der Kindheit • Alter • Sozioökonomischer Status • Chronische Bronchitis
Genuine Faktoren	<ul style="list-style-type: none"> • Genetische Prädisposition (z. B. α1-Antitrypsin-Mangel) • Bronchiale Überempfindlichkeit • Störungen des Lungenwachstums
Datenquelle: GOLD Leitlinie [3]	

Das Zigarettenrauchen stellt den größten Risikofaktor für die Entwicklung einer COPD dar. Eine Raucherhistorie wird in den Industrieländern mit einem hohen Prokopfeinkommen für bis zu 80–90 % der Fälle als primäre Ursache der COPD eingestuft [5-7]. In Ländern mit mittlerem und niedrigem Prokopfeinkommen sind es zwischen 40 und 70 % – hier spielen andere exogene Noxen (siehe unten) eine größere Rolle [5, 8]. Durch das Rauchen und andere Noxen hervorgerufene Schleimhautirritation und Lähmungen des Zilienschlages begünstigen dabei Atemwegsinfektionen und chronische Entzündungen [2].

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 wenig strengen Arbeitsschutzbestimmungen zur COPD-Entwicklung bei [8]. In Ländern mit mittlerem und niedrigem Pro-Kopf-Einkommen kommt die durch die Verbrennung von Biomasse verschmutzte Innenraumluft als Noxe hinzu [8]. In Ländern mit hohem Pro-Kopf-Einkommen trägt die Luftverschmutzung (Nitrose Gase, Schwefeloxide, Ozon) nur mit einem Prozent zur COPD-Entwicklung bei [8]. Vorbelastungen der Atemwege durch die Häufung von viralen und bakteriellen Atemwegsinfektionen in der Kindheit, das Alter und der sozioökonomische Status werden ebenfalls häufig zu den erworbenen Risikofaktoren der COPD gezählt [2, 3].

Zu den genuinen, d. h. angeborenen, Faktoren zählen genetisch verankerte Prädispositionen, wie z. B. der α 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 [7]. Es wird davon ausgegangen, dass 1–3 % aller COPD-Patienten diesem genetisch determinierten Einfluss unterliegen [5, 8]. Des Weiteren können bronchiale Überempfindlichkeiten, Defekte der bronchopulmonalen Abwehr und die Störung der fetalen Lungenentwicklung (z. B. durch Zigarettenkonsum der Mutter) zur Manifestation des Krankheitsbildes führen [2, 7].

Pathophysiologie und klinische Manifestation

Wie beschrieben, liegt der COPD eine multifaktorielle Ätiologie zugrunde. Unabhängig von den einzelnen Faktoren kommt es 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 (entzündungsfördernden) 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 (Flimmerhärchen) zum Abtransport von Schleim und Schmutzstoffen aus der Lunge ist verlangsamt. Die dadurch beeinträchtigte mukoziliäre Clearance verursacht die pathologischen Schleimmengen mit 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 COPD Patienten häufig an einem chronischen Husten und einer erhöhten Sputumproduktion. Chronischer Husten ist dabei häufig das erste Symptom einer beginnenden COPD, wird jedoch meist von den Patienten unterschätzt [3]. Zusätzlich können „Weezing“ und Engegefühle in der Brust auftreten [3].

Die klinische Manifestation der COPD unterliegt lang- und kurzfristigen Veränderungen. Kurzfristige Veränderungen äußern sich vor allem als Exazerbationen, die mehrere Male pro Jahr auftreten und zu langfristigen Verschlechterungen führen können. Sie werden im nächsten Abschnitt „Natürlicher Verlauf der Erkrankung“ erläutert. Neben dem Auftreten von Exazerbationen kann die Symptombelastung eines Patienten aber auch von Tag zu Tag oder zwischen den verschiedenen Tageszeiten eines Tages variieren [3].

Natürlicher Verlauf und Krankheitslast

Die COPD ist eine chronisch-progrediente Erkrankung, die mit langsamer Verschlechterung der Lungenfunktion einhergeht. Daneben kommt es je nach Schweregrad in unterschiedlichen Abständen zu Phasen rascher Verschlechterungen, den sogenannten Exazerbationen. Diese werden häufig durch Infekte ausgelöst und treten so meist in den Herbst- und Wintermonaten auf. Zur Verfolgung der Stabilität oder Instabilität der Erkrankung werden Patienten angehalten, sechs Warnsymptome zu dokumentieren. Dabei handelt es sich um: verstärkte Atemnot, vermehrter Husten, mehr oder andersartiger Auswurf, verringerte körperliche Belastbarkeit, höherer Verbrauch von Notfallsprays sowie Infektzeichen [9].

Die Relevanz der Exazerbationen auf den Verlauf der COPD wird in den Stufen A–D der internationalen GOLD-Leitlinie [3] sichtbar (Abbildung 3-1). Die Empfehlungen zur Behandlung der stabilen COPD richten sich neben dem jeweiligen Ergebnis der Lungenfunktionsdiagnostik (GOLD-Klassifikation 1–4) zusätzlich nach der Exazerbationsrate und der Schwere der COPD-Symptomatik. Dazu wird das Exazerbationsrisiko anhand der

vergangenen Exazerbationen/Jahr und/oder der Einschränkung der Lungenfunktion ermittelt. Die Symptombelastung wird mit Hilfe der modifizierten Dyspnoeskala des *British Medical Research Council* (mMRC) bzw. dem *COPD Assessment Test* (CAT) erhoben [3].

GOLD-Klassifikation entsprechend Lungenfunktion	4	(C) hohes Risiko, wenig Symptome	(D) hohes Risiko, vermehrte Symptome	Exazerbationen im letzten Jahr	
	3				≥ 2
	2	(A) niedriges Risiko, wenig Symptome	(B) niedriges Risiko, vermehrte Symptome		1
	1				0
		mMRC 0-1 CAT < 10	mMRC ≥ 2 CAT ≥ 10		

Datenquelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an GOLD-Leitlinie [3]

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

Das vordergründige Symptom der Atemnot begleitet die Patienten ständig. Sie tritt anfänglich nur bei körperlicher Anstrengung, später auch bei einfachen Alltagstätigkeiten auf. So wird ein Fortschreiten der Erkrankung von den Patienten in erster Linie dadurch wahrgenommen, dass sie ihren Alltag immer weniger selbstständig bewältigen können. Dazu zählen beispielsweise das Einkaufen, das Treppensteigen, später auch die Körperpflege und das selbstständige Anziehen. Durch die Kurzatmigkeit kann auch das Essen schwerfallen, wodurch es zu einem starken Gewichtsverlust kommen kann. Konzentrationsverlust oder eine zunehmende Vergesslichkeit werden mit COPD begleitenden Erkrankungen der Blutgefäße in Verbindung gebracht. Dies kann auch zu Schlafstörungen, Müdigkeit und Niedergeschlagenheit beitragen. Sozialen Kontakten und einem Beruf nachzugehen ist für viele COPD-Patienten nur eingeschränkt möglich. Dies wird als frustrierend oder belastend für einen selbst und andere empfunden. Der soziale Rückzug ist häufig die Folge. Die verringerte körperliche Belastbarkeit führt bei vielen COPD-Patienten zu reduzierter körperlicher Aktivität, was wiederum zum Abbau von Muskelmasse und der weiteren Verschlechterung der körperlichen Leistungsfähigkeit führt [10]. So stellt sich die COPD-Erkrankung als ein Teufelskreis aus Atemnot, körperlicher Inaktivität, fehlender Belastbarkeit und Unzufriedenheit dar, der die Lebensqualität der Patienten stark beeinträchtigt. Dies gilt auch in dem Falle, dass der Patient nicht richtig therapiert wird. Durch die richtige Therapie jedoch ist der Patient in der Lage die Symptomatik zu verbessern und den Verlauf der Erkrankung zu verzögern.

Die progrediente Verschlechterung der Lungenfunktion kann durch medikamentöse Therapien lediglich verzögert, jedoch nicht aufgehalten werden. Lediglich die Symptomatik

(Atemnot, Husten, Auswurf) kann zeitweise abgeschwächt werden [1].

Wiederholte Exazerbationen und die zunehmende Beeinträchtigung des Befindens bedingen eine um zehn Jahre vorgezogene Invalidität [1, 2]. Im Weißbuch der *European Respiratory Society* (ERS) wird davon ausgegangen, dass drei Viertel der COPD-Kosten in Europa im Zusammenhang mit der Arbeitsunfähigkeit stehen [11].

Anteile an der erheblichen Beeinträchtigung der Berufs- und Erwerbsfähigkeit haben auch Komorbiditäten der COPD (z. B. Bluthochdruck, kardiovaskuläre Erkrankungen, Bronchialkrebs, Lungeninfektionen), von denen nach Schätzungen zwei Drittel der COPD-Patienten betroffen sind [5].

Das zuvor beschriebene Ausmaß der durch die COPD verursachten Beeinträchtigung der Berufsfähigkeit trifft nur auf einen Teil der Zielpopulation - nämlich die Erwerbstätigen - zu. Dies könnte zu einer Überschätzung der Krankheitslast in der Gesamtpopulation führen, da davon auszugehen ist dass der größte Anteil der COPD-Patienten nicht berufstätig ist. Zur Skizzierung der Krankheitslast der Gesamtpopulation können die aufgrund von COPD unter Beeinträchtigung verbrachten Lebensjahre (DALY; *Disability-Adjusted Life Years*) herangezogen werden. Diese werden zunehmend in der weltweiten DALYs-Ursachenstatistik sichtbar. Belegte die COPD 1990 noch den zwölften Rang unter den Ursachen für die Beeinträchtigung von Lebenszeit, wird für das Jahr 2020 der fünfte Rang prognostiziert [12]. Die durch die COPD entstehende Beeinträchtigung ist somit mit der von Herzkreislauferkrankungen vergleichbar (Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Prognostizierte Ränge (1–5) der DALY- und Todesursachenstatistik 2020

Rang	DALY-Ursachen	Todesursachen
1	Ischämische Herzkrankheiten	Ischämische Herzkrankheiten
2	Unipolare schwere Depression	Zerebrovaskuläre Erkrankungen
3	Verkehrsunfälle	COPD
4	Zerebrovaskuläre Erkrankungen	Infektionen der unteren Atemwege
5	COPD	Luftröhren-, Bronchial- und Lungenkrebs
6	Infektionen der unteren Atemwege	Verkehrsunfälle
7	Tuberkulose	Tuberkulose

Datenquelle: Eigene Darstellung nach [12]

Die COPD assoziierte Mortalität wird 2020 sogar auf Rang 3 (vormals Rang 6) innerhalb der weltweiten Todesursachenstatistik stehen [12] und ist auch hier fast so bedeutend wie Herzkreislauferkrankungen (Tabelle 3-3).

COPD-bedingte Mortalitätsraten wurden 2006 von der WHO in 25 Ländern ermittelt. Aufgrund der entsprechenden Statistiken für einige europäische Länder (Frankreich, Italien und Deutschland) wird für Deutschland eine Rate von COPD-bedingten Todesfällen von 12,5/100.000 Personen pro Jahr geschätzt [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 [13].

Zielpopulation

Gemäß der Fachinformation¹ der Wirkstoffkombination aus den langwirksamen Bronchodilatoren Aclidiniumbromid und Formoterol [14, 15] umfasst das Anwendungsgebiet ohne Einschränkung alle Stufen der COPD (I–IV): „[...] bronchodilatatorische Erhaltungstherapie zur Linderung von Symptomen bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD).“

Der G-BA erachtete im Beratungsgespräch am 29.01.2014 [16] nur die COPD-Stufen II-IV als versorgungsrelevantes Anwendungsgebiet für die Wirkstoffkombination aus Aclidiniumbromid und Formoterol. Laut den Therapieempfehlungen der abgelaufenen NVL [1] bzw. GOLD-Guideline [3] sollten langwirksame Bronchodilatoren nur bei COPD-Stufe II-IV dauerhaft eingesetzt werden. In der Stufe I sollen bei Bedarf lediglich kurzwirksame Bronchodilatoren eingesetzt werden. Somit stellen Erwachsene mit COPD der Stufe II-IV die Grundlage für die Herleitung der Zielpopulation für die Wirkstoffkombination aus Aclidiniumbromid und Formoterol dar. Bei dieser zugrunde liegenden Population handelt es sich um schwerstkranken Patienten, die auch in frühen Stadien bereits unter einer großen Krankheitslast leiden (siehe Abschnitt 3.2.2). Um die genaue Zielpopulation herzuleiten ist ferner zu beachten, wie sich der tatsächliche Verordnungsalltag darstellt und wie viele COPD-Patienten tatsächlich einer dualen bronchodilatatorischen Therapie bedürfen.

Es sei erwähnt, dass Männer doppelt so häufig von COPD betroffen sind wie Frauen [5, 17]. Zukünftig werden aufgrund der höheren Lebenserwartung von Frauen und des stetig zunehmenden Anteils der Raucherinnen mehr Frauen an COPD erkranken und daran sterben [8, 18]. Dies ist für die Beschreibung der Zielpopulation jedoch nicht von Bedeutung, da die COPD bei Männern und Frauen einen vergleichbaren Verlauf zeigt.

Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation und deren Herleitung, basierend auf der Prävalenz der Grunderkrankung (Alters-adjustiert), wird in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 dargestellt.

¹Aclidiniumbromid und Formoterol wird in Deutschland unter dem Markennamen Duaklir[®] Genuair[®] 340 µg/12 µg Pulver zur Inhalation“ durch das pharmazeutische Unternehmen AstraZeneca GmbH vertrieben. Zusätzlich wird Aclidiniumbromid und Formoterol unter dem Markennamen „Brimica[®] Genuair[®] 340 µg/12 µg Pulver zur Inhalation“ von Berlin-Chemie AG erhältlich sein. Die Fachinformationen von „Duaklir[®] Genuair[®] 340 µg/12 µg Pulver zur Inhalation“ und „Brimica[®] Genuair[®] 340 µg/12 µg Pulver zur Inhalation“ enthalten bis auf den Produktnamen identische Informationen zum Arzneimittel.

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.

Patienten, die einen Bedarf für die Einnahme der Wirkstoffkombination aus Acclidiniumbromid und Formoterol aufweisen, haben meist einen langen Leidensweg mit schwerer Symptomatik hinter sich (siehe Abschnitt 3.2.1). Da es sich um eine progrediente Erkrankung handelt steht an erster Stelle der dualen bronchodilatatorischen Therapie der Versuch diese schwere Symptomatik, zu lindern. Atemnot ist eines der Hauptsymptome der COPD und stellt für die Patienten eine schwerwiegende Beeinträchtigung dar. Sie schränkt nicht nur die Belastbarkeit im Alltag ein, sondern führt auch zu einem allgemeinen Schonverhalten der Patienten. Hierdurch geraten die Patienten in einen Kreislauf aus Inaktivität und körperlicher Dekonditionierung, welcher zu einer Verschlechterung des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität führt. Darüber hinaus ist die Atemnot ein Symptom der bronchialen Obstruktion. Hieraus resultiert, dass bei Verschlechterung der Symptomatik eine duale bronchodilatatorische Therapie angezeigt ist.

Somit bilden COPD-Patienten, die einer dualen bronchodilatatorischen Therapie bedürfen, die Patientenpopulation mit einem therapeutischen Bedarf für die Wirkstoffkombination aus Acclidiniumbromid und Formoterol.

Beschreibung des therapeutischen Bedarfs anhand von Therapiezielen

Die Therapieziele der COPD-Behandlung werden in den nationalen [1] und internationalen [3] 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 [3]. Die einzelnen Therapieziele sind in der folgenden Tabelle 3-4 dargestellt.

Tabelle 3-4: Therapieziele der Behandlung der stabilen COPD

Therapieziele	Therapiezielkategorie
<ul style="list-style-type: none"> • Symptomlinderung • Steigerung der körperlichen Belastbarkeit • Verbesserung des Gesundheitsstatus und der Lebensqualität 	Linderung der Beschwerden
<ul style="list-style-type: none"> • Vorbeugung und Behandlung von Exazerbationen • Vorbeugung und Behandlung von Komplikationen • Reduktion der Mortalität 	Vermeidung zukünftiger Risiken
<ul style="list-style-type: none"> • Verzögerung des Verlaufs der COPD 	Verminderung der Progression der Erkrankung
Datenquelle: In Anlehnung an nationale [1] und internationale [3] 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 Symptomlinderung stellt somit das übergeordnete Therapieziel der COPD-Behandlung dar. Mit der Linderung der vordergründigen Symptome (Atemnot, Hustenreiz, Auswurf) können eine Erhöhung bzw. Erhaltung der Lebensqualität und der körperlichen Belastbarkeit sowie eine Verbesserung des Gesundheitsstatus erreicht werden [1, 3, 4].

Dies wird auch in den Therapiezielen und Evaluationskriterien des *Disease-Management-Programms* (DMP) für COPD [19] deutlich. In Tabelle 3-5 sind die DMP-Therapieziele den Therapiezielkategorien der Leitlinien zugeordnet. Die Symptomlinderung lässt sich aus der Therapiezielkategorie „Linderung der Beschwerden“ ableiten und findet sich auch in der Kategorie der Verminderung der Erkrankungsprogression wieder. Die Optimierung der Lungenfunktion (unter Minimierung der Nebenwirkungen) wird im Krankheitsverlauf nach der Einschreibung in das DMP mit dem FEV₁-Wert ermittelt. Die Therapiezielkategorie „Vermeidung zukünftiger Risiken“ wird mit der Erfassung der Häufigkeit von Exazerbationen und notfallmäßigen Behandlungen evaluiert.

Tabelle 3-5: Therapieziele des DMP COPD

Therapieziele des DMP	Therapiezielkategorie
<ul style="list-style-type: none"> • Vermeidung bzw. Reduktion krankheitsbedingter Beeinträchtigung der körperlichen und sozialen Aktivitäten 	Linderung der Beschwerden
<ul style="list-style-type: none"> • Vermeidung bzw. Reduktion akuter und chronischer Krankheitsbeeinträchtigungen wie z. B. Exazerbationen, Begleit- und Folgeerkrankungen 	Vermeidung zukünftiger Risiken
<ul style="list-style-type: none"> • Vermeidung bzw. Reduktion einer Erkrankungsprogredienz bei Anstreben der bestmöglichen Lungenfunktion unter Minimierung der unerwünschten Wirkung der Therapie • Reduktion der COPD-bedingten Letalität 	Verminderung der Progression der Erkrankung
Datenquelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an [1, 19]	

Der therapeutische Bedarf der Symptomlinderung basiert ganz klar auf der zuvor beschriebenen Krankheitslast. Dies wird auch in den Beschreibungen der Anwendungsgebiete der für die Behandlung der COPD zugelassenen LABAs und LAMAs sowie deren Kombinationsprodukten deutlich. Bei diesen und bei der zu bewertenden Wirkstoffkombination aus Acclidiniumbromid und Formoterol wird die Symptomlinderung direkt oder implizit als Therapieziel beschrieben (Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Beschreibung des Anwendungsgebiete langwirksamer Bronchodilatoren und der zu bewertenden Wirkstoffkombination aus Acclidiniumbromid und Formoterol

Wirkstoff (Arzneimittel)	Anwendungsgebiet* laut Fachinformation
Salmeterol (Serevent® Dosier-Aerosol/ Serevent® Diskus®)	„Zur Langzeitbehandlung von Atemwegserkrankungen mit Verengung der Atemwege durch Krämpfe der Bronchialmuskulatur (obstruktive Atemwegserkrankungen) [...]“ [20]
Formoterol (z. B. Foradil® P)	„Prophylaxe und Behandlung der Bronchokonstriktion bei Patienten mit reversibler oder irreversibler chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) einschließlich chronischer Bronchitis und Emphysem“ [21]
Indacaterol (Onbrez® Breezhaler®)	„Onbrez® Breezhaler® ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie der Atemwegsobstruktion bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt.“ [22]
Olodaterol (Striverdi® Respimat®)	„Striverdi® Respimat® ist indiziert als Bronchodilatator zur Dauerbehandlung bei chronischer obstruktiver Lungenerkrankung (COPD).“ [23]
Tiotropiumbromid (Spiriva® Respimat® oder Spiriva® 18 µg)	„Tiotropium® ist indiziert als dauerhaft einzusetzender Bronchodilatator zur Befreiung von Symptomen bei chronischer obstruktiver Lungenerkrankung (COPD).“ [24, 25]
Glycopyrronium (Seebri®)	„Seebri® Breezhaler® ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt.“ [26]
Acclidiniumbromid (Eklira® Genuair®/ Bretaris® Genuair®)	„Eklira® Genuair® wird als bronchodilatatorische Dauertherapie bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angewendet, um deren Symptome zu lindern.“ [27] „Bretaris® Genuair® wird als bronchodilatatorische Dauertherapie bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angewendet, um deren Symptome zu lindern.“ [28]
Indacaterol/Glycopyrronium (Ultribro®)	„Ultibro® Breezhaler® ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt.“ [29]
Umeclidinium/Vilanterol (Anoro®)	„ANORO® ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt.“ [30]
Acclidiniumbromid und Formoterol (Duaklir® Genuair®/ Bremica® Genuair®)	„Duaklir® Genuair® ist indiziert als bronchodilatatorische Erhaltungstherapie zur Linderung von Symptomen bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD).“ [14] „Brimica® Genuair® ist indiziert als bronchodilatatorische Erhaltungstherapie zur Linderung von Symptomen bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD).“ [15]

Wirkstoff (Arzneimittel)	Anwendungsgebiet* laut Fachinformation
Datenquelle: Eigene Darstellung, Zitate aus den entsprechenden Fachinformationen. *An dieser Stelle wird lediglich das Anwendungsgebiet im Zusammenhang mit COPD zitiert. Einige Arzneimittel sind ebenfalls für die Therapie weiterer Atemwegserkrankungen zugelassen.	

Die Symptomlinderung wird mit Hilfe unterschiedlicher Wirkmechanismen erreicht, welche in Modul 2, Abschnitt 2.1.2 beschrieben sind. Wie der entstehende therapeutische Bedarf durch die Wirkstoffkombination aus Aclidiniumbromid und Formoterol gedeckt wird, wird im Folgenden beschrieben.

Bedarfsdeckung durch die Wirkstoffkombination aus Acridiniumbromid und Formoterol aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften

Für die Therapiezieleerreichung der Symptomlinderung, der Vermeidung zukünftiger Risiken und der Verminderung der Progression der Erkrankung sind drei Punkte maßgeblich:

- Wirkeintritt
- Konstante Wirkung im Zeitverlauf
- Vermeidung von Nebenwirkungen

Acridiniumbromid:

Trotz der pharmakologisch-therapeutischen Vergleichbarkeit zu anderen Anticholinergika wie Tiotropiumbromid oder Glycopyrronium besitzt Acridiniumbromid spezielle pharmakologische Eigenschaften, die Unterschiede in der Wirkungsweise bedingen (vgl. auch Modul 2).

Im Vergleich zum ähnlich wirkenden Tiotropiumbromid erzielt Acridiniumbromid bereits ab dem ersten Behandlungstag seine volle Wirksamkeit [31, 32]. Dem Grundsatz der weitestgehenden Vermeidung von Nebenwirkungen wird Acridiniumbromid durch den schnellen Abbau des Wirkstoffs im Blutplasma gerecht [31].

Ein weiterer Vorteil bezüglich der Therapiebreite ergibt sich aus den nicht erforderlichen Dosisanpassungen oder das Ergreifen von Vorsichtsmaßnahmen bei Patienten mit mittlerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung (vgl. Modul 2).

Die durch Acridiniumbromid erreichte Bronchodilatation ist durch die zweimalige Gabe pro Tag über 24 Stunden konstant, sodass die Symptomatik tagsüber, nachts und morgens verbessert wird [14, 32, 33]. Darüber hinaus reduziert Acridiniumbromid signifikant das Risiko von Exazerbationen [27, 28, 34].

Formoterol:

Formoterol verfügt aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften über einen sehr schnellen Wirkeintritt. Dieser ist in der Regel innerhalb von wenigen Minuten durch den Patienten wahrnehmbar [35, 36]. Durch die zweimalige Gabe pro Tag wird eine signifikante Bronchodilatation über 24 Stunden aufrecht erhalten, wobei Formoterol dabei anderen Beta-2-Sympathomimetika wie Olodaterol in den zweiten zwölf Stunden des Tages zum Teil statistisch signifikant überlegen ist [37].

Durch die Bronchodilatation wird außerdem eine signifikante Reduzierung der Symptombelastung der Patienten erreicht [38].

Die mehr als 15-jährige Behandlungserfahrung mit Formoterol in Deutschland bestätigt das günstige Sicherheitsprofil des Wirkstoffes [39]. Wie bei Acridiniumbromid sind bei Formoterol keine Dosisanpassungen bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen notwendig (vgl. Modul 2).

Wirkstoffkombination aus Acridiniumbromid und Formoterol:

Die Fixkombination aus Acridiniumbromid und Formoterol vereint die Wirkmechanismen der beiden Monosubstanzen. Dies führt zu additiven Effekten und einer gesteigerten bronchodilatatorischen Wirkung im Vergleich zu den Einzelsubstanzen (vgl. Modul 2).

Bedarfsdeckung durch den Genuair[®]-Inhalator

Bei der Linderung der mit der COPD verbundenen Beschwerden ist ein korrekt verwendetes Inhalationssystem direkt am Therapieerfolg beteiligt [40, 41]. Es stellt sicher, dass der Wirkstoff in ausreichendem Umfang in die Bronchien gelangt. Anwendungsfehler können zu einer inadäquaten Wirkstoffabgabe führen. Sie treten bei den derzeit zugelassenen Produkten in 28–68 % der Fälle auf [40]. Zur Reduktion von Anwendungsfehlern muss die Inhalationstechnik eingeübt und regelmäßig überprüft werden. Im DMP COPD wird die „Erhöhung des Anteils der Patienten, bei denen die Inhalationstechnik überprüft wird“, als eines von vier Qualitätszielen benannt und in Evaluationen erhoben. Durch Anstreben des Sollwerts von ≥ 90 % des genannten Anteils der Patienten soll sichergestellt werden, dass der Therapieerfolg nicht durch eine fehlerhafte Inhalation gefährdet wird. Laut den DMP-Auswertungen der Kassenärztlichen Vereinigung Nordrhein – hier beispielhaft genannt - wird jedoch nur bei 68,5 % der Patienten die Inhalationstechnik überprüft [19]. Die Unterschreitung des Sollwertes unterstreicht den ungedeckten therapeutischen Bedarf bei der Inhalationstechnik.

Mit dem technisch neuentwickelten Genuair[®]-Inhalator steht erstmals ein sehr zuverlässiges und anwenderfreundliches Inhalationssystem zur Verfügung (siehe auch Modul 2). 69 % der in einer Studie beobachteten COPD-Patienten (n = 48, Durchschnittsalter von 65 Jahren) konnten den Genuair[®]-Inhalator nach einmaliger Anleitung korrekt anwenden [42]. Wesentlich weniger Patienten kamen mit der Handhabung der Tiotropiumbromidinhalatoren HandiHaler[®] (35 %) und Respimat[®] (23 %) zurecht [42]. Dies lässt sich mit der einfachen Handhabung des gebrauchsfertigen Inhalators [14] und der geringeren Zahl von dabei möglichen kritischen Anwendungsfehlern erklären [42, 43]. In einer direkten Vergleichsstudie zwischen dem Genuair[®]-Inhalator und dem HandiHaler[®]-Inhalator kam es bei mehr als doppelt so vielen Patienten zu kritischen Anwendungsfehlern mit den HandiHaler[®] (keine oder insuffiziente Inhalation des Wirkstoffes) [44]. Die bessere Anwendung wird durch einen Feedbackmechanismus ermöglicht, welcher dem Patienten zurückmeldet, ob die Inhalation erfolgreich durchgeführt wurde. Weitere Sicherheitsmerkmale stellen die Doppeldosiersperre (Schutz vor Überdosierung) und die Endblockade (sichere Blockade des Gerätes zur Verhinderung einer Leerdosierung) dar [14, 15]. Patienten bestätigen dies mit einer größeren Zufriedenheit als bei der Verwendung des HandiHaler[®] (79,1 % Genuair[®] vs. 20,9 % HandiHaler[®]; $p < 0.0001$) [44].

Die zuverlässige Wirkstoffabgabe des Genuair[®]-Inhalators wird neben der einfachen Handhabung und Inhalation auch durch die hohe (und auch bei variierendem inspiratorischem Fluss konstante) Depositionsrates von 30 % gewährleistet [45]. Daraus resultiert, dass die zu inhalierende Wirkstoffmenge entsprechend gering gehalten werden kann.

Zusammenfassung der Bedarfsdeckung durch die Wirkstoffkombination aus Acclidiniumbromid und Formoterol

Nach der Vorstellung der therapeutischen Ziele und deren Erreichung durch die pharmakologischen Eigenschaften von Acclidiniumbromid und Formoterol selbst sowie durch dessen Applikation mit dem Genuair[®]-Inhalator werden die Ergebnisse im Folgenden kurz zusammengefasst.

Tabelle 3-7: Bedarfsdeckung der Therapieziele bei der Behandlung der stabilen COPD mit der Wirkstoffkombination aus Acclidiniumbromid und Formoterol

Bedarfsdeckung	Therapiezielkategorie
<ul style="list-style-type: none"> • Schneller Wirkeintritt und anhaltende Bronchodilatation über 24 Stunden durch die zweimalige tägliche Gabe • Signifikante Symptomlinderung über den gesamten Tag • Sichere und anwenderfreundliche Handhabung und hohe Depositionsrate des Genuair[®]-Inhalators • Gute Verträglichkeit 	Linderung der Beschwerden
<ul style="list-style-type: none"> • Reduktion des Exazerbationsrisikos • Einfache Handhabung des Genuair[®]-Inhalators ermöglicht langfristige Therapie und minimiert Anwendungsfehler 	Vermeidung zukünftiger Risiken
Datenquelle: Eigene Darstellung.	

Durch die vorangehend beschriebene und in der Tabelle 3-7 zusammenfassend dargestellte Bedarfsdeckung bezüglich der Symptomlinderung und die dadurch hervorgerufenen positiven Auswirkungen auf die Belastbarkeit, Lebensqualität und den gesamten Gesundheitsstatus unterstützt die Wirkstoffkombination aus Acclidiniumbromid und Formoterol das Therapieziel der Linderung der Beschwerden. Durch die Vermeidung von Exazerbationen trägt die Wirkstoffkombination aus Acclidiniumbromid und Formoterol auch zur Verminderung zukünftiger Risiken bei. Zudem wird die Therapietreue der Patienten durch die einfache Handhabung des Inhalators gefördert.

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.

Es kann davon ausgegangen werden, dass die COPD Prävalenz ab dem 40. Lebensjahr zunimmt [1]. Die internationale *Burden of Obstructive Lung Disease*-Studie (im Nachfolgenden BOLD-Studie) zeigte für ebenjene Altersgruppe ab dem 40. Lebensjahr eine standardisierte COPD Prävalenz von 10 % [17].

In der BOLD 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. Bei den deutschen Probanden wurde eine COPD-Prävalenz der Stufen I bis IV nach der GOLD-Klassifikation von 13,2 % ermittelt. Unterteilt nach Schweregraden ergibt sich folgendes Bild:

Tabelle 3-8: Prävalenz nach GOLD-Schweregradeinteilung bei Probanden im Alter ≥ 40 Jahre

GOLD-Schweregrad	Relative Häufigkeit in der deutschen Stichprobe, n = 683
I	7,4 %
II	5,0 %
III-IV	0,8 %
I-IV	13,2 %

Datenquelle: nach Geldmacher et al. 2008 [46].

Insgesamt waren Männer (18,1 %) deutlich häufiger erkrankt als Frauen (9,3 %) (siehe: Tabelle 3-8). Außerdem wurde der Einfluss des Zigarettenkonsums ersichtlich: Die COPD-Prävalenz ist unter Rauchern deutlich höher als unter Nichtrauchern, unabhängig vom Geschlecht (Tabelle 3-9 und Tabelle 3-10).

Tabelle 3-9: Prävalenz nach Altersgruppen und Geschlecht bei Probanden im Alter ≥ 40 Jahre

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

Altersgruppe	Männer (n = 349)	Frauen (n = 334)
Datenquelle: nach Geldmacher et al. 2008 [46].		

Tabelle 3-10: Prävalenz nach Packungsjahren¹ und Geschlecht bei Probanden im Alter ≥ 40 Jahre

	Männer (n = 349)	Frauen (n = 334)
Nichtraucher	9,8 %	8,2 %
0 bis 10 Packungsjahre	6,5 %	4,2 %
11 bis 20 Packungsjahre	18,3 %	11,0 %
Über 20 Packungsjahre	29,0 %	13,8 %

¹Definition Packungsjahr: Die täglich gerauchte Anzahl an Zigarettenpackungen multipliziert mit der Anzahl der Jahre, in denen geraucht wurde [47].

Da keine Schätzungen zur aktuellen COPD Prävalenz in der deutschen Bevölkerung vorliegen, muss diese auf einem anderen Weg ermittelt werden. Für die COPD Prävalenz im Alter ≥ 40 Jahre in Deutschland werden nachfolgend die eben dargestellten Ergebnisse des deutschen Teils der BOLD-Studie herangezogen. Darauf basierend wird die Anzahl der GKV Patienten in der für die Ermittlung der Zielpopulation zugrunde liegenden COPD-Population ermittelt.

Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass die Daten der BOLD-Studie in Deutschland bereits im Jahr 2005 erhoben wurden. Da die COPD-Prävalenz mit steigendem Alter zunimmt [1], ist aufgrund der steigenden Lebenserwartung in Deutschland ein möglicher Anstieg der COPD-Prävalenz seit 2005 nicht auszuschließen. Ferner wurde der Einfluss des Zigarettenkonsums deutlich, weshalb sich eine weitere Unsicherheit ergibt, da Änderungen des Rauchverhaltens Prävalenzschwankungen bedingen können.

Zunächst wird die Anzahl der GKV-Patienten in der für die Ermittlung der Zielpopulation zugrunde liegenden COPD-Population 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. Nach aktuellen Angaben des Statistischen Bundesamts lebten im Jahr 2012 insgesamt 80.523.746 Personen in Deutschland, davon 46.589.954 im Alter von 40 Jahren oder älter [48].

Überträgt man die Ergebnisse des deutschen Teils der BOLD-Studie – eine COPD-Prävalenz von 13,2 % für die Altersgruppe ≥ 40 Jahre – sind im Jahr 2012 in derselben Altersgruppe etwa 6.149.874 Personen an COPD erkrankt (GOLD Schweregrade I bis IV). Für den deutschen Teil der BOLD-Studie ist nicht ersichtlich, in welcher Weise die Probanden versichert sind. Deshalb wird angenommen, dass sich die Prävalenzschätzung zugleich auf Versicherte in einer gesetzlichen oder privaten Versicherung bezieht.

Da Duaklir[®] gemäß Fachinformation für die zweimal tägliche bronchodilatatorische Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch-

obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) [14, 15] zugelassen ist, ist die Patientenpopulation nicht aufgrund der COPD Schweregradeinteilung nach der GOLD-Klassifikation eingeschränkt. Es ergibt sich jedoch eine Einschränkung aufgrund der Empfehlungen der Nationalen Versorgungsleitlinie COPD: Stufe I Patienten sollten nur bei Bedarf auf raschwirksame inhalative Bronchodilatoren zurückgreifen; eine medikamentöse Dauertherapie mit langwirksamen inhalativen Bronchodilatoren wird erst bei Patienten mit Stufe II und höher empfohlen [1].

Aus diesem Grund gehören Stufe I COPD-Patienten nicht zur vom G-BA festgelegten Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels. Außerdem ist laut G-BA das Stufenschema der Nationalen Versorgungsleitlinie COPD zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des Wirkstoffs Aclidiniumbromid vom Mai 2012 bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu berücksichtigen [16]. Deshalb sollte eine Unterscheidung gemacht werden zwischen der Zielpopulation nach Fachinformation und der Zielpopulation unter zusätzlicher Berücksichtigung der Behandlungsempfehlungen der Nationalen Versorgungsleitlinie COPD. Dementsprechend wird die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels unter Berücksichtigung der Behandlungsempfehlungen der Nationalen Versorgungsleitlinien COPD [1] ermittelt, wobei Stufe I COPD-Patienten nicht berücksichtigt werden.

Tabelle 3-11 zeigt die Hochrechnung der Zahl der an COPD erkrankten Patienten (≥ 40 Jahre) in Deutschland im Jahr 2012 aufgeteilt nach Schweregraden nach der GOLD Klassifikation, basierend auf den im deutschen Teil der BOLD-Studie ermittelten Prävalenzen (vgl. Tabelle 3-8). Betrachtet man nur die Schweregrade II-IV, wird deutlich, dass es rund 2.702.217 COPD-Patienten im Alter ≥ 40 Jahre in Deutschland gibt.

Tabelle 3-11: Anzahl der COPD-Patienten in Deutschland nach GOLD-Schweregradeinteilung bei Personen im Alter ≥ 40 Jahren

COPD-Schweregradeinteilung nach GOLD	COPD-Prävalenz im Alter ≥ 40 Jahren¹	Anzahl an COPD-Patienten in Deutschland im Alter ≥ 40 Jahren²
I (leicht)	7,4 %	3.447.657
II (mittel)	5,0 %	2.329.498
III-IV (schwer bis sehr schwer)	0,8 %	372.720
Gesamt Stufe II-IV	5,8 %	2.702.217
Gesamt Stufe I-IV	13,2 %	6.149.874

¹Hochrechnung basierend auf Geldmacher et al. 2008 [46].
²Hochrechnung basierend auf Geldmacher et al. 2008 [46] und Angaben des Statistischen Bundesamtes zum Bevölkerungsstand 2012 [48].

Im Jahr 2012 waren im Durchschnitt 69.704.000 Personen in der GKV versichert [49]².

Der Bevölkerungsstand in Deutschland lag Ende 2012 bei rund 80.524.000 Personen [48]. Somit liegt der Anteil der GKV-Versicherten in der deutschen Gesamtbevölkerung bei rund 86,56 %. Unter Berücksichtigung dieses GKV-Anteils kann die Anzahl der GKV Patienten im Alter ≥ 40 Jahren in Deutschland nach GOLD-Schweregradeinteilung ermittelt werden: Es kann von 40.329.668 GKV-Versicherten im Alter ≥ 40 Jahren ausgegangen werden.

Tabelle 3-12: Anzahl der COPD-Patienten in Deutschland nach GOLD-Schweregradeinteilung bei Personen im Alter ≥ 40 Jahren

COPD-Schweregradeinteilung nach GOLD	Anzahl an COPD-Patienten im Alter ≥ 40 Jahren ¹	Anzahl an in der GKV versicherten COPD-Patienten in Deutschland im Alter ≥ 40 Jahren ²
I (leicht)	3.447.657	2.984.395
II (mittel)	2.329.498	2.016.483
III-IV (schwer bis sehr schwer)	372.720	322.637
Gesamt Stufe II-IV	2.702.217	2.339.121
Gesamt Stufe I-IV	6.149.874	5.323.516

¹Hochrechnung basierend auf Geldmacher et al. 2008 [46]. Vergleiche auch Tabelle 3-11.
²Hochrechnung basierend auf Geldmacher et al. 2008 [46] und Angaben des Statistischen Bundesamtes zum Bevölkerungsstand 2012 [48].

Folglich gibt es 5.323.516 GKV-versicherte COPD-Patienten ab dem 40. Lebensjahr in Deutschland (Schweregrade I-IV). Unter Berücksichtigung der Fachinformation zu Duaklir[®] und der Behandlungsempfehlung der Nationalen Versorgungsleitlinie COPD [1] umfasst die für die Ermittlung der Zielpopulation zugrunde liegende COPD-Population auf Grundlage der durchgeführten Hochrechnung 2.339.121 GKV-versicherte COPD-Patienten im Alter ≥ 40 Jahren (GOLD-Schweregrade II bis IV).

Diese Anzahl wird als untere Grenze der Schätzung 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 verändert haben;
2. Außerdem werden in der BOLD-Studie keine Angaben zur COPD-Prävalenz bei unter 40-jährigen Erwachsenen gemacht, die für die Hochrechnung verwendet werden könnten [46].

²Grundlage für die Berechnung des Anteils der Versicherten in der GKV war die aktualisierte Version der hier zur Verwendung vorgegebenen Quelle.

Um die dadurch entstehende Unsicherheit zu berücksichtigen, werden diese beiden Aspekte zur Schätzung der oberen Grenze der für die Ermittlung der Zielpopulation zugrunde liegenden COPD-Population aufgegriffen.

1. Zunahme der COPD-Prävalenz seit 2005 (Altersgruppe ≥ 40 Jahre)

Hinsichtlich der Frage, ob sich die COPD-Prävalenz seit dem Erhebungszeitraum der deutschen Studienpopulation der BOLD-Studie geändert hat, wurden keine Publikationen gefunden. Als Folge kann die Veränderung der Prävalenz seit 2005 nicht angegeben werden.

Wie bereits festgestellt, kann jedoch angenommen werden, dass die COPD Prävalenz ab dem 40. Lebensjahr zunimmt [1]. In diesem Kontext kann aufgrund der steigenden Lebenserwartung in Deutschland und der Verschiebung der Bevölkerungspyramide hin zu einer im Durchschnitt älteren Gesamtbevölkerung davon ausgegangen werden, dass die COPD-Prävalenz seit 2005 generell zugenommen hat. Um diesem Umstand Rechnung zu tragen, wird vereinfachend von einer pauschalen Zunahme um 1 % ausgegangen.

Bei einer Population von 46.589.954 Personen in der Altersgruppe ab dem 40. Lebensjahr wäre demnach von zusätzlich 465.900 an COPD erkrankten Patienten auszugehen. Die Anzahl der GKV-versicherten COPD Patienten aller Schweregradstufen im Alter ≥ 40 Jahren steigt dementsprechend um 403.297, bei einem GKV-Anteil von 86,56 %.

In der Nationalen Versorgungsleitlinie COPD wird eine medikamentöse Dauertherapie mit langwirksamen inhalativen Bronchodilatoren erst bei Patienten mit Stufe II und höher empfohlen [1]. Unter Berücksichtigung dieser Empfehlung wird die für die Ermittlung der Zielpopulation zugrunde liegende COPD-Population basierend auf der Verteilung der GOLD-Schweregradstufen im deutschen Teil der BOLD-Studie [46] berechnet.

Dadurch ergibt sich eine Zunahme bei den COPD-Patienten im Alter ≥ 40 Jahren der GOLD Schweregradstufen II-IV seit 2005 in Deutschland von 204.713 Personen. Bei Berücksichtigung des GKV-Anteils von 86,56 % wird deutlich, dass die Zunahme der COPD-Patienten im Alter ≥ 40 Jahren der Schweregradstufen II-IV seit 2005 177.206 Personen umfasst (Tabelle 3-13).

Tabelle 3-13: Geschätzte Zunahme der Anzahl der COPD-Patienten in Deutschland nach GOLD-Schweregradeinteilung bei Patienten in Deutschland im Alter ≥ 40 Jahre seit 2005

COPD-Schweregradeinteilung nach GOLD	Geschätzte Zunahme der Anzahl an COPD-Patienten in Deutschland im Alter ≥ 40 Jahren seit 2005 ¹	Geschätzte Zunahme der Anzahl an in der GKV versicherten COPD-Patienten in Deutschland im Alter ≥ 40 Jahren seit 2005 ¹
I (leicht)	261.186	226.091
II (mittel)	176.477	152.764
III-IV (schwer bis sehr schwer)	28.236	24.442
Gesamt Stufe II-IV	204.713	177.206

COPD-Schweregradeinteilung nach GOLD	Geschätzte Zunahme der Anzahl an COPD-Patienten in Deutschland im Alter ≥ 40 Jahren seit 2005¹	Geschätzte Zunahme der Anzahl an in der GKV versicherten COPD-Patienten in Deutschland im Alter ≥ 40 Jahren seit 2005¹
Gesamt Stufe I-IV	465.900	403.297
¹ Hochrechnung basierend auf Geldmacher et al. 2008 [46] und Angaben des Statistischen Bundesamtes zum Bevölkerungsstand 2012 [48] unter Berücksichtigung des GKV-Anteils von 86,56 %.		

2. COPD-Prävalenz bei Erwachsenen unter 40 Jahren

In der BOLD-Studie werden keine Angaben zur Prävalenz bei unter 40-jährigen Erwachsenen gemacht, weshalb diese dafür nicht herangezogen werden kann. Es konnten keine anderen aktuellen Publikationen mit deutschen Daten 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 sie 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 COPD-Prävalenz bei unter 40-jährigen Erwachsenen von 3,1 % [50]. Von dieser Prävalenz wird im Folgenden angenommen, dass sie für Deutschland zutrifft.

Laut Statistischem Bundesamt lebten im Jahr 2012 insgesamt 80.523.746 Personen in Deutschland [48], davon entfielen 20.878.242 Personen auf die Altersgruppe der Erwachsenen zwischen dem 18. und 40. Lebensjahr. Basierend auf der von Halbert et al. ermittelten COPD-Prävalenz der unter 40-jährigen Erwachsenen von 3,1 % kann von rund 647.226 erwachsenen COPD-Patienten dieser Altersgruppe in Deutschland ausgegangen werden, wovon bei einem GKV-Anteil von 86,56 % 560.258 in der Gesetzlichen Krankenversicherung versichert sind (Schweregradstufen I-IV der GOLD-Klassifikation).

Es konnten keine geeigneten Daten zur Verteilung der Schweregrade der COPD-Erkrankung nach der GOLD-Klassifikation bei erwachsenen Personen jünger als 40 Jahre identifiziert werden. Aus diesem Grund werden die Ergebnisse des deutschen Teils der BOLD-Studie zur Ermittlung der GKV-versicherten COPD-Patienten in den GOLD-Schweregraden II bis IV auf die erwachsenen Personen im Alter < 40 Jahre übertragen (Gesamtprävalenz 13,2 %, davon 7,4 % GOLD Schweregrad I; 5 % Schweregrad II; 0,8 % Schweregrad III-IV (siehe auch: Tabelle 3-8). Hierbei handelt es sich sicher eher um eine Überschätzung der Zahl bei einer auch mit dem Alter progredient verlaufenden Erkrankung. Damit steigt die Anzahl der GKV-versicherten COPD-Patienten unter Berücksichtigung der Behandlungsempfehlungen der Nationalen VersorgungsLeitlinie um 246.174 Personen (GOLD-Schweregradstufen II-IV).

Tabelle 3-14: Anzahl der COPD-Patienten in Deutschland nach GOLD-Schweregradeinteilung bei Personen im Alter von 18-40 Jahren

COPD-Schweregradeinteilung nach GOLD	Anzahl an COPD-Patienten in Deutschland im Alter von 18-40 Jahren¹	Anzahl an in der GKV versicherten COPD-Patienten in Deutschland im Alter von 18-40 Jahren¹
I (leicht)	362.839	314.084
II (mittel)	245.161	212.219
III-IV (schwer bis sehr schwer)	39.226	33.955
Gesamt Stufe II-IV	284.387	246.174
Gesamt Stufe I-IV	647.226	560.258

¹Hochrechnung basierend auf Geldmacher et al. 2008 und Halbert et al. 2006 [46, 50] und Angaben des Statistischen Bundesamtes zum Bevölkerungsstand 2012 unter Berücksichtigung des GKV-Anteils von rund 86,56 % nach eigener Berechnung.

Unter Berücksichtigung der Fachinformation von Duaklir[®] [14, 15] und der Behandlungsempfehlung der nationalen Versorgungsleitlinie COPD [1] umfasst die für die Ermittlung der Zielpopulation zugrunde liegende COPD-Population auf Basis der durchgeführten Hochrechnung 284.387 COPD-Patienten in Deutschland bzw. 246.174 erwachsene COPD-Patienten im Alter von 18 bis 40 Jahren mit den GOLD-Schweregraden II bis IV, die in der GKV versichert sind.

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. nicht genau angegeben werden kann. Dennoch wird an dieser Stelle keine Hochrechnung auf das Jahr 2014 auf Basis einer Schätzung durchgeführt: Bereits die Schätzung der COPD-Patienten im Alter von 18-40 Jahren in Deutschland ist mit großer Unsicherheit verbunden. Davon abgesehen kann angenommen werden, dass eine eventuelle Steigerung der Prävalenz zwischen den Zeiträumen der im Review von Halbert et al. eingeschlossenen Studien und dem aktuellen Jahr 2014 ohnehin sehr gering wäre, da die zugrunde liegende Prävalenz lediglich 3,1 % beträgt.

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

	Anzahl an COPD-Patienten in Deutschland ¹	Anzahl an in der GKV versicherten COPD-Patienten in Deutschland ¹
Hochrechnung basierend auf deutscher Stichprobe der BOLD-Studie für Personen im Alter von ≥ 40 Jahren – GOLD-Schweregrad II bis IV	2.702.217	2.339.121
Zunahme der COPD-Prävalenz seit 2005 bei Personen im Alter von ≥ 40 Jahren – GOLD-Schweregrad II bis IV (Annahme: 1 %)	204.713	177.206
Hochrechnung basierend auf Halbert et al. 2006 [50] und Geldmacher et al. 2008 [46] für erwachsene Personen im Alter von 18-40 Jahren – GOLD-Schweregrad II bis IV	284.387	246.174
¹ Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels nach Fachinformation [14, 15] unter Berücksichtigung der Behandlungsempfehlung der NVL COPD [1].		

Die Anzahl an COPD-Patienten in Deutschland als Grundlage für die Ermittlung der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels unter Berücksichtigung der Fachinformation [14, 15] und unter zusätzlicher Berücksichtigung der Behandlungsempfehlungen der Nationalen Versorgungsleitlinie COPD (Programm für Nationale Versorgungsleitlinien 2012) liegt im Mittel bei 2.946.768 COPD-Patienten [Untere Grenze 2.702.217; Obere Grenze: 3.191.318] bzw. bei 2.550.811 GKV-versicherten COPD-Patienten [Untere Grenze: 2.339.121; Obere Grenze: 2.762.501] (vgl. Tabelle 3-16).

Tabelle 3-16: Geschätzte Anzahl der COPD-Patienten in Deutschland

	Anzahl an COPD-Patienten in Deutschland (GOLD-Schweregrad II bis IV) ¹	Anzahl an GKV-versicherten COPD-Patienten in Deutschland (GOLD-Schweregrad II bis IV) ¹
Untere Grenze	2.702.217	2.339.121
Mittelwert	2.946.768	2.550.811
Obere Grenze	3.191.318	2.762.501
¹ Grundlage für die Ermittlung der Zielpopulation unter Berücksichtigung der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels nach Fachinformation [14, 15] unter Berücksichtigung der Behandlungsempfehlung der NVL COPD [1] und des GKV-Anteils von rund 86,56 %.		

Die zugrunde gelegte Prävalenz beruht auf dem deutschen Teil der BOLD-Studie [46]. In dieser werden die Schweregrade III und IV nach der GOLD-Klassifikation jedoch zusammengefasst. Für eine getrennte Darstellung wird der Anteil der GOLD-Schweregrade III und IV einzeln benötigt.

Aus diesem Grund wird für die getrennte Schätzung der Größe der für die Ermittlung der Zielpopulation zugrunde liegenden COPD-Population der GOLD Schweregrade III und IV auf eine Prävalenzschätzung für die Niederlande zurückgegriffen. Laut Hoogendoorn et al. beträgt der Anteil der Patienten mit COPD Stufe III an der Gruppe der Patienten mit COPD Stufe III und IV 89 %, daraus folgt ein Anteil der Patienten mit COPD Stufe IV von 11 % [51].

Ferner kann für die Schätzung – basierend auf der Prävalenzannahme aus der BOLD-Studie von 0,8 % für die Schweregrade III und IV zusammen – von 372.720 COPD-Patienten mit GOLD-Schweregrad III oder IV in Deutschland im Alter ≥ 40 Jahren (vgl. Tabelle 3-11) ausgegangen werden. Die Ergebnisse der Schätzung werden in Tabelle 3-17 dargestellt. Für die in der GKV versicherten Patienten wurde wie bisher ein Anteil von 86,56 % angenommen.

Tabelle 3-17: Geschätzte Anzahl der COPD-Patienten in Deutschland im Alter ≥ 40 Jahren getrennt nach GOLD-Schweregradeinteilung III und IV

COPD-Schweregradeinteilung nach GOLD	Geschätzte Anzahl an COPD-Patienten in Deutschland im Alter ≥ 40 Jahren ¹		Geschätzte Anzahl an GKV-versicherten COPD-Patienten in Deutschland im Alter ≥ 40 Jahren ¹	
	Geschätzte Anzahl	Geschätzte Zunahme ²	Geschätzte Anzahl	Geschätzte Zunahme ³
III (schwer)	331.720	25.130	287.147	21.754
IV (sehr schwer)	40.999	3.106	35.490	2.689

¹Hochrechnung basierend auf Geldmacher et al. 2008 [46] und Hoogendoorn et al 2006 [51].
²Geschätzte Zunahme an COPD-Patienten in Deutschland seit 2005.
³Geschätzte Zunahme an GKV-versicherten COPD-Patienten in Deutschland seit 2005.

Für die obere Grenze der für die Ermittlung der Zielpopulation zugrunde liegenden COPD-Population muss dieselbe Aufteilung auch für die erwachsenen COPD-Patienten in Deutschland im Alter von 18-40 Jahren erfolgen, da davon ausgegangen wird, dass sich die Verteilung der Schweregrade analog zu den Ergebnissen der BOLD-Studie verhält. Das Ergebnis dieser Aufteilung ist in Tabelle 3-18 dargestellt.

Tabelle 3-18: Geschätzte Anzahl der COPD-Patienten in Deutschland im Alter von 18-40 Jahren getrennt nach GOLD-Schweregradeinteilung III und IV

COPD-Schweregradeinteilung nach GOLD	Geschätzte Anzahl an COPD-Patienten in Deutschland im Alter von 18-40 Jahren ¹		Geschätzte Anzahl an GKV-versicherten COPD-Patienten in Deutschland im Alter von 18-40 Jahren ¹	
	Geschätzte Anzahl	Geschätzte Zunahme ²	Geschätzte Anzahl	Geschätzte Zunahme ²
III (schwer)	34.911	-	30.220	-
IV (sehr schwer)	4.315	-	3.735	-

¹Hochrechnung basierend auf Geldmacher et al. 2008 [46] und Hoogendoorn et al 2006 [51].

COPD-Schweregradeinteilung nach GOLD	Geschätzte Anzahl an COPD-Patienten in Deutschland im Alter von 18-40 Jahren ¹		Geschätzte Anzahl an GKV-versicherten COPD-Patienten in Deutschland im Alter von 18-40 Jahren ¹	
	Geschätzte Anzahl	Geschätzte Zunahme ²	Geschätzte Anzahl	Geschätzte Zunahme ²
² Da die Prävalenzschätzung für die Altersgruppe bis zum 40. Lebensjahr mit großer Unsicherheit behaftet ist, wird auf eine Schätzung der Zunahme verzichtet.				

Wendet man die Verteilung zwischen den GOLD-Schweregrade III und IV nach Hoogendoorn et al. an, unterteilt sich die für die Ermittlung der Zielpopulation zugrunde liegende COPD-Population unter Berücksichtigung der Fachinformation [14, 15] und unter zusätzlicher Berücksichtigung der Behandlungsempfehlungen der Nationalen Versorgungsleitlinie COPD [1] (GOLD-Schweregrade II bis IV) wie in Tabelle 3-19 dargestellt.

Tabelle 3-19: Zusammenfassende Darstellung zur geschätzten Anzahl der COPD-Patienten in Deutschland nach COPD-Schweregradeinteilung

COPD-Schweregradeinteilung nach GOLD	Anzahl an COPD-Patienten in Deutschland ¹	Anzahl an GKV-versicherten COPD-Patienten in Deutschland ¹
II (leicht)		
Untere Grenze	2.329.498	2.016.483
Mittelwert	2.540.317	2.198.975
Obere Grenze	2.751.136	2.381.466
III (mittel)		
Untere Grenze	331.720	287.147
Mittelwert	361.741	313.134
Obere Grenze	391.762	339.121
IV (schwer)		
Untere Grenze	40.999	35.490
Mittelwert	44.710	38.702
Obere Grenze	48.420	41.914

¹ Grundlage für die Ermittlung der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels nach Fachinformation [14, 15] unter Berücksichtigung der Behandlungsempfehlung der NVL COPD [1].

Abschließend ist zur Herleitung der vom G-BA festgelegten Zielpopulation die Anzahl der jährlichen Exazerbationen zu berücksichtigen. Dafür werden die in Tabelle 3-19 dargestellten Patientenzahlen der Schweregrade III und IV (GOLD-Klassifikation) und mindestens zwei Exazerbationen im Vorjahr von der jeweiligen Gesamtanzahl der COPD-Patienten subtrahiert.

Es konnten jedoch keine Angaben zur Anzahl der Patienten mit mindestens zwei Exazerbationen pro Jahr identifiziert werden. Deshalb wurde die Anzahl der Patienten mit mindestens zwei Exazerbationen pro Jahr durch den Anteil der Patienten mit ICS Behandlung für die GOLD Schweregradstufen III und IV operationalisiert. Ergebnisse aus dem *Disease-Management-Programm* COPD in der Region Nordrhein [52] zeigten, dass der Anteil der

Patienten, die eine ICS-Behandlung erhalten, in COPD-Stufe III 55,4 % und in COPD-Stufe IV 63,8 % beträgt. Unter Berücksichtigung dieser Anteile ergeben sich die der nachfolgend dargestellten Tabelle 3-20 aufgeführten Teilpopulationen.

Tabelle 3-20: Zusammenfassende Darstellung zur geschätzten Anzahl der COPD-Patienten 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 ¹	Anzahl an in der GKV versicherten COPD- Patienten in Deutschland ¹
Wirkstoffkombination aus Aclidiniumbromid und Formoterol (Duakliir [®] Genuair [®] / Brimica [®] Genuair [®])	Patienten mit COPD Stufe II	2.329.498 – 2.751.136	2.016.483 – 2.381.466
	Patienten mit COPD Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr ^a	147.947 – 174.726	128.068 – 151.248
	Patienten mit COPD Stufe IV mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr ^a	14.842 – 17.528	12.847 – 15.173
	Patienten mit COPD Stufe III und IV mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr ^b	209.931 – 247.928	181.722 - 214.614
¹ Grundlage der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels nach Fachinformation [14,15] unter Berücksichtigung der Behandlungsempfehlung der NVL COPD [1]. a: Ohne Begleittherapie mit ICS. b: Mit Begleittherapie mit ICS.			

Angaben zur Inzidenz

Es konnten keine 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 stetig zunimmt [8, 18, 46]. Außerdem wird erwartet, dass die Krankheitslast mittelfristig weltweit zunehmen wird [12]. Bedingt durch die Zunahme der Erkrankungshäufigkeit weltweit ist ferner auszugehen, dass COPD bis 2020 zur dritthäufigsten Todesursache wird [12]. Zudem wird die Erkrankung durch verbesserte diagnostische Standards häufiger als solche erkannt werden.

Für die kurzfristige (≤ 5 Jahre) Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz der COPD liegt keine Evidenz vor. In den verfügbaren Reviews [6-8, 13] 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: Selbst bei Wegfall des größten Risikofaktors – des Zigarettenkonsums – würden die Erkrankungsraten der COPD in den nächsten 20 Jahren steigen.

Aufgrund fehlender Daten zu dieser Fragestellung kann die Veränderung der Erkrankungshäufigkeit in Deutschland so nur angenähert werden. Aufgrund der Hinweise in der Literatur bezüglich einer weltweiten Zunahme der COPD Prävalenz wird davon ausgegangen, dass dies auch auf Deutschland zutrifft. Vereinfacht wird deshalb davon ausgegangen, dass die Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels innerhalb der nächsten fünf Jahre um 0,5 % bis 1 % zunimmt (Tabelle 3-21).

Ausgehend von der für die Herleitung der Zielpopulation zugrunde liegende COPD-Population unter Berücksichtigung der Fachinformation und unter zusätzlicher Berücksichtigung der Behandlungsempfehlungen der Nationalen Versorgungsleitlinie COPD (GOLD-Schweregrade II bis IV) von im Durchschnitt rund 2.550.811 GKV-versicherten COPD Patienten [Untere Grenze: 2.339.121; Obere Grenze: 2.762.501], wäre bei einem Anstieg der COPD-Population und somit der Zielpopulation um 0,5 % innerhalb der nächsten fünf Jahre mit ca. 2.551 zusätzlichen COPD Patienten jährlich zu rechnen. Dementsprechend könnte die für die Herleitung der Zielpopulation zugrunde liegende COPD-Population des zu bewertenden Arzneimittels unter Berücksichtigung der Fachinformation [14, 15] sowie unter zusätzlicher Berücksichtigung der Behandlungsempfehlungen der nationalen Versorgungsleitlinien COPD [1] (GOLD-Schweregrade II bis IV) innerhalb der nächsten fünf Jahre im Mittel auf 2.563.565 bei in der GKV-versicherten COPD-Patienten anwachsen.

Bei einer Zunahme der für die Herleitung der Zielpopulation zugrunde liegenden COPD-Population um 1 % innerhalb der nächsten fünf Jahre wäre mit ca. 5.102 zusätzlichen Patienten pro Jahr zu rechnen. Folglich könnte die für die Herleitung der Zielpopulation zugrunde liegende COPD-Population nach Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels [14, 15] und unter zusätzlicher Berücksichtigung der Behandlungsempfehlungen der nationalen Versorgungsleitlinien COPD (Programm für Nationale Versorgungsleitlinien 2012) (GOLD-Schweregrade II bis IV) im Mittel auf 2.576.319 GKV-versicherte COPD-Patienten anwachsen.

Tabelle 3-21: Geschätzte Änderung der Anzahl der GKV-versicherten COPD-Patienten in Deutschland in den Jahren 2015 bis 2020

Zunahme der COPD-Prävalenz	Anzahl der in der GKV versicherten COPD-Patienten in Deutschland mit Gold Schweregrad II bis IV ¹					
	2015	2016	2017	2018	2019	2020
0,5 %						
Untere Grenze	2.339.121	2.341.460	2.343.799	2.346.138	2.348.477	2.350.816

Zunahme der COPD-Prävalenz	Anzahl der in der GKV versicherten COPD-Patienten in Deutschland mit Gold Schweregrad II bis IV ¹					
	2015	2016	2017	2018	2019	2020
0,5 %						
Mittelwert	2.550.811	2.553.362	2.555.912	2.558.463	2.561.014	2.563.565
Obere Grenze	2.762.501	2.765.263	2.768.026	2.770.788	2.773.551	2.776.313
1,0 %						
Untere Grenze	2.339.121	2.343.799	2.348.477	2.353.155	2.357.834	2.362.512
Mittelwert	2.550.811	2.555.912	2.561.014	2.566.116	2.571.217	2.576.319
Obere Grenze	2.762.501	2.768.026	2.773.551	2.779.076	2.784.601	2.790.126

¹ Grundlage der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels nach Fachinformation [14, 15] unter Berücksichtigung der Behandlungsempfehlung der NVL COPD [1].

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 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). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-22: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) ³	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Wirkstoffkombination aus Aclidiniumbromid und Formoterol (Duaklir [®] Genuair [®] / Brimica [®] Genuair [®])	Untere Grenze: 452.622 Obere Grenze: 534.546	Untere Grenze: 391.803 Obere Grenze: 462.719

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 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.

Patientenzahl der Zielpopulation

Ausgehend von der Prävalenz und Inzidenz der COPD-Patienten in Deutschland (Tabelle 3-20) wird die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation hergeleitet. Im ersten Schritt erfolgt die Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation, für die eine Therapie mit der fixen Wirkstoffkombination Aclidiniumbromid/Formoterol gemäß Zulassung in Frage kommt. In einem zweiten Schritt wird die Anzahl der GKV-Versicherten in dieser Zielpopulation errechnet.

1. Herleitung der Zielpopulation für die Wirkstoffkombination Aclidiniumbromid/Formoterol (Duaklir[®] Genuair[®]/ Brimica[®] Genuair[®])

Gemäß der Fachinformation der Wirkstoffkombination aus den langwirksamen Bronchodilatoren Aclidiniumbromid und Formoterol [14, 15] umfasst das Anwendungsgebiet ohne Einschränkung alle Stufen der COPD (I–IV): „[...] bronchodilatatorische Erhaltungstherapie zur Linderung von Symptomen bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD).“

Der G-BA erachtete im Beratungsgespräch am 29.01.2014 [16] nur die COPD-Stufen II-IV als versorgungsrelevantes Anwendungsgebiet für die Wirkstoffkombination aus Aclidiniumbromid und Formoterol. Laut den Therapieempfehlungen der abgelaufenen NVL [1] bzw. GOLD-Guideline [3] sollten langwirksame Bronchodilatoren nur bei COPD-Stufe II-IV dauerhaft eingesetzt werden. In der Stufe I sollen bei Bedarf lediglich kurzwirksame Bronchodilatoren eingesetzt werden. Da es sich bei der Behandlung mit der Wirkstoffkombination aus Aclidiniumbromid und Formoterol um eine Dauertherapie mit langwirksamen Bronchodilatoren handelt, lautet die für die Berechnung der Zielpopulation

³ Durch die Darstellung einer Spanne (untere und obere Grenze) bei der Anzahl der Patienten und GKV-Patienten wird die Unsicherheit in der Datenlage bei der Herleitung der Prävalenz und Inzidenz berücksichtigt.

zugrunde liegende Patientenpopulation wie folgt: Erwachsene mit COPD der Stufe II-IV. Die hierauf basierende Zielpopulation für Duaklir[®] Genuair[®]/ Brimica[®] Genuair[®] entspricht Patienten, die mindestens einer dualen bronchialerweiternden Therapie bedürfen.

Die Berechnung der Größe der Zielpopulation erfolgt auf Grundlage der Daten des *IMS[®] Disease Analyzer* (*IMS[®] Disease Analyzer PRO 11/2014*). Der *IMS[®] 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 (APIs und verschiedene Facharztgruppen) mit insgesamt mehr als 20 Millionen aEMR (anonymized Electronic Medical Records). Die dokumentierten Krankheits- und Therapieverläufe reichen teilweise bis 1992 zurück. Für die Daten wurden im Zeitraum von Dezember 2013 bis November 2014 mit einem Jahr Vorzeitraum herangezogen.

Es wurden Patienten in die Zielpopulation eingeschlossen, die

- eine COPD-Diagnose (J41-J44) im Haupt- oder Vorzeitraum aufwiesen
- im gleichen Zeitraum nicht auch mit Asthma diagnostiziert worden sind

Die Patienten wurden in zwei Gruppen eingeteilt je nachdem, ob Sie in den letzten 24 Monaten eine Bedarfsmedikation (SABA, SAMA, SABA+SAMA) erhalten haben oder nicht.

Die einzelnen evaluierten Wirkstoffgruppen und die betrachteten bzw. ausgeschlossenen Kombinationsmöglichkeiten sind dem Dokument *IMS_DA_112014_Therapieoptionen_COPD* zu entnehmen (IMS DA 11/2014) [53]. Da es sich bei der Zielpopulation für Duaklir[®] Genuair[®]/ Brimica[®] Genuair[®] um Patienten handelt, die mindestens einer dualen bronchialerweiternden Therapie bedürfen, wird im Folgenden betrachtet, wie viele Patienten bereits ein solches Therapieschema erhalten (dargestellt als prozentualer Anteil).

Ergebnisse

Tabelle 3-23: Angewandte Therapieschemata bei COPD-Patienten (12/2013-11/2014)

Fachgruppe: APIs	Bedarfsmedikation erhalten	Keine Bedarfsmedikation erhalten
Therapieoptionen	MAT-Anteile	MAT Anteile
ICS + LABA + LAMA	1%	0%
ICS + LABA + LAMA + Sonstige	0%	0%
ICS + LABA/LAMA	0%	0%
ICS + LABA/LAMA + Sonstige	0%	0%
ICS/LABA + LAMA	11%	6%
ICS/LABA + LAMA + Sonstige	1%	0%
LABA + LAMA	5%	4%
LABA + LAMA + Sonstige	0%	0%
LABA/LAMA	3%	3%
LABA/LAMA + Sonstige	0%	0%
Weitere Therapieoptionen	77%	87%

Gesamtergebnis	100%	100%
Quelle: IMS Disease Analyzer, 11/2014 [53]. Rundungsbedingt können auf Basis der Excel-Berechnung die addierten Summanden minimal von der daraus berechneten Summe abweichen.		

Für die Patienten mit Bedarfsmedikation ergibt sich ein prozentualer Anteil von 23%, die mit mindestens einer dualen bronchialerweiternden Therapie (LAMA + LABA oder LAMA/LABA) behandelt wurden, bezüglich der Patienten ohne Bedarfsmedikation liegt der Anteil bei 13%.

Da die Bedarfsmedikation bei der Analyse zwar berücksichtigt, für die Ermittlung der Zielpopulation jedoch nicht relevant ist, wurde nachgehend der gewichtete prozentuale Anteil der Patienten über die absoluten Zahlen (Anteil erhobener Patienten in den Gruppen „Bedarfsmedikation erhalten“ 37,46% / „Keine Bedarfsmedikation erhalten“ 62,54%) berechnet.

Da 23% der Patienten mit Bedarfsmedikation und 13% der Patienten ohne Bedarfsmedikation eine Kombination aus LAMA und LABA erhielten ergibt sich insgesamt ein gewichteter prozentualer Anteil von 16,75% Patienten die eine Kombination aus LAMA und LABA erhielten (Quelle: IMS DA 11/2014. Eigene Berechnungen) [53].

Die Berücksichtigung des hier dargestellten realen Verordnungsalltags ergibt somit die in Tabelle 3-22 festgelegte Anzahl der Patienten in der Zielpopulation. Im Folgenden wird die Zielpopulation ergänzend gemäß der in Tabelle 3-20 dargestellten einzelnen Gruppen nach Schweregrad und Anzahl der Exazerbationen unterteilt (Tabelle 3-24).

Tabelle 3-24: Unterteilung der Zielpopulation nach COPD-Schweregrad und jährlicher Anzahl an Exazerbationen

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation
Wirkstoffkombination aus Aclidiniumbromid und Formoterol (Duakli [®] Genuair [®] / Brimica [®] Genuair [®])	Patienten mit COPD Stufe II	390.191 – 460.815
	Patienten mit COPD Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr ^a	24.781 – 29.267
	Patienten mit COPD Stufe IV mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr ^a	2.486 – 2.936
	Patienten mit COPD Stufe III und IV mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr ^b	35.163 – 41.528
a: Ohne Begleittherapie mit ICS. b: Mit Begleittherapie mit ICS.		

2. Berechnung der GKV-Patienten in der Duaklir[®] Genuair[®]/ Brimica[®] Genuair[®]-Zielpopulation

Wie bereits erläutert, waren im Jahresdurchschnitt 2012 insgesamt 69.704.000 Personen GKV-versichert [49]⁴. Bei einem Gesamt-Bevölkerungsstand von 80.523.746 Personen [48] ergibt sich ein Anteil der GKV-Versicherten in der deutschen Gesamtbevölkerung von rund 86,56 %.

Unter Berücksichtigung dieser Werte wird die Größe der in der GKV-versicherten Patientenpopulation im Alter von 40 Jahren oder älter in Deutschland ermittelt, aufgeteilt nach den Schweregraden der GOLD-Klassifikation. Dabei wird von 40.329.668 GKV-Versicherten im Alter \geq 40 Jahren ausgegangen [48].

In der Nationalen Versorgungsleitlinie COPD wird eine medikamentöse Dauertherapie mit langwirksamen inhalativen Bronchodilatoren erst bei Patienten mit Stufe II und höher empfohlen [1]. Unter Berücksichtigung dieser Empfehlung sowie der Fachinformation zu Duaklir[®] [14, 15] wurden für die Hochrechnung der unteren Grenze der Anzahl der in der GKV versicherten COPD-Patienten in der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels die Ergebnisse des deutschen Teils der BOLD-Studie verwendet [46] (Tabelle 3-8).

Für die Ermittlung der oberen Grenze der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels unter Berücksichtigung der Fachinformation [14, 15] und unter zusätzlicher Berücksichtigung der Behandlungsempfehlungen der nationalen Versorgungsleitlinien COPD [1] wurden Schätzungen durchgeführt, einerseits hinsichtlich der Zunahme der COPD-Prävalenz seit 2005 bei Personen im Alter \geq 40 Jahren und andererseits zur COPD-Prävalenz der unter 40-Jährigen.

Hieraus ergibt sich der in Tabelle 3-22 dargestellte Anteil der GKV-Patienten in der Zielpopulation. Die Angabe einer unteren und oberen Grenze trägt dem Versuch Rechnung, die Unsicherheit hinsichtlich der korrekten Anzahl an in der GKV versicherten Patienten zu quantifizieren.

Im Folgenden wird die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ergänzend gemäß der in Tabelle 3-20 dargestellten einzelnen Gruppen nach Schweregrad und Anzahl der Exazerbationen unterteilt (Tabelle 3-25).

⁴ Grundlage für die Berechnung des Anteils der Versicherten in der GKV war die aktualisierte Version der hier zur Verwendung vorgegebenen Quelle.

Tabelle 3-25: Unterteilung der GKV-Patienten in der Zielpopulation nach COPD-Schweregrad und jährlicher Anzahl an Exazerbationen

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Wirkstoffkombination aus Acclidiniumbromid und Formoterol (Duaklir [®] Genuair [®] /Brimica [®] Genuair [®])	Patienten mit COPD Stufe II	390.191 – 460.815	337.761– 398.895
	Patienten mit COPD Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr ^a	24.781 – 29.267	21.451 – 25.334
	Patienten mit COPD Stufe IV mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr ^a	2.486 – 2.936	2.152 – 2.541
	Patienten mit COPD Stufe III und IV mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr ^b	35.163 – 41.528	30.439 – 35.948

a: Ohne Begleittherapie mit ICS.
b: Mit Begleittherapie mit ICS.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-26 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 3-26: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Wirkstoffkombination aus Acclidiniumbromid und Formoterol (Duaklir [®] Genuair [®] /Brimica [®] Genuair [®])	Patienten mit COPD Stufe II	Beträchtlicher Zusatznutzen	337.761– 398.895
	Patienten mit COPD Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr ^a	Beträchtlicher Zusatznutzen	21.451 – 25.334
	Patienten mit COPD Stufe IV mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr ^a	Zusatznutzen nicht belegbar	2.152 – 2.541
	Patienten mit COPD Stufe III und IV mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr ^b	Zusatznutzen nicht belegbar	30.439 – 35.948

a: Ohne Begleittherapie mit ICS.
b: Mit Begleittherapie mit ICS.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-26 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Wie in Tabelle 3-26 dargestellt, besteht für folgende Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen:

- Erwachsene Patienten mit COPD Stufe II
- Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr

Auf Grundlage der getroffenen Annahmen liegt die Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen und COPD Stufe II im Mittel bei 368.328 (Untere Grenze: 337.761; Obere Grenze: 398.895). Die Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen und COPD Stufe III mit weniger als zwei Exazerbationen im Jahr liegt im Mittel bei 23.393 (Untere Grenze: 21.451; Obere Grenze: 25.334).

Die Anzahl der Patienten mit COPD Stufe III oder IV und mindestens zwei Exazerbationen jährlich beläuft sich im Mittel auf 33.193 (Untere Grenze: 30.439; Obere Grenze: 35.948).

Insgesamt besteht im Mittel für 391.721 (Untere Grenze: 359.212; Obere Grenze: 424.230) für eine Behandlung mit Duaklir[®] Genuair[®]/Brimica[®] Genuair[®] in Frage kommende COPD-Patienten ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe

Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Beschreibung der Erkrankung erfolgt anhand der nicht mehr gültigen nationalen NVL [1], der internationalen GOLD [3] Leitlinie, eines medizinischen Fachbuchs [2] und der Gesundheitsinformation des IQWiG [10]. Die Zielpopulation wurde mit Hilfe der Fachinformation [14, 15] und der Niederschrift zum Beratungsgespräche charakterisiert [16].

Die Ursachen der Erkrankung wurden anhand der genannten Leitlinien [1, 3] strukturiert und mit Hilfe von Reviews [5-8] untermauert.

Der therapeutische Bedarf wurde in Bezug auf die nationalen und internationalen Leitlinien [1, 3] genannten Therapieziele bestimmt.

Die Bedarfsdeckung durch Acclidiniumbromid und Formoterol wird anhand von Studienevidenz [14, 15, 31-34, 37, 38, 42, 44, 54] und Fachinformationen [14, 15] beschrieben.

Für die Schätzung der Prävalenz wurden unsystematische Literaturrecherchen zur Epidemiologie von COPD in Pubmed durchgeführt. Hierbei wurden verschiedene Suchbegriffe (bspw. COPD, prevalence, incidence, population, epidemiology) verwandt. Der Zeitraum in dem die unsystematischen Recherchen durchgeführt wurden lag zwischen dem 01.09.2014-31.12.2014. Als Quelle für Angaben zur Gesamtbevölkerung und zur Anzahl der gesetzlich Krankenversicherten wurden veröffentlichte Statistiken des Bundesministeriums für Gesundheit und des statistischen Bundesamtes verwendet.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin. Nationale VersorgungsLeitlinie COPD. 2012 [updated 01/2012 (Gültigkeit abgelaufen)11.11.2014]. Available from: <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/copd/copd-nvl-lang.pdf>.
2. Classen M, Diehl V, Kochsiek K. Innere Medizin. 6. Auflage. München: Urban & Fischer; 2009.
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease - updated 2014 Rockville MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); 2014 [updated 01/201424.10.2014]. Available from: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2014_Jun11.pdf.
4. Vogelmeier C, Buhl R, Criece CP, Gillissen A, Kardos P, Kohler D, et al. 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. 2007;61(5):e1-40.

5. Raheison C, Girodet PO. Epidemiology of COPD. *European respiratory review* : an official journal of the European Respiratory Society. 2009;18(114):213-21.
6. Soriano JB, Rodriguez-Roisin R. Chronic obstructive pulmonary disease overview: epidemiology, risk factors, and clinical presentation. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2011;8(4):363-7.
7. Karpinski NA, Petermann F. [COPD: Burden, risk factors and prevalence]. *Gesundheitswesen (Bundesverband der Ärzte des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (Germany))*. 2009;71(12):816-22.
8. Mannino DM, Buist AS. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet*. 2007;370(9589):765-73.
9. Schacher C, Worth H. *Meine COPD habe ich im Griff!* Köln: Deutscher Ärzte Verlag; 2007.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *Chronischer Husten und Atembeschwerden: Gesundheitsinformation.de; 2007* [updated 02/2014 11.11.2014]. Available from: <http://www.gesundheitsinformation.de/chronisch-obstruktive-lungenerkrankung-copd.2481.de.html>.
11. Loddenkemper R, Gibson GJ, Sibille Y. The burden of lung disease in Europe: why a European White Book on lung disease? *The European respiratory journal* : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology. 2003;22(6):869.
12. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997;349(9064):1498-504.
13. Atsou K, Chouaid C, Hejblum G. Variability of the chronic obstructive pulmonary disease key epidemiological data in Europe: systematic review. *BMC medicine*. 2011;9:7.
14. AstraZeneca GmbH. Duaklir® Genuair®. 2015.
15. Berlin-Chemie M. Brimica® Genuair®. 2015.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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; 2014.
17. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet*. 2007;370(9589):741-50.
18. Viegi G, Pistelli F, Sherrill DL, Maio S, Baldacci S, Carrozzi L. Definition, epidemiology and natural history of COPD. *The European respiratory journal* : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology. 2007;30(5):993-1013.
19. Nordrheinische Gemeinsame Einrichtung Disease-Management-Programme GbR. *Qualitätssicherungsbericht 2012 - Disease-Management-Programme in Nordrhein 2013* [updated 12/2013 02.07.2014]. Available from: https://www.kvno.de/downloads/quali/qualbe_dmp12.pdf.
20. Glaxo-Smith-Kline. Fachinformation Serevent Dosier-Aerosol/ Serevent Diskus. 1995.
21. Novartis Pharma. Fachinformation Foradil P. 2002.
22. Novartis Pharma. Fachinformation Onbrez® Breezhaler® 150 Mikrogramm. 2009.
23. Boehringer Ingelheim International GmbH. Striverdi® Respimat®. 2013.
24. Boehringer Ingelheim; Pfizer. Fachinformation Spiriva Respimat. 2007.

25. Boehringer Ingelheim; Pfizer. Fachinformation Spiriva 18 Mikrogramm. 2002.
26. Novartis Pharma GmbH. Seebri® Breezhaler® 44 Mikrogramm. 2012.
27. Almirall Hermal. Eklira® Genuair®. 2012.
28. Berlin-Chemie Menerani. Bretaris® Genuair®. 2012.
29. Novartis Pharma GmbH. Ultibro® Breezhaler®. 2013.
30. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG. Anoro®. 2014.
31. Gavalda A, Miralpeix M, Ramos I, Otal R, Carreno C, Vinals M, et al. Characterization of aclidinium bromide, a novel inhaled muscarinic antagonist, with long duration of action and a favorable pharmacological profile. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 2009;331(2):740-51.
32. Beier J, Kirsten AM, Mroz R, Segarra R, Chuecos F, Caracta C, et al. 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*. 2013;10(4):511-22.
33. Kerwin EM, D'Urzo AD, Gelb AF, Lakkis H, Garcia Gil E, Caracta CF, et al. Efficacy and safety of a 12-week treatment with twice-daily aclidinium bromide in COPD patients (ACCORD COPD I). *Copd*. 2012;9(2):90-101.
34. Jones PW, Lamarca R, Chuecos F, Singh D, Agusti A, Bateman ED, et al. Characterisation and impact of reported and unreported exacerbations: results from ATTAIN. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2014;44(5):1156-65.
35. D'Urzo AD, Rennard SI, Kerwin E, Mergel V, Leselbaum AR, Caracta C. Efficacy and safety of fixed-dose combinations of aclidinium bromide/formoterol fumarate: the 24-week, randomized, placebo-controlled AUGMENT COPD study. *Respiratory Research*. 2014;15(123).
36. Singh D, Jones PW, Bateman ED, Korn S, Serra C, Molins E, et al. Efficacy and safety of aclidinium bromide/formoterol fumarate fixed-dose combinations compared with individual components and placebo in patients with COPD (ACLIFORM-COPD): a multicentre, randomised study. *BMC pulmonary medicine*. 2014;14(1):178.
37. Feldman GJ, Bernstein JA, Hamilton A, Nivens MC, Korducki L, LaForce C. 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*. 2014;3:419.
38. Steiropoulos P, Tzouvelekis A, Bouros D. Formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2008;3(2):205-15.
39. AstraZeneca GmbH. Oxis® Turbohaler ® 12 Mikrogramm Pulver zur Inhalation. 1997.
40. Fink JB, Rubin BK. Problems with inhaler use: a call for improved clinician and patient education. *Respiratory care*. 2005;50(10):1360-74; discussion 74-5.
41. Broeders ME, Sanchis J, Levy ML, Crompton GK, Dekhuijzen PN, Group AW. The ADMIT series-issues in inhalation therapy. 2. Improving technique and clinical effectiveness. *Primary care respiratory journal: Journal of the General Practice Airways Group*. 2009;18(2):76-82.
42. Hass C, Engdahl K, Albert W, Setyawan J, Mateo N. Patient Preferences and Perceived Ease of Use in Inhaler Features: Genuair® vs Other Inhalers [Poster]. Poster presented at the American College of Chest Physicians Annual Congress, Vancouver, BC, Canada. 2010;30.Oktober - 04.November.

43. Almirall SA. Clinical Trial M/34273/32 - Study evaluating preference, satisfaction and ease of use of inhalers in COPD diagnosed patients. Confidential2012.
44. van der Palen J, Ginko T, Kroker A, van der Valk P, Goosens M, Padulles L, et al. Preference, satisfaction and errors with two dry powder inhalers in patients with COPD. *Expert opinion on drug delivery*. 2013;10(8):1023-31.
45. Newman SP, Sutton DJ, Segarra R, Lamarca R, de Miquel G. Lung deposition of aclidinium bromide from Genuair, a multidose dry powder inhaler. *Respiration; international review of thoracic diseases*. 2009;78(3):322-8.
46. Geldmacher H, Biller H, Herbst A, Urbanski K, Allison M, Buist AS, et al. [The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Germany. Results of the BOLD study]. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*. 2008;133(50):2609-14.
47. Mertens S. Lungenkrebsrisiko höher als bisher angenommen: Europaweite Studie vorgestellt. *Dtsch Arztebl International*. 1997;94(42):A-2752.
48. Statistisches Bundesamt. Statistisches Jahrbuch - Deutschland und Internationales Wiesbaden: Statistisches Bundesamt; 2014 [updated 01.08.2014;23.12.2014]. Available from: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/StatistischesJahrbuch/StatistischesJahrbuch2014.pdf?__blob=publicationFile.
49. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln 2014 [updated Juni 2014;23.12.2014]. Available from: http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2014Bund_Juni_2014.pdf.
50. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2006;28(3):523-32.
51. Hoogendoorn M, Feenstra TL, Schermer TR, Hesselink AE, Rutten-van Molken MP. Severity distribution of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Dutch general practice. *Respiratory medicine*. 2006;100(1):83-6.
52. 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 [Internet]. In: 10. Deutscher Kongress für Versorgungsforschung; 18. GAA-Jahrestagung; 20.-22.10.2011; Köln, Deutschland. 12.10.2011. 2011 [cited 23.12.2014]. Available from: <http://www.egms.de/static/en/meetings/dkvvf2011/11dkvf245.shtml>.
53. IMS Disease Analyzer. IMS Disease Analyzer. IMS Disease Analyzer 112014 Therapieoptionen COPD. 2014 [unveröffentlicht].
54. Vincken W, Dekhuijzen PR, Barnes P, Group A. The ADMIT series - Issues in inhalation therapy. 4) How to choose inhaler devices for the treatment of COPD. *Primary care respiratory journal: Journal of the General Practice Airways Group*. 2010;19(1):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 3-27 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 3-27: 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				
Für erwachsene Patienten mit COPD der Stufe II, III, IV (Slice 1)				
Aclidiniumbromid und Formoterol (Duaklir [®] Genuair [®] / Brimica [®] Genuair [®]) <i>Pulver zur Inhalation</i>	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe II	2 mal täglich 1 Hub (kontinuierlich)	365	1
Aclidiniumbromid und Formoterol (Duaklir [®] Genuair [®] / Brimica [®] Genuair [®]) <i>Pulver zur Inhalation</i>	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III	2 mal täglich 1 Hub (kontinuierlich)	365	1
Aclidiniumbromid und Formoterol (Duaklir [®] Genuair [®] / Brimica [®] Genuair [®]) <i>Pulver zur Inhalation</i>	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe IV	2 mal täglich 1 Hub (kontinuierlich)	365	1
Für erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr (Slice 2)				
Aclidiniumbromid und Formoterol (Duaklir [®] Genuair [®] / Brimica [®] Genuair [®]) <i>Pulver zur Inhalation</i> + Inhalative Corticosteroide ⁵ (z. B. Budesonid, Novopulmon [®] 200 Novolizer [®]) <i>Pulver zur Inhalation</i>	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und ≥ 2 Exazerbationen	2 mal täglich 1 Hub (kontinuierlich)	365	1
		1-2 mal täglich 1 Hub (kontinuierlich)	365	1

⁵ Darstellung für inhalative Corticosteroide exemplarisch mit Budesonid (Novopulmon[®] 200 Novolizer[®]) und Fluticason (Flutide[®] forte 500 Diskus[®]).

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)
Aclidiniumbromid und Formoterol (Duaklir® Genuair®/ Brimica® Genuair®) <i>Pulver zur Inhalation</i> + Inhalative Corticosteroide (z. B. Fluticason, Flutide® forte 500 Diskus®) <i>Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation</i>	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und ≥ 2 Exazerbationen	2 mal täglich 1 Hub (kontinuierlich)	365	1
		2 mal täglich 1 Pulverinhalation (kontinuierlich)	365	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Für erwachsene Patienten mit COPD der Stufe II, III oder IV (Slice 1)				
Tiotropium (z. B. Spiriva® Respimat®) <i>Lösung zur Inhalation</i>	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe II	1 mal täglich 2 Hübe (kontinuierlich)	365	1
Tiotropium (z. B. Spiriva® Respimat®) <i>Lösung zur Inhalation</i>	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III	1 mal täglich 2 Hübe (kontinuierlich)	365	1
Tiotropium (z. B. Spiriva® Respimat®) <i>Lösung zur Inhalation</i>	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe IV	1 mal täglich 2 Hübe (kontinuierlich)	365	1
Formoterol (z. B. Foradil® P) <i>Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation</i>	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe II	2 mal täglich 1 Inhalationskapsel (kontinuierlich)	365	1
Formoterol (z. B. Foradil® P) <i>Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation</i>	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III	2 mal täglich 1 Inhalationskapsel (kontinuierlich)	365	1
Formoterol (z. B. Foradil® P) <i>Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation</i>	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe IV	2 mal täglich 1 Inhalationskapsel (kontinuierlich)	365	1

Salmeterol (z. B. Salmeterol Hexal®) <i>Druckgasinhalation, Suspension</i>	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe II	2 mal täglich 2 Sprühstöße (kontinuierlich)	365	1
Salmeterol (z. B. Salmeterol Hexal®) <i>Druckgasinhalation, Suspension</i>	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III	2 mal täglich 2 Sprühstöße (kontinuierlich)	365	1
Salmeterol (z. B. Salmeterol Hexal®) <i>Druckgasinhalation, Suspension</i>	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe IV	2 mal täglich 2 Sprühstöße (kontinuierlich)	365	1
Für erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr (Slice 2)				
Tiotropium (z. B. Spiriva® Respimat®) <i>Lösung zur Inhalation</i> + Inhalative Corticosteroide (z. B. Budesonid, Novopulmon® 200 Novolizer®) <i>Pulver zur Inhalation</i>	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und ≥ 2 Exazerbationen	1 mal täglich 2 Hübe (kontinuierlich)	365	1
		1-2 mal täglich 1 Hub (kontinuierlich)	365	1
Tiotropium (z. B. Spiriva® Respimat®) <i>Lösung zur Inhalation</i> + Inhalative Corticosteroide (z. B. Fluticason, Flutide® forte 500 Diskus®) <i>Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation</i>	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und ≥ 2 Exazerbationen	1 mal täglich 2 Hübe (kontinuierlich)	365	1
		2 mal täglich 1 Pulverinhalation (kontinuierlich)	365	1
Formoterol (z. B. Foradil® P) <i>Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation</i> + Inhalative Corticosteroide (z. B. Budesonid, Novopulmon® 200 Novolizer®) <i>Pulver zur Inhalation</i>	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und ≥ 2 Exazerbationen	2 mal täglich 1 Inhalationskapsel (kontinuierlich)	365	1
		1-2 mal täglich 1 Inhalationskapsel (kontinuierlich)	365	1

Formoterol (z. B. Foradil® P) <i>Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation</i> + Inhalative Corticosteroide (z. B. Fluticason, Flutide® forte 500 Diskus®) <i>Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation</i>	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und ≥ 2 Exazerbationen	2 mal täglich 1 Inhalationskapsel (kontinuierlich)	365	1
		2 mal täglich 1 Pulverinhalation (kontinuierlich)	365	1
Salmeterol (z. B. Salmeterol Hexal®) <i>Druckgasinhalation, Suspension</i> + Inhalative Corticosteroide (z. B. Budesonid, Novopulmon® 200 Novolizer®) <i>Pulver zur Inhalation</i>	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und ≥ 2 Exazerbationen	2 mal täglich 2 Sprühstöße (kontinuierlich)	365	1
		1-2 mal täglich 1 Hub (kontinuierlich)	365	1
Salmeterol (z. B. Salmeterol Hexal®) <i>Druckgasinhalation, Suspension</i> + Inhalative Corticosteroide (z. B. Fluticason, Flutide® forte 500 Diskus®) <i>Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation</i>	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und ≥ 2 Exazerbationen	2 mal täglich 2 Sprühstöße (kontinuierlich)	365	1
		2 mal täglich 1 Pulverinhalation (kontinuierlich)	365	1
Formoterolhemifumarat und Budesonid (z. B. Symbicort® Turbohaler®) <i>Pulver zur Inhalation (fixe Kombination)</i>	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und ≥ 2 Exazerbationen	2 mal täglich 1 Inhalation (kontinuierlich)	365	1
Salmeterol und Fluticasonpropionat (z. B. Viani® forte Diskus®) <i>Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation (fixe Kombination)</i>	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und ≥ 2 Exazerbationen	2 mal täglich 1 Inhalation (kontinuierlich)	365	1
<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>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-27 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Der Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels mit der Fixkombination aus Acclidiniumbromid und Formoterol (Duaklir[®] Genuair[®]/ Brimica[®] Genuair[®]) und der vergleichbaren Arzneimittel bei mittleren ($50\% \leq FEV_1 < 80\%$ Soll) und darüberhinausgehenden Schweregraden ($30\% \leq FEV_1 < 50\%$ Soll bzw. $FEV_1 < 30\%$ Soll) oder respiratorische Insuffizienz mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr wurde den aktuellen Fachinformationen entnommen [1-10]. Bei allen Therapien handelt es sich um kontinuierlich anzuwendende Dauertherapien mit jeweils individuell festzulegenden Dosierungen.

Die Dosierungs- und Anwendungsempfehlung für die Fixkombination aus Acclidiniumbromid und Formoterol (Duaklir[®] Genuair[®]/ Brimica[®] Genuair[®]) sieht die zweimal tägliche Inhalation von einem Hub à 340 µg Acclidiniumbromid und 12 µg Formoterol vor [9, 10].

Das für erwachsene Patienten mit COPD der Stufe III und IV und ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr (Slice 2) zusätzlich indizierte inhalative Corticosteroid (ICS) Budesonid (z. B. Novopulmon[®] 200 Novolizer[®]) sollte gemäß Fachinformation ein- bis zweimal täglich inhaliert werden [6].

Die Fachinformation von Fluticason (z. B. Flutide[®] forte 500 Diskus[®]) [3], einem weiteren inhalativen Corticosteroid, sieht zweimal täglich eine Pulverinhalation zusätzlich zu Acclidiniumbromid und Formoterol (Duaklir[®] Genuair[®]/ Brimica[®] Genuair[®]) vor.

Beim zu den langwirksamen Anticholinergika (LAMA) zählenden Tiotropium (z. B. Spiriva[®] Respimat[®]; zVT Slice 1) werden laut Fachinformation einmal täglich zwei Hübe aus dem Respimat Inhalator empfohlen [2].

Demgegenüber wird laut der Fachinformation für Formoterol (z. B. Foradil[®] P [7]; zVT Slice 1) bei Erwachsenen mit COPD der Stufe II, III oder IV zur Dauertherapie in der Regel zwei Mal täglich eine Inhalation empfohlen [7].

Die Fachinformation von Salmeterol (z. B. Salmeterol Hexal[®]; zVT Slice 1) sieht die zweimal tägliche Inhalation von zwei Sprühstößen vor [5].

Bei einer COPD der Stufe III oder IV und ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr; zVT Slice 2 sind folgende freie Kombinationen möglich:

- Variante 1: Tiotropium (z. B. einmal täglich zwei Sprühstöße Spiriva[®] Respimat[®]) [2] + Budesonid (z. B. ein- bis zweimal täglich ein Hub Novopulmon[®] 200 Novolizer[®]) [6]
- Variante 2: Tiotropium (z. B. einmal täglich zwei Sprühstöße Spiriva[®] Respimat[®]) [2] + Fluticason (z. B. zweimal täglich eine Pulverinhalation z. B. Flutide[®] forte 500 Diskus[®]) [3]

- Variante 3: Formoterol (z. B. zweimal täglich eine Inhalation Foradil[®] P) [7] + Budesonid (z. B. ein- bis zweimal täglich ein Hub Novopulmon[®] 200 Novolizer[®]) [6]
- Variante 4: Formoterol (z. B. zweimal täglich eine Inhalation Foradil[®] P) [7] + Fluticason (z. B. zweimal täglich eine Pulverinhalation z. B. Flutide[®] forte 500 Diskus[®]) [3]
- Variante 5: Salmeterol (z. B. zweimal täglich zwei Sprühstöße Salmeterol Hexal[®]) [5] + Budesonid (z. B. ein- bis zweimal täglich ein Hub Novopulmon[®] 200 Novolizer[®]) [6]
- Variante 6: Salmeterol (z. B. zweimal täglich zwei Sprühstöße Salmeterol Hexal[®]) [5] + Fluticason (z. B. zweimal täglich eine Pulverinhalation z. B. Flutide[®] forte 500 Diskus[®]) [3].

Die fixe Kombination aus Formoterolhemifumarat und Budesonid (z. B. Symbicort[®] Turbohaler[®]; zVT Slice 2) [1] wie auch die fixe Kombination aus Salmeterol und Fluticasonpropionat (z. B. Viani[®] forte Diskus[®]) [4] sind laut Fachinformation zweimal täglich zu inhalieren.

Pro Jahr ergeben sich für das zu bewertende Arzneimittel und für die zweckmäßige Vergleichstherapie bei mittleren und darüberhinausgehenden Schweregraden 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 3-28 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 3-27). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-28: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Für erwachsene Patienten mit COPD der Stufe II, III, IV (Slice 1)			
Acidiniumbromid und Formoterol (Duaklir [®] Genuair [®] / Brimica [®] Genuair [®]) <i>Pulver zur Inhalation</i>	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe II	2 mal täglich 1 Hub (kontinuierlich)	365
Acidiniumbromid und Formoterol (Duaklir [®] Genuair [®] / Brimica [®] Genuair [®]) <i>Pulver zur Inhalation</i>	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III	2 mal täglich 1 Hub (kontinuierlich)	365
Acidiniumbromid und Formoterol (Duaklir [®] Genuair [®] / Brimica [®] Genuair [®]) <i>Pulver zur Inhalation</i>	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe IV	2 mal täglich 1 Hub (kontinuierlich)	365
Für erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr (Slice 2)			
Acidiniumbromid und Formoterol (Duaklir [®] Genuair [®] / Brimica [®] Genuair [®]) <i>Pulver zur Inhalation</i> + Inhalative Corticosteroide (z. B. Budesonid, Novopulmon [®] 200 Novolizer [®]) <i>Pulver zur Inhalation</i>	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und ≥ 2 Exazerbationen	2 mal täglich 1 Hub (kontinuierlich)	365
		1-2 mal täglich 1 Hub (kontinuierlich)	365
Acidiniumbromid und Formoterol (Duaklir [®] Genuair [®] / Brimica [®] Genuair [®]) <i>Pulver zur Inhalation</i> + Inhalative Corticosteroide (z. B. Fluticason, Flutide [®] forte 500 Diskus [®]) <i>Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation</i>	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und ≥ 2 Exazerbationen	2 mal täglich 1 Hub (kontinuierlich)	365
		2 mal täglich 1 Pulverinhalation (kontinuierlich)	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Für erwachsene Patienten mit COPD der Stufe II, III oder IV (Slice 1)			
Tiotropium (z. B. Spiriva® Respimat®) <i>Lösung zur Inhalation</i>	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe II	1 mal täglich 2 Hübe (kontinuierlich)	365
Tiotropium (z. B. Spiriva® Respimat®) <i>Lösung zur Inhalation</i>	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III	1 mal täglich 2 Hübe (kontinuierlich)	365
Tiotropium (z. B. Spiriva® Respimat®) <i>Lösung zur Inhalation</i>	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe IV	1 mal täglich 2 Hübe (kontinuierlich)	365
Formoterol (z. B. Foradil® P) <i>Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation</i>	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe II	2 mal täglich 1 Inhalationskapsel (kontinuierlich)	365
Formoterol (z. B. Foradil® P) <i>Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation</i>	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III	2 mal täglich 1 Inhalationskapsel (kontinuierlich)	365
Formoterol (z. B. Foradil® P) <i>Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation</i>	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe IV	2 mal täglich 1 Inhalationskapsel (kontinuierlich)	365
Salmeterol (z. B. Salmeterol Hexal®) <i>Druckgasinhalation, Suspension</i>	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe II	2 mal täglich 2 Sprühstöße (kontinuierlich)	365
Salmeterol (z. B. Salmeterol Hexal®) <i>Druckgasinhalation, Suspension</i>	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III	2 mal täglich 2 Sprühstöße (kontinuierlich)	365
Salmeterol (z. B. Salmeterol Hexal®) <i>Druckgasinhalation, Suspension</i>	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe IV	2 mal täglich 2 Sprühstöße (kontinuierlich)	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Für erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr (Slice 2)			
Tiotropium (z. B. Spiriva® Respimat®) <i>Lösung zur Inhalation</i> + Inhalative Corticosteroide (z. B. Budesonid, Novopulmon® 200 Novolizer®) <i>Pulver zur Inhalation</i>	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und ≥ 2 Exazerbationen	1 mal täglich 2 Hübe (kontinuierlich)	365
		1-2 mal täglich 1 Hub (kontinuierlich)	365
Tiotropium (z. B. Spiriva® Respimat®) <i>Lösung zur Inhalation</i> + Inhalative Corticosteroide (z. B. Fluticason, Flutide® forte 500 Diskus®) <i>Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation</i>	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und ≥ 2 Exazerbationen	1 mal täglich 2 Hübe (kontinuierlich)	365
		2 mal täglich 1 Pulverinhalation (kontinuierlich)	365
Formoterol (z. B. Foradil® P) <i>Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation</i> + Inhalative Corticosteroide (z. B. Budesonid, Novopulmon® 200 Novolizer®) <i>Pulver zur Inhalation</i>	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und ≥ 2 Exazerbationen	2 mal täglich 1 Inhalationskapsel (kontinuierlich)	365
		1-2 mal täglich 1 Hub (kontinuierlich)	365
Formoterol (z. B. Foradil® P) <i>Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation</i> + Inhalative Corticosteroide (z. B. Fluticason, Flutide® forte 500 Diskus®) <i>Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation</i>	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und ≥ 2 Exazerbationen	2 mal täglich 1 Inhalationskapsel (kontinuierlich)	365
		2 mal täglich 1 Pulverinhalation (kontinuierlich)	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Salmeterol (z. B. Salmeterol Hexal®) <i>Druckgasinhalation, Suspension</i> + Inhalative Corticosteroide (z. B. Budesonid, Novopulmon® 200 Novolizer®) <i>Pulver zur Inhalation</i>	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und ≥ 2 Exazerbationen	2 mal täglich 2 Sprühstöße (kontinuierlich)	365
		1-2 mal täglich 1 Hub (kontinuierlich)	365
Salmeterol (z. B. Salmeterol Hexal®) <i>Druckgasinhalation, Suspension</i> + Inhalative Corticosteroide (z. B. Fluticason, Flutide® forte 500 Diskus®) <i>Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation</i>	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und ≥ 2 Exazerbationen	2 mal täglich 2 Sprühstöße (kontinuierlich)	365
		2 mal täglich 1 Pulverinhalation (kontinuierlich)	365
Formoterolhemifumarat und Budesonid (z. B. Symbicort® Turbohaler®) <i>Pulver zur Inhalation (fixe Kombination)</i>	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und ≥ 2 Exazerbationen	2 mal täglich 1 Inhalation (kontinuierlich)	365
Salmeterol und Fluticasonpropionat (z. B. Viani® forte Diskus®) <i>Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation (fixe Kombination)</i>	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und ≥ 2 Exazerbationen	2 mal täglich 1 Inhalation (kontinuierlich)	365
<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 3-29 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 3-29: 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; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Für erwachsene Patienten mit COPD der Stufe II, III oder IV (Slice 1)				
Aclidiniumbromid und Formoterol (Duaklir® Genuair®/ Brimica® Genuair®) <i>Pulver zur Inhalation</i>	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe II	365	2x 340 µg/12 µg	248.200 µg/8.760 µg [1 DDD-Äquivalent x 365]
Aclidiniumbromid und Formoterol (Duaklir® Genuair®/ Brimica® Genuair®) <i>Pulver zur Inhalation</i>	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III	365	2x 340 µg/12 µg	248.200 µg/8.760 µg [1 DDD-Äquivalent x 365]
Aclidiniumbromid und Formoterol (Duaklir® Genuair®/ Brimica® Genuair®) <i>Pulver zur Inhalation</i>	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe IV	365	2x 340 µg/12 µg	248.200 µg/8.760 µg [1 DDD-Äquivalent x 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; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Für erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr (Slice 2)				
Aclidiniumbromid und Formoterol (Duaklir [®] Genuair [®] / Brimica [®] Genuair [®]) <i>Pulver zur Inhalation</i> + Inhalative Corticosteroide (z. B. Budesonid, Novopulmon [®] 200 Novolizer [®] und Cyclocaps [®] 800) <i>Pulver zur Inhalation und Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation</i>	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und ≥ 2 Exazerbationen	365	2x 340 µg/12 µg	248.200 µg/8.760 µg [1 DDD-Äquivalent x 365]
		365	1x 200 µg – 2x 800 µg	73.000 µg – 584.000 µg [0,25 – 2 DDD-Äquivalente x 365]
Aclidiniumbromid und Formoterol (Duaklir [®] Genuair [®] / Brimica [®] Genuair [®]) <i>Pulver zur Inhalation</i> + Inhalative Corticosteroide (z. B. Fluticason, Flutide [®] forte 500 Diskus [®]) <i>Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation</i>	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und ≥ 2 Exazerbationen	365	2x 340 µg/12 µg	248.200 µg/8.760 µg [1 DDD-Äquivalent x 365]
		365	2x 500 µg	365.000 µg [1,67 DDD-Äquivalente x 365]
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Für erwachsene Patienten mit COPD der Stufe II, III oder IV (Slice 1)				
Tiotropium (z. B. Spiriva [®] Respimat [®]) <i>Lösung zur Inhalation</i>	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe II	365	2x 2,5 µg	1.825 µg [1 DDD-Äquivalent x 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; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Tiotropium (z. B. Spiriva® Respimat®) <i>Lösung zur Inhalation</i>	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III	365	2x 2,5 µg	1.825 µg [1 DDD-Äquivalent x 365]
Tiotropium (z. B. Spiriva® Respimat®) <i>Lösung zur Inhalation</i>	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe IV	365	2x 2,5 µg	1.825 µg [1 DDD-Äquivalent x 365]
Formoterol (z. B. Foradil® P) <i>Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation</i>	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe II	365	2x 12 µg	8.760 µg [1 DDD-Äquivalent x 365]
Formoterol (z. B. Foradil® P) <i>Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation</i>	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III	365	2x 12 µg	8.760 µg [1 DDD-Äquivalent x 365]
Formoterol (z. B. Foradil® P) <i>Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation</i>	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe IV	365	2x 12 µg	8.760 µg [1 DDD-Äquivalent x 365]
Salmeterol (z. B. Salmeterol Hexal®) <i>Druckgasinhalation, Suspension</i>	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe II	365	2x 50 µg	36.500 µg [1 DDD-Äquivalent x 365]
Salmeterol (z. B. Salmeterol Hexal®) <i>Druckgasinhalation, Suspension</i>	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III	365	2x 50 µg	36.500 µg [1 DDD-Äquivalent x 365]
Salmeterol (z. B. Salmeterol Hexal®) <i>Druckgasinhalation, Suspension</i>	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe IV	365	2x 50 µg	36.500 µg [1 DDD-Äquivalent x 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; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Für erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr (Slice 2)				
Tiotropium (z. B. Spiriva® Respimat®) <i>Lösung zur Inhalation</i> + Inhalative Corticosteroide (z. B. Budesonid, Novopulmon® 200 Novolizer® und Cyclocaps® 800) <i>Pulver zur Inhalation und Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation</i>	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und ≥ 2 Exazerbationen	365	2x 2,5 µg	1.825 µg [1 DDD-Äquivalent x 365]
		365	1x 200 µg – 2x 800 µg	73.000 µg – 584.000 µg [0,25 – 2 DDD-Äquivalente x 365]
Tiotropium (z. B. Spiriva® Respimat®) <i>Lösung zur Inhalation</i> + Inhalative Corticosteroide (z. B. Fluticason, Flutide® 250 Diskus®) <i>Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation</i>	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und ≥ 2 Exazerbationen	365	2x 2,5 µg	1.825 µg [1 DDD-Äquivalent x 365]
		365	2x 500 µg	365.000 µg [1,67 DDD-Äquivalente x 365]
Formoterol (z. B. Foradil® P) <i>Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation</i> + Inhalative Corticosteroide (z. B. Budesonid, Novopulmon® 200 Novolizer® und Cyclocaps® 800) <i>Pulver zur Inhalation und Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation</i>	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und ≥ 2 Exazerbationen	365	2x 12 µg	8.760 µg [1 DDD-Äquivalent x 365]
		365	1x 200 µg – 2x 800 µg	73.000 µg – 584.000 µg [0,25 – 2 DDD-Äquivalente x 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; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Formoterol (z. B. Foradil® P) <i>Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation</i> + Inhalative Corticosteroide (z. B. Fluticason, Flutide® forte 500 Diskus®) <i>Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation</i>	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und ≥ 2 Exazerbationen	365	2x 12 µg	8.760 µg [1 DDD-Äquivalent x 365]
		365	2x 500 µg	365.000 µg [1,67 DDD-Äquivalente x 365]
Salmeterol (z. B. Salmeterol Hexal®) <i>Druckgasinhalation, Suspension</i> + Inhalative Corticosteroide (z. B. Budesonid, Novopulmon® 200 Novolizer® und Cyclocaps® 800) <i>Pulver zur Inhalation und Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation</i>	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und ≥ 2 Exazerbationen	365	2x 50 µg	36.500 µg [1 DDD-Äquivalent x 365]
		365	1x 200 µg – 2x 800 µg	73.000 µg – 584.000 µg [0,25 – 2 DDD-Äquivalente x 365]
Salmeterol (z. B. Salmeterol Hexal®) <i>Druckgasinhalation, Suspension</i> + Inhalative Corticosteroide (z. B. Fluticason, Flutide® forte 500 Diskus®) <i>Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation</i>	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und ≥ 2 Exazerbationen	365	2x 50 µg	36.500 µg [1 DDD-Äquivalent x 365]
		365	2x 500 µg	365.000 µg [1,67 DDD-Äquivalente x 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; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Formoterolhemifumarat und Budesonid (z. B. Symbicort® Turbohaler®) <i>Pulver zur Inhalation</i> (fixe Kombination)	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und ≥ 2 Exazerbationen	365	2x 9 µg/2x 320 µg	6.570 µg/233.600 µg [0,75 DDD-Äquivalente x 365]
Salmeterol und Fluticasonpropionat (z. B. Viani® forte Diskus®) <i>Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation</i> (fixe Kombination)	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und ≥ 2 Exazerbationen	365	2 x 50 µg/2 x 500 µg	36.500 µg/365.000 µg [1 DDD-Äquivalent]

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-29 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 den aktuellen Fachinformationen entnommen [1-10]. Zusätzlich wurde die amtlich definierte *Defined Daily Dose* (DDD) auf Grundlage der Anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikation nach Fricke et al. hinzugezogen, die sich jedoch von den Angaben in den Fachinformationen unterscheiden kann [11]. Die DDD ist eine angenommene mittlere tägliche Erhaltungsdosis für die Hauptindikation eines Arzneimittels bei Erwachsenen. Zu beachten ist dabei, dass die definierte Tagesdosis eine rechnerische Maßeinheit darstellt und nicht zwingend mit der tatsächlich im Einzelfall verordneten Tagesdosis (*Prescribed Daily Dose*, PDD) eines Arzneimittels übereinstimmt [12]. Um einen Zusammenhang zwischen den Angaben der Fachinformation und den DDD herzustellen, werden die Angaben zum Verbrauch nachfolgend zusätzlich mit sogenannten DDD-Äquivalenten angegeben. Sie ergeben sich aus dem Quotienten des Tagesverbrauchs laut Fachinformation und der DDD laut ATC-Index⁶ (DIMDI-Liste) multipliziert mit 365.

⁶ Der ATC-Index meint den vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) herausgegebenen Index zur Anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikation mit Tagesdosen (Amtliche Fassung mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2014).

Wie bereits in Abschnitt 3.3.1 erwähnt, sieht die Fachinformation für die Fixkombination aus Acclidiniumbromid und Formoterol (Duaklir[®] Genuair[®]/ Brimica[®] Genuair[®]) die zweimal tägliche Inhalation von 340 µg Acclidiniumbromid und 12 µg Formoterol vor [9, 10]. Demzufolge ergibt sich daraus pro Patient ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 248.200 µg Acclidiniumbromid und 8.760 µg Formoterol. Dies entspricht insgesamt 730 Einzeldosen im Jahr.

Da für die Fixkombination aus Acclidiniumbromid und Formoterol (Duaklir[®] Genuair[®]/ Brimica[®] Genuair[®]) noch keine amtliche *Defined Daily Dose* (DDD) festgelegt ist, wurde die DDD anhand der Angaben aus der Fachinformation, also mit zweimal 340 µg Acclidiniumbromid und zweimal 12 µg Formoterol ermittelt. Da die Behandlung mit der Fixkombination aus Acclidiniumbromid und Formoterol (Duaklir[®] Genuair[®]/ Brimica[®] Genuair[®]) als Dauertherapie vorgesehen ist, wird rechnerisch davon ausgegangen, dass jedem behandelten Patienten 365 DDD à 680 µg (2 x 340 µg) und 365 DDD à 24 µg (2 x 12 µg) Formoterol bzw. 1 DDD-Äquivalent (multipliziert mit 365 Tagen) Duaklir[®] Genuair[®]/ Brimica[®] Genuair[®] verabreicht werden [9-11].

Erwachsene Patienten erhalten bei Stufe III oder IV der COPD und ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr zusätzlich inhalative Corticosteroide (Slice 2). Bei der Gabe von Budesonid wird in der Fachinformation eine Anfangsdosis von 200 µg Budesonid ein- bis zweimal täglich angegeben. Die Höchstdosis beträgt demgegenüber 800 µg zweimal täglich. Dies entspricht einem Jahresdurchschnittsverbrauch in einer Spanne von 73.000 bis 584.000 µg bzw. 365 bis 730 Einzeldosen. Die Dosierung hängt vom Schweregrad der COPD ab, daher werden die Verbrauchsmaße pro Patient hier in Spannen angegeben. Für Budesonid beträgt die amtlich festgelegte DDD 0,8 mg Inhalationspulver [11]. Daraus ergeben sich 0,25 (=200 µg/800 µg x 365 Tage) bis 2 (=1.600 µg/800 µg x 365 Tage) DDD-Äquivalente (multipliziert mit 365 Tagen) pro Jahr [6, 8, 11].

Duaklir[®] Genuair[®]/ Brimica[®] Genuair[®] (Slice 2) kann ebenfalls mit Fluticason (z. B. Flutide[®] forte 500 Diskus[®]) kombiniert werden. Die Fachinformation gibt die zweimal tägliche Gabe von 500 µg Fluticason vor, was einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 365.000 entspricht (730 Einzeldosen). Die für Fluticason amtlich festgelegte DDD beträgt 0,6 mg Inhalationspulver [11]. Daraus ergeben sich 1,67 (=1.000 µg/600 µg x 365 Tage) DDD-Äquivalente (multipliziert mit 365 Tagen) pro Jahr [3, 11].

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie Tiotropium wird in der Fachinformation die zweimal tägliche Gabe von 2,5 µg Tiotropium angegeben. Dies entspricht einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.825 µg bzw. 730 Einzeldosen. Da die amtlich festgelegte DDD für Tiotropium 5 µg beträgt [11], ergibt sich ein 1 DDD-Äquivalent (multipliziert mit 365 Tagen) pro Jahr (=5 µg/5 µg x 365 Tage) [2, 11].

Für Formoterol in Slice 1 wird in der Fachinformation die zweimal tägliche Gabe von 12 µg angegeben [7]. Dies entspricht einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 8.760 µg bzw. 730 Einzeldosen. Die amtlich festgelegte DDD beträgt für Formoterol 24 µg Inhalationspulver.

Da Formoterol laut Fachinformation zweimal täglich zu je 12 µg gegeben werden muss, ergibt sich 1 DDD-Äquivalent (multipliziert mit 365 Tagen) à 24 µg pro Jahr [7, 11].

Die Fachinformation für Salmeterol gibt die Dosierung von zweimal täglich 50 µg an. Dies entspricht einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 36.500 µg bzw. 730 Einzeldosen. Die amtlich festgelegte DDD beträgt für Salmeterol 0,1 µg Inhalationspulver. Daraus ergibt sich 1 DDD-Äquivalent (multipliziert mit 365 Tagen) pro Jahr (= 100 µg/100 µg x 365 Tage) [5, 11].

Bei den freien Kombinationen in Slice 2 entstehen folgende Jahresdurchschnittsverbräuche:

- Variante 1: Tiotropium (1.825 µg bzw. 730 Einzeldosen; 1 DDD-Äquivalent x 365 Tage pro Jahr) [2, 11] + Budesonid (73.000 – 578.000 µg bzw. 365 - 730 Einzeldosen; 0,25 – 2 DDD-Äquivalente x 365 Tage pro Jahr) [6, 8, 11]
- Variante 2: Tiotropium (1.825 µg bzw. 730 Einzeldosen; 1 DDD-Äquivalent x 365 Tage pro Jahr) [2, 11] + Fluticason (365.000 µg bzw. 730 Einzeldosen; 5 DDD-Äquivalente x 365 Tage pro Jahr) [3, 11].
- Variante 3: Formoterol (8.760 µg bzw. 730 Einzeldosen; 1 DDD-Äquivalent x 365 Tage) [7, 11] + Budesonid (73.000 – 578.000 µg bzw. 365 - 730 Einzeldosen; 0,25 – 2 DDD-Äquivalente x 365 Tage pro Jahr) [6, 8, 11].
- Variante 4: Formoterol (8.760 µg bzw. 730 Einzeldosen; 1 DDD-Äquivalent x 365 Tage) [7, 11] + Fluticason (365.000 µg bzw. 730 Einzeldosen; 5 DDD-Äquivalente x 365 Tage pro Jahr) [3, 11].
- Variante 5: Salmeterol (36.500 µg bzw. 730 Einzeldosen; 1 DDD-Äquivalent x 365 Tage) [5, 11] + Budesonid (73.000 – 578.000 µg bzw. 365 - 730 Einzeldosen; 0,25 – 2 DDD-Äquivalente x 365 Tage pro Jahr) [6, 8, 11].
- Variante 6: Salmeterol (36.500 µg bzw. 730 Einzeldosen; 1 DDD-Äquivalent x 365 Tage) [5, 11] + Fluticason (365.000 µg bzw. 730 Einzeldosen; 5 DDD-Äquivalente x 365 Tage pro Jahr) [3, 11].

Alternativ zu den freien Kombinationen kann auch die fixe Kombination aus Formoterol und Budesonid (z. B. Symbicort[®] Turbohaler[®]) als mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie betrachtet werden. Diese Kombination weist eine Wirkstärke von 9 µg Formoterol und 320 µg Budesonid pro Gabe auf und sollte zweimal täglich gegeben werden [1]. Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 6.570 µg Formoterol bzw. 233.600 µg Budesonid (730 Einzeldosen). Da sich die amtlich festgelegte DDD der Kombination mit 24 µg auf den Formoterol-Anteil bezieht, ergeben sich 0,75 (18 µg/24 µg x 365 Tage) DDD-Äquivalente (multipliziert mit 365 Tagen) pro Jahr [1, 11].

Bei der fixen Kombination aus Salmeterol und Fluticasonpropionat sieht die Fachinformation zweimal täglich eine Inhalation (2x 50 µg Salmeterol/2x 500 µg Fluticasonpropionat) vor. Dies entspricht einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 36.500 µg/365.000 µg bzw. 730 Einzeldosen. Da sich die amtlich festgelegte DDD der Kombination mit 0,1 mg auf den Salmeterol-Anteil bezieht, ergibt sich 1 DDD-Äquivalent (multipliziert mit 365 Tagen pro Jahr) [4, 11].

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

Geben Sie in Tabelle 3-30 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 3-30: 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		
Für erwachsene Patienten mit COPD der Stufe II, III oder IV (Slice 1)		
Aclidiniumbromid und Formoterol (Duaklir® Genuair®/Brimica® Genuair®)	PZN : 10744687/10744718, 340 µg /12 µg Pulver zur Inhalation mit 60 Einzeldosen 78,87 €	73,31 €
	PZN: 10744693/10744724, 340 µg /12 µg Pulver zur Inhalation mit 180 Einzeldosen 214,66 €	201,58 €
Für erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr (zusätzlich in Slice 1 und Slice 2)		
Inhalative Corticosteroide (z. B. Budesonid, Novopulmon® 200 Novolizer®)	PZN: 04972935, 200 µg Pulver zur Inhalation mit 600 Einzeldosen N3 67,66 €	65,86 €
Inhalative Corticosteroide (z. B. Budesonid, Cyclocaps® 800)	PZN: 04535761, 800 µg Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation mit 200 Einzeldosen N2 67,81 €	66,01 €
Inhalative Corticosteroide (z. B. Fluticason, Flutide® forte 500 Diskus®)	PZN: 00240402, 500 µg Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation mit 60 Einzeldosen N2 45,22 €	39,13 €

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
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Für erwachsene Patienten mit COPD der Stufe II, III oder IV (Slice 1)		
Tiotropium (z. B. Spiriva® Respimat®)	PZN: 04913625, 2,5 µg Lösung zur Inhalation mit 60 Einzeldosen N3 176,30 €	165,35 €
Formoterol (z. B. Foradil® P)	PZN: 02813902, 12 µg Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation mit 180 Einzeldosen N3 86,18 €	84,38 €
Salmeterol (z. B. Salmeterol Hexal®)	PZN: 09439832, 25 µg Druckgasinhalation, Suspension mit 120 Einzeldosen N3 79,22 €	77,42 €
Für erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr (Slice 2)		
Formoterolhemifumarat und Budesonid (z. B. Symbicort® Turbohaler®) (fixe Kombination)	PZN: 04968218, 320 µg /9 µg Pulver zur Inhalation mit 180 Einzeldosen N2 199,37 €	197,57 €
Salmeterol und Fluticasonpropionat (z. B. Viani® forte Diskus®) (fixe Kombination)	PZN: 03180818, 50/500 µg Pulver zur Inhalation mit 60 Einzeldosen N3 197,15 €	195,35 €
Inhalative Corticosteroide (z. B. Budesonid, Novopulmon® 200 Novolizer®)	PZN: 04972935, 200 µg Pulver zur Inhalation mit 600 Einzeldosen N3 67,66 €	65,86 €
Tiotropium (z. B. Spiriva® Respimat®) (freie Kombination)	PZN: 04913625, 2,5 µg Lösung zur Inhalation mit 60 Einzeldosen N3 176,30 €	165,35 €
Inhalative Corticosteroide (z. B. Budesonid, Cyclocaps® 800)	PZN: 04535761, 800 µg Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation mit 200 Einzeldosen N2 67,81 €	66,01 €
Tiotropium (z. B. Spiriva® Respimat®) (freie Kombination)	PZN: 04913625, 2,5 µg Lösung zur Inhalation mit 60 Einzeldosen N3 176,30 €	165,35 €
Inhalative Corticosteroide (z. B. Fluticason, Flutide® forte 500 Diskus®)	PZN: 00240402, 500 µg Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation mit 60 Einzeldosen N2 45,22 €	39,13 €
Tiotropium (z. B. Spiriva® Respimat®) (freie Kombination)	PZN: 04913625, 2,5 µg Lösung zur Inhalation mit 60 Einzeldosen N3 176,30 €	165,35 €

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
Inhalative Corticosteroide (z. B. Budesonid, Novopulmon® 200 Novolizer®) Formoterol (z. B. Foradil® P) (freie Kombination)	PZN: 04972935, 200 µg Pulver zur Inhalation mit 600 Einzeldosen N3 67,66 € PZN: 02813902, 12 µg Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation mit 180 Einzeldosen N3 86,18 €	65,86 € 84,38 €
Inhalative Corticosteroide (z. B. Budesonid, Cyclocaps® 800) Formoterol (z. B. Foradil® P) (freie Kombination)	PZN: 04535761, 800 µg Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation mit 200 Einzeldosen N2 67,81 € PZN: 02813902, 12 µg Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation mit 180 Einzeldosen N3 86,18 €	66,01 € 84,38 €
Inhalative Corticosteroide (z. B. Fluticason, Flutide® forte 500 Diskus®) Formoterol (z. B. Foradil® P) (freie Kombination)	PZN: 00240402, 500 µg Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation mit 60 Einzeldosen N2 45,22 € PZN: 02813902, 12 µg Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation mit 180 Einzeldosen N3 86,18 €	39,13 € 84,38 €
Inhalative Corticosteroide (z. B. Budesonid, Novopulmon® 200 Novolizer®) Salmeterol (z. B. Salmeterol Hexal®) (freie Kombination)	PZN: 04972935, 200 µg Pulver zur Inhalation mit 600 Einzeldosen N3 67,66 € PZN: 09439832, 25 µg Druckgasinhalation, Suspension mit 120 Einzeldosen N3 79,22 €	65,86 € 77,42 €
Inhalative Corticosteroide (z. B. Budesonid, Cyclocaps® 800) Salmeterol (z. B. Salmeterol Hexal®) (freie Kombination)	PZN: 04535761, 800 µg Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation mit 200 Einzeldosen N2 67,81 € PZN: 09439832, 25 µg Druckgasinhalation, Suspension mit 120 Einzeldosen N3 79,22 €	66,01 € 77,42 €
Inhalative Corticosteroide (z. B. Fluticason, Flutide® forte 500 Diskus®) Salmeterol (z. B. Salmeterol Hexal®)	PZN: 00240402, 500 µg Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation mit 60 Einzeldosen N2 45,22 € PZN: 09439832, 25 µg Druckgasinhalation, Suspension mit 120 Einzeldosen N3	39,13 € 77,42 €

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
(freie Kombination)	79,22 €	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-30 unter Nennung der verwendeten Quellen.

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

- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (aktuell 7 % für patentgeschützte Produkte des pharmazeutischen Unternehmers),
- ggf. Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium),
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel (Generikarabatt) und
- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,80 Euro für verschreibungspflichtige Präparate).

Handelsformen und Preisinformationen wurden der Lauer-Taxe zum Stand 15.12.2014 entnommen. Die oben aufgeführten gesetzlichen Abschläge werden sowohl bei den Handelsformen des zu bewertenden Arzneimittels Acclidiniumbromid und Formoterol (Duaklir[®] Genuair[®]/ Brimica[®] Genuair[®]) als auch bei denjenigen der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt.

Kosten für die Fixkombination aus Acclidiniumbromid und Formoterol (Duaklir[®] Genuair[®]/ Brimica[®] Genuair[®])

Der Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (ApU) für die Fixkombination aus Acclidiniumbromid und Formoterol (Duaklir[®] Genuair[®]/ Brimica[®] Genuair[®]) beruht auf Angaben der AstraZeneca GmbH. Die sich daraus ergebenden Apothekenverkaufspreise (AVP) für die Einzelpackungen sind auf Basis der Arzneimittelpreisverordnung ermittelt worden [13]. Der Apothekenverkaufspreis der Fixkombination aus Acclidiniumbromid und Formoterol (Duaklir[®] Genuair[®]/ Brimica[®] Genuair[®]) in der Packungsgröße 60 Einzeldosen beträgt 78,87 Euro (inkl. 19 % Mehrwertsteuer). Für die Packung mit drei Inhalatoren à 60 Einzeldosen wird ein AVP in Höhe von 214,66 Euro (inkl. 19 % Mehrwertsteuer) angegeben. Für die Ermittlung der Jahrestherapiekosten ist die größere Packung mit den drei Inhalatoren von Relevanz. Ausgehend vom Apothekenverkaufspreis stellt sie die günstigste Packung dar. Nach Abzug aller gesetzlichen Rabatte ergeben sich tatsächliche Kosten für die GKV in Höhe von 73,31 Euro bzw. 201,58 Euro.

Dieses Vorgehen wird auch bei den Handelsformen der zweckmäßigen Vergleichstherapie verwendet. Die Einzelpreise der Packungen können aus Tabelle 3-30 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 Apothekenverkaufspreis wird die günstigste Packung abzüglich gesetzlicher Rabatte dargestellt. Festbeträge werden anstelle der Preise zur Kostenberechnung gewählt.

Kosten für die Budesonid-Handelsformen (z. B. Novopulmon[®] 200 Novolizer[®] und Cyclocaps[®] 800)

Budesonid wird gemäß Fachinformation mit einer Wirkstoffstärke von 200 µg (erreicht mit einem Hub aus dem Inhalator) angegeben [6]. Bei Novopulmon[®] 200 Novolizer[®] beträgt der AVP 67,66 Euro (inkl. 19 % Mehrwertsteuer). Nach Abzug des Apothekenabschlags (§ 130 Abs.1 SGB V) lassen sich die tatsächlich entstehenden Kosten für die GKV pro günstigste Packung für Budesonid (Novopulmon[®] 200 Novolizer[®]) auf 65,86 Euro beziffern. In der Fachinformation wird eine Tageshöchstdosis bei Jugendlichen über 12 Jahren und Erwachsenen in Höhe von 1,6 mg angegeben. Für diese maximale Dosierung von Budesonid wurde die N2-Packung mit 800 µg Budesonid (Cyclocaps[®] 800) als kostengünstigste Packung identifiziert. Der Apothekenverkaufspreis beträgt in diesem Fall 67,81 Euro (inkl. 19 % Mehrwertsteuer). Nach Abzug des Apothekenabschlags (§ 130 Abs.1 SGB V) ergeben sich somit tatsächlich entstehende Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 66,01 Euro.

Kosten für die Fluticason-Handelsform (z. B. Flutide[®] forte 500 Diskus[®])

Bei Flutide[®] forte 500 Diskus[®] beläuft sich der AVP auf 45,22 Euro (inkl. 19 % Mehrwertsteuer). Nach Abzug des Herstellerrabattes nach § 130a Abs.3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel (Generikarabatt) und des Apothekenabschlags (§ 130 Abs.1 SGB V) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 39,13 Euro.

Kosten für die Tiotropium-Handelsform (z. B. Spiriva[®] Respimat[®])

Bei Spiriva[®] Respimat[®] beträgt der AVP 176,30 Euro (inklusive 19 % Mehrwertsteuer). Nach Abzug des Herstellerrabattes (§ 130a Abs.1 SGB V) und des Apothekenabschlags (§ 130 Abs.1 SGB V) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 165,35 Euro.

Kosten für die Formoterol-Handelsform (z. B. Foradil[®] P)

Bei Foradil[®] P beläuft sich der AVP auf 86,18 Euro (inkl. 19 % Mehrwertsteuer). Nach Abzug des Apothekenabschlags (§ 130 Abs.1 SGB V) entstehen der GKV somit tatsächliche Kosten in Höhe von 84,38 Euro.

Kosten für die Salmeterol-Handelsform (z. B. Salmeterol Hexal[®])

Bei Salmeterol Hexal[®] beträgt der AVP 79,22 Euro (inkl. 19 % Mehrwertsteuer). Nach Abzug des Apothekenabschlags (§ 130 Abs.1 SGB V) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 77,42 Euro.

Kosten für die Fixkombination aus Formoterol und Budesonid (Symbicort[®] Turbohaler[®])

Bei der fixen Kombination aus Formoterol und Budesonid (Symbicort[®] Turbohaler[®]) beträgt der AVP 199,37 Euro (inkl. 19 % Mehrwertsteuer). Hierbei handelt es sich um ein patentfreies Arzneimittel mit aktuell einem Mitbewerber im Markt. Nach Abzug des Apothekenabschlags (§ 130 Abs.1 SGB V) ergeben sich tatsächlich entstehende Kosten für die GKV in Höhe von 197,57 Euro.

Kosten für die Fixkombination aus Salmeterol und Fluticasonpropionat (Viani[®] forte Diskus[®])

Der AVP der fixen Kombination aus Salmeterol und Fluticasonpropionat (Viani[®] forte Diskus[®]) beläuft sich auf 197,15 Euro (inklusive 19 % Mehrwertsteuer). Nach Abzug des Apothekenabschlags (§ 130 Abs.1 SGB V) ergeben sich tatsächlich entstehende Kosten für die GKV in Höhe von 195,35 Euro.

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 3-31 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 3-31: 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
Zu bewertendes Arzneimittel				
Für erwachsene Patienten mit COPD der Stufe II, III oder IV (Slice 1)				
Aclidiniumbromid und Formoterol (Duaklir [®] Genuair [®] /Brimica [®] Genuair [®])	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe II	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
Aclidiniumbromid und Formoterol (Duaklir [®] Genuair [®] /Brimica [®] Genuair [®])	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0

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
Acclidiniumbromid und Formoterol (Duaklir [®] Genuair [®] / Brimica [®] Genuair [®])	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe IV	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
Für erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr (Slice 2)				
Acclidiniumbromid und Formoterol (Duaklir [®] Genuair [®] / Brimica [®] Genuair [®]) + Inhalative Corticosteroide (z. B. Budesonid, Novopulmon [®] 200 Novolizer [®])	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und ≥ 2 Exazerbationen	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
		Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
Acclidiniumbromid und Formoterol (Duaklir [®] Genuair [®] / Brimica [®] Genuair [®]) + Inhalative Corticosteroide (z. B. Budesonid, Cyclocaps [®] 800)	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und ≥ 2 Exazerbationen	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
		Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
Acclidiniumbromid und Formoterol (Duaklir [®] Genuair [®] / Brimica [®] Genuair [®]) + Inhalative Corticosteroide (z. B. Fluticason, Flutide [®] forte 500 Diskus [®])	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und ≥ 2 Exazerbationen	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
		Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0

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
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Für erwachsene Patienten mit COPD der Stufe II, III oder IV (Slice 1)				
Tiotropium (z. B. Spiriva® Respimat®)	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe II	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
Tiotropium (z. B. Spiriva® Respimat®)	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
Tiotropium (z. B. Spiriva® Respimat®)	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe IV	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
Formoterol (z. B. Foradil® P)	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe II	Kontrolle des Kaliumspiegels zu Beginn der Therapie (GOP 32081)	1	1
Formoterol (z. B. Foradil® P)	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III	Kontrolle des Kaliumspiegels zu Beginn der Therapie (GOP 32081)	1	1
Formoterol (z. B. Foradil® P)	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe IV	Kontrolle des Kaliumspiegels zu Beginn der Therapie (GOP 32081)	1	1
Salmeterol (z. B. Salmeterol Hexal®)	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe II	Kontrolle des Kaliumspiegels zu Beginn der Therapie (GOP 32081)	1	1
Salmeterol (z. B. Salmeterol Hexal®)	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III	Kontrolle des Kaliumspiegels zu Beginn der Therapie (GOP 32081)	1	1
Salmeterol (z. B. Salmeterol Hexal®)	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe IV	Kontrolle des Kaliumspiegels zu Beginn der Therapie (GOP 32081)	1	1

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
Für erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr (Slice 2)				
Tiotropium (z. B. Spiriva® Respimat®) + Inhalative Corticosteroide (z. B. Budesonid, Novopulmon® 200 Novolizer®)	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und ≥ 2 Exazerbationen	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
		Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
Tiotropium (z. B. Spiriva® Respimat®) + Inhalative Corticosteroide (z. B. Budesonid, Cyclocaps® 800)	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und ≥ 2 Exazerbationen	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
		Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
Tiotropium (z. B. Spiriva® Respimat®) + Inhalative Corticosteroide (z. B. Fluticason, Flutide® forte 500 Diskus®)	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und ≥ 2 Exazerbationen	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
		Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
Formoterol (z. B. Foradil® P) + Inhalative Corticosteroide (z. B. Budesonid, Novopulmon® 200 Novolizer®)	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und ≥ 2 Exazerbationen	Kontrolle des Kaliumspiegels zu Beginn der Therapie (GOP 32081)	1	1
		Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0

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
Formoterol (z. B. Foradil® P) + Inhalative Corticosteroide (z. B. Budesonid, Cyclocaps® 800)	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und ≥ 2 Exazerbationen	Kontrolle des Kaliumspiegels zu Beginn der Therapie (GOP 32081)	1	1
		Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
Formoterol (z. B. Foradil® P) + Inhalative Corticosteroide (z. B. Fluticason, Flutide® forte 500 Diskus®)	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und ≥ 2 Exazerbationen	Kontrolle des Kaliumspiegels zu Beginn der Therapie (GOP 32081)	1	1
		Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
Salmeterol (z. B. Salmeterol Hexal®) + Inhalative Corticosteroide (z. B. Budesonid, Novopulmon® 200 Novolizer®)	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und ≥ 2 Exazerbationen	Kontrolle des Kaliumspiegels zu Beginn der Therapie (GOP 32081)	1	1
		Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
Salmeterol (z. B. Salmeterol Hexal®) + Inhalative Corticosteroide (z. B. Budesonid, Cyclocaps® 800)	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und ≥ 2 Exazerbationen	Kontrolle des Kaliumspiegels zu Beginn der Therapie (GOP 32081)	1	1
		Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0

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
Salmeterol (z. B. Salmeterol Hexal®) + Inhalative Corticosteroide (z. B. Fluticason, Flutide® forte 500 Diskus®)	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und ≥ 2 Exazerbationen	Kontrolle des Kaliumspiegels zu Beginn der Therapie (GOP 32081)	1	1
		Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
Formoterolhemifumarat und Budesonid (z. B. Symbicort® Turbohaler®) (fixe Kombination)	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und ≥ 2 Exazerbationen	Kontrolle des Kaliumspiegels zu Beginn der Therapie (GOP 32081)	1	1
Salmeterol und Fluticasonpropionat (z. B. Viani® forte Diskus®) (fixe Kombination)	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und ≥ 2 Exazerbationen	Kontrolle des Kaliumspiegels zu Beginn der Therapie (GOP 32081)	1	1

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-31 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Zusammenfassung

Zur Feststellung, inwieweit zusätzliche Leistungen zu Lasten der GKV notwendig sind, wurden sowohl beim zu bewertenden Arzneimittel als auch bei den Präparaten der zweckmäßigen Vergleichstherapie die Fachinformationen [1-10] sowie § 4 Abs. 8 AM-NutzenV [14] geprüft. Die Auswertung dieser Quellen ergab, dass für das zu bewertende Arzneimittel mit der Fixkombination aus Aclidiniumbromid und Formoterol (Duaklir[®] Genuair[®]/ Brimica[®] Genuair[®]) keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen anfallen. Bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie fallen zusätzlich notwendige Leistungen zu Lasten der GKV bei Formoterol (Foradil[®] P) und Salmeterol (Salmeterol Hexal[®]) an. Gleiches gilt für die freien Kombinationen mit jeweils Formoterol und Salmeterol sowie für die fixen Kombinationen Symbicort[®] Turbohaler[®] und Viani[®] forte Diskus[®]. Nachfolgend wird der Ansatz zusätzlicher GKV-Leistungen für das zu bewertende und die zu vergleichenden Arzneimittel dargestellt.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei der Fixkombination aus Aclidiniumbromid und Formoterol (Duaklir[®] Genuair[®]/ Brimica[®] Genuair[®])

Laut Fachinformation für Aclidiniumbromid und Formoterol (Duaklir[®] Genuair[®]/ Brimica[®] Genuair[®]) entstehen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen nach den Vorgaben des G-BA [9, 10].

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Budesonid (Novopulmon[®] 200 Novolizer[®] und Cyclocaps[®] 800)

Laut Fachinformation entstehen bei der zusätzlichen Gabe von Budesonid (Novopulmon[®] 200 Novolizer[®] und Cyclocaps[®] 800) keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen nach den Vorgaben des G-BA [7, 8].

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Fluticason (Flutide[®] forte 500 Diskus[®])

Laut Fachinformation entstehen bei der zusätzlichen Gabe von Fluticason (Flutide[®] forte 500 Diskus[®]) keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen nach den Vorgaben des G-BA [3].

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Tiotropium (Spiriva[®] Respimat[®])

Laut Fachinformation entstehen bei Tiotropium (Spiriva[®] Respimat[®]) keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen nach den Vorgaben des G-BA [2].

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Formoterol (Foradil® P)**Kontrolle des Serumkaliumspiegels**

Gemäß Fachinformation können mit Beta-2-Agonisten potenziell schwerwiegende Hypokaliämien resultieren. Der Hypokaliämieeffekt kann durch eine gleichzeitige Behandlung mit Xanthin-Derivaten, Steroiden und Diuretika potenziert werden. Daher wird laut Fachinformation die regelmäßige Kontrolle des Serumkaliumspiegels empfohlen [7]. Um die Patienten mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einer Hypokaliämie zu identifizieren, wird die Kontrolle des Kaliumspiegels (GOP 32081) als zusätzlich notwendige Leistung einmalig zu Lasten der GKV angesetzt [15]. Auf den Ansatz einer *regelmäßigen* Kontrolle der Kaliumwerte wird aus Gründen der fehlenden Quantifizierbarkeit der Subpopulation mit einer regelmäßig erforderlichen Kontrolle verzichtet.

Fazit:

Für Formoterol (Foradil® P) als zweckmäßige Vergleichstherapie fallen regelhaft zusätzliche GKV-Leistungen zur Kontrolle des Kaliumspiegels zu Beginn der Therapie an. Alle anderen in der Fachinformation genannten Vorsichtsmaßnahmen stellen keine zusätzlich notwendigen Kosten für die GKV gemäß den Vorgaben des G-BA dar.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Salmeterol (Salmeterol Hexal®)

Laut Fachinformation kann die Therapie mit einem Beta₂-Agonisten zu einer potentiell schweren Hypokaliämie führen. Daher wird laut Fachinformation die regelmäßige Kontrolle des Serumkaliumspiegels empfohlen [5]. Um die Patienten mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einer Hypokaliämie zu identifizieren, wird die Kontrolle des Kaliumspiegels (GOP 32081) als zusätzlich notwendige Leistung einmalig zu Lasten der GKV angesetzt [15]. Auf den Ansatz einer *regelmäßigen* Kontrolle der Kaliumwerte wird aus Gründen der fehlenden Quantifizierbarkeit der Subpopulation mit einer regelmäßig erforderlichen Kontrolle verzichtet.

Fazit:

Für Salmeterol (Salmeterol Hexal®) als zweckmäßige Vergleichstherapie fallen regelhaft zusätzliche GKV-Leistungen zur Kontrolle des Kaliumspiegels zu Beginn der Therapie an. Alle anderen in der Fachinformation genannten Vorsichtsmaßnahmen stellen keine zusätzlich notwendigen Kosten für die GKV gemäß den Vorgaben des G-BA dar.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei der fixen Kombination aus Formoterol und Budesonid (Symbicort® Turbohaler®)**Kontrolle des Serumkaliumspiegels**

In der Fachinformation wird angesprochen, dass bei Patienten, bei denen die Wahrscheinlichkeit einer Hypokaliämie zunimmt, besondere Vorsicht gilt. Daher wird laut

Fachinformation die regelmäßige Kontrolle des Serumkaliumspiegels empfohlen. Beta₂-Agonisten wie Formoterol können das Risiko einer Hypokaliämie allgemein erhöhen [7]. Um die Patienten mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einer Hypokaliämie zu identifizieren, wird wie bei Formoterol (Foradil[®] P) die Kontrolle des Kaliumspiegels (GOP 32081) als zusätzlich notwendige Leistung einmalig zu Lasten der GKV angesetzt [15]. Auf den Ansatz einer *regelmäßigen* Kontrolle der Kaliumwerte wird aus Gründen der fehlenden Quantifizierbarkeit der Subpopulation mit einer regelmäßigen erforderlichen Kontrolle verzichtet.

Fazit:

Bei der Anwendung der fixen Kombination aus Formoterol und Budesonid (Symbicort[®] Turbohaler[®]) fällt die Kontrolle des Serumkaliumspiegels zu Beginn der Therapie als zusätzliche GKV-Leistung an. Alle anderen in der Fachinformation genannten Vorsichtsmaßnahmen stellen keine zusätzlich notwendigen Kosten für die GKV gemäß den Vorgaben des G-BA dar.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei der fixen Kombination aus Salmeterol und Fluticasonpropionat (Viani[®] forte Diskus[®])

Laut Fachinformation ist Viani[®] forte Diskus[®] bei Patienten mit einer Prädisposition zu niedrigen Serumkaliumspiegeln mit Vorsicht anzuwenden. Zusätzlich kann eine Hypokaliämie auftreten [4]. Um die Patienten mit niedrigen Serumkaliumspiegeln und einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einer Hypokaliämie zu identifizieren, wird die Kontrolle des Kaliumspiegels (GOP 32081) als zusätzlich notwendige Leistung einmalig zu Lasten der GKV angesetzt [15]. Auf den Ansatz einer *regelmäßigen* Kontrolle der Kaliumwerte wird aus Gründen der fehlenden Quantifizierbarkeit der Subpopulation mit einer regelmäßigen erforderlichen Kontrolle verzichtet.

Fazit:

Für Salmeterol und Fluticasonpropionat (Viani[®] forte Diskus[®]) als zweckmäßige Vergleichstherapie fallen regelhaft zusätzliche GKV-Leistungen zur Kontrolle des Kaliumspiegels zu Beginn der Therapie an. Alle anderen in der Fachinformation genannten Vorsichtsmaßnahmen stellen keine zusätzlich notwendigen Kosten für die GKV gemäß den Vorgaben des G-BA dar.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-32 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-31 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 3-32: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Kontrolle des Kaliumspiegels zu Beginn der Therapie (GOP 32081)	0,25 €

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-32 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Kosten für die GKV für die Kontrolle des Kaliumspiegels zu Beginn der jeweiligen Therapie mit Formoterol (Foradil® P), Salmeterol (Salmeterol Hexal®), den jeweiligen freien Kombinationen sowie den fixen Kombinationen aus Formoterol und Budesonid (Symbicort® Turbohaler®) und aus Salmeterol und Fluticasonpropionat (Viani® forte Diskus®) ergeben sich aus dem aktuellen Eurowert der im EBM-Katalog aufgeführten Gebührenposition. Die GOP 32081 kostet 0,25 Euro pro Anwendung. Da diese Leistung zu Beginn der Therapie anfällt, fallen durchschnittlich jährlich 0,25 Euro pro Patient und Jahr an [15].

Geben Sie in Tabelle 3-33 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 3-31 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-32 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-22 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-26 (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 3-33: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel				
Für erwachsene Patienten mit COPD der Stufe II, III oder IV (Slice 1)				
Aclidiniumbromid und Formoterol (Duaklir® Genuair®/Brimica® Genuair®)	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe II	keine	0	0
Aclidiniumbromid und Formoterol (Duaklir® Genuair®/Brimica® Genuair®)	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III	keine	0	0

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
Aclidiniumbromid und Formoterol (Duaklir® Genuair®/Brimica® Genuair®)	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe IV	keine	0	0
Für erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr (Slice 2)				
Aclidiniumbromid und Formoterol (Duaklir® Genuair®/Brimica® Genuair®) + Inhalative Corticosteroide (z. B. Budesonid, Novopulmon® 200 Novolizer®)	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und ≥ 2 Exazerbationen	keine	0	0
		keine	0	0
Aclidiniumbromid und Formoterol (Duaklir® Genuair®/Brimica® Genuair®) + Inhalative Corticosteroide (z. B. Budesonid, Cyclocaps® 800)	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und ≥ 2 Exazerbationen	keine	0	0
		keine	0	0
Aclidiniumbromid und Formoterol (Duaklir® Genuair®/Brimica® Genuair®) + Inhalative Corticosteroide (z. B. Fluticason, Flutide® forte 500 Diskus®)	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und ≥ 2 Exazerbationen	keine	0	0
		keine	0	0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Für erwachsene Patienten mit COPD der Stufe II, III oder IV (Slice 1)				
Tiotropium (z. B. Spiriva® Respimat®)	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe II	keine	0	0
Tiotropium (z. B. Spiriva® Respimat®)	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III	keine	0	0

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
Tiotropium (z. B. Spiriva® Respimat®)	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe IV	keine	0	0
Formoterol (z. B. Foradil® P)	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe II	Kontrolle des Kaliumspiegels zu Beginn der Therapie (GOP 32081)	0,25 €	504.120,75 €- 595.366,50 €
Formoterol (z. B. Foradil® P)	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III	Kontrolle des Kaliumspiegels zu Beginn der Therapie (GOP 32081)	0,25 €	32.017,00 €- 37.812,00 €
Formoterol (z. B. Foradil® P)	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe IV	Kontrolle des Kaliumspiegels zu Beginn der Therapie (GOP 32081)	0,25 €	3.211,75 €- 3.793,25 €
Salmeterol (z. B. Salmeterol Hexal®)	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe II	Kontrolle des Kaliumspiegels zu Beginn der Therapie (GOP 32081)	0,25 €	504.120,75 €- 595.366,50 €
Salmeterol (z. B. Salmeterol Hexal®)	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III	Kontrolle des Kaliumspiegels zu Beginn der Therapie (GOP 32081)	0,25 €	32.017,00 €- 37.812,00 €
Salmeterol (z. B. Salmeterol Hexal®)	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe IV	Kontrolle des Kaliumspiegels zu Beginn der Therapie (GOP 32081)	0,25 €	3.211,75 €- 3.793,25 €
Für erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr (Slice 2)				
Tiotropium (z. B. Spiriva® Respimat®) + Inhalative Corticosteroide (z. B. Budesonid, Novopulmon® 200 Novolizer®)	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und ≥ 2 Exazerbationen	keine	0	0
		keine	0	0

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
Tiotropium (z. B. Spiriva® Respimat®) + Inhalative Corticosteroide (z. B. Budesonid, Cyclocaps® 800)	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und ≥ 2 Exazerbationen	keine	0	0
		keine	0	0
Tiotropium (z. B. Spiriva® Respimat®) + Inhalative Corticosteroide (z. B. Fluticason, Flutide® forte 500 Diskus®)	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und ≥ 2 Exazerbationen	keine	0	0
		keine	0	0
Formoterol (z. B. Foradil® P) + Inhalative Corticosteroide (z. B. Budesonid, Novopulmon® 200 Novolizer®)	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und ≥ 2 Exazerbationen	Kontrolle des Kaliumspiegels zu Beginn der Therapie (GOP 32081)	0,25 €	45.430,50 €- 53.653,50 €
		keine	0	0
Formoterol (z. B. Foradil® P) + Inhalative Corticosteroide (z. B. Budesonid, Cyclocaps® 800)	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und ≥ 2 Exazerbationen	Kontrolle des Kaliumspiegels zu Beginn der Therapie (GOP 32081)	0,25 €	45.430,50 €- 53.653,50 €
		keine	0	0
Formoterol (z. B. Foradil® P) + Inhalative Corticosteroide (z. B. Fluticason, Flutide® forte 500 Diskus®)	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und ≥ 2 Exazerbationen	Kontrolle des Kaliumspiegels zu Beginn der Therapie (GOP 32081)	0,25 €	45.430,50 €- 53.653,50 €
		keine	0	0

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
Salmeterol (z. B. Salmeterol Hexal®) + Inhalative Corticosteroide (z. B. Budesonid, Novopulmon® 200 Novolizer®)	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und ≥ 2 Exazerbationen	Kontrolle des Kaliumspiegels zu Beginn der Therapie (GOP 32081)	0,25 €	45.430,50 €- 53.653,50 €
		keine	0	0
Salmeterol (z. B. Salmeterol Hexal®) + Inhalative Corticosteroide (z. B. Budesonid, Cyclocaps® 800)	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und ≥ 2 Exazerbationen	Kontrolle des Kaliumspiegels zu Beginn der Therapie (GOP 32081)	0,25 €	45.430,50 €- 53.653,50 €
		keine	0	0
Salmeterol (z. B. Salmeterol Hexal®) + Inhalative Corticosteroide (z. B. Fluticason, Flutide® forte 500 Diskus®)	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und ≥ 2 Exazerbationen	Kontrolle des Kaliumspiegels zu Beginn der Therapie (GOP 32081)	0,25 €	45.430,50 €- 53.653,50 €
		keine	0	0
Formoterolhemifumarat und Budesonid (z. B. Symbicort® Turbohaler®) (fixe Kombination)	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und ≥ 2 Exazerbationen	Kontrolle des Kaliumspiegels zu Beginn der Therapie (GOP 32081)	0,25 €	45.430,50 €- 53.653,50 €
Salmeterol und Fluticasonpropionat (z. B. Viani® Diskus®) (fixe Kombination)	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und ≥ 2 Exazerbationen	Kontrolle des Kaliumspiegels zu Beginn der Therapie (GOP 32081)	0,25 €	45.430,50 €- 53.653,50 €

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-34 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-22, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-26) 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 3-34: 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 ^a
Zu bewertendes Arzneimittel			
Für erwachsene Patienten mit COPD der Stufe II, III oder IV (Slice 1)			
Aclidiniumbromid und Formoterol (Duaklir [®] Genuair [®] / Brimica [®] Genuair [®])	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe II ^b	818,41 € ⁷	276.426.900,22 €- 326.460.034,11 €
Aclidiniumbromid und Formoterol (Duaklir [®] Genuair [®] / Brimica [®] Genuair [®])	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III ^b	818,41 €	17.555.941,50 €- 20.733.637,28 €
Aclidiniumbromid und Formoterol (Duaklir [®] Genuair [®] / Brimica [®] Genuair [®])	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe IV	818,41 €	1.761.206,94 €- 2.079.937,70 €
Summe (Duaklir[®] Genuair[®]/ Brimica[®] Genuair[®]) Slice 1		818,41 €	295.744.048,66 €- 349.273.609,09 €

⁷ Berechnung der in der Tabelle aufgeführten Werte mit mehr als zwei Nachkommastellen, Darstellung mit zwei Nachkommastellen.

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Für erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr (Slice 2)			
Aclidiniumbromid und Formoterol (Duaklir [®] Genuair [®] / Brimica [®] Genuair [®])	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und ≥ 2 Exazerbationen	818,41 €	24.911.193,57 €- 29.420.058,96 €
Inhalative Corticosteroide (z. B. Budesonid, Novopulmon [®] 200 Novolizer [®] und Budesonid, z. B. Cyclocaps [®] 800)	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und ≥ 2 Exazerbationen	40,17 €- 240,94 €	1.222.715,56 €- 8.661.268,81 €
Summe Duaklir[®] Genuair[®]/ Brimica[®] Genuair[®] + ICS (Novopulmon[®] 200 Novolizer[®] und Cyclocaps[®] 800) (Slice 2)		858,58 €- 1.059,35 €	26.133.909,13 €- 38.081.327,77 €
Aclidiniumbromid und Formoterol (Duaklir [®] Genuair [®] / Brimica [®] Genuair [®])	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und ≥ 2 Exazerbationen	818,41 €	24.911.193,57 €- 29.420.058,96 €
Inhalative Corticosteroide (z. B. Fluticason, Flutide [®] forte 500 Diskus [®])	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und ≥ 2 Exazerbationen	237,91 €	7.241.629,58 €- 8.552.346,90 €
Summe Duaklir[®] Genuair[®]/ Brimica[®] Genuair[®] + ICS (Flutide[®] forte 500 Diskus[®]) Slice 2		1.056,32 €	32.152.823,14 €- 37.972.405,87 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Für erwachsene Patienten mit COPD der Stufe II, III oder IV (Slice 1)			
Tiotropium (z. B. Spiriva [®] Respimat [®])	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe II ^b	671,32 €	226.745.649,07 €- 267.786.500,78 €
Tiotropium (z. B. Spiriva [®] Respimat [®])	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III ^b	671,32 €	14.400.672,82 €- 17.007.252,33 €
Tiotropium (z. B. Spiriva [®] Respimat [®])	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe IV	671,32 €	1.444.671,31 €- 1.706.117,69 €
Summe Spiriva[®] Respimat[®] Slice 1		671,32 €	242.590.993,20 €- 286.499.870,79 €
Formoterol (z. B. Foradil [®] P)	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe II ^b	342,83 €	115.794.570,20 €- 136.753.330,84 €
Formoterol (z. B. Foradil [®] P)	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III ^b	342,83 €	7.354.142,08 €- 8.685.271,28 €
Formoterol (z. B. Foradil [®] P)	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe IV	342,83 €	737.765,39 €- 871.280,95 €
Summe Formoterol (z. B. Foradil[®] P) Slice 1		342,83 €	123.886.477,68 €- 146.309.883,07 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Salmeterol (z. B. Salmeterol Hexal [®])	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe II ^b	470,96 €	159.071.874,64 €- 187.863.806,24 €
Salmeterol (z. B. Salmeterol Hexal [®])	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III ^b	470,96 €	10.102.694,50 €- 11.931.322,70 €
Salmeterol (z. B. Salmeterol Hexal [®])	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe IV	470,96 €	1.013.499,37 €- 1.196.915,31 €
Summe Salmeterol Hexal[®] Slice 1		470,96 €	170.188.068,52 €- 200.992.044,25 €
Für erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr (Slice 2)			
Tiotropium (z. B. Spiriva [®] Respimat [®])	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und ≥ 2 Exazerbationen	671,32 €	20.433.990,87 €- 24.132.493,47 €
Inhalative Corticosteroide (z. B. Budesonid, Novopulmon [®] 200 Novolizer [®] und Budesonid, Cyclocaps [®] 800)	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und ≥ 2 Exazerbationen	40,17 €- 240,94 €	1.222.715,56 €- 8.661.268,81 €
Summe Spiriva[®] Respimat[®] + ICS (Novopulmon[®] 200 Novolizer[®] und Cyclocaps[®] 800) (Slice 2)		711,49 €- 912,26 €	21.656.706,43 €- 32.793.762,28 €
Tiotropium (z. B. Spiriva [®] Respimat [®])	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und ≥ 2 Exazerbationen	671,32 €	20.433.990,87 €- 24.132.493,47 €
Inhalative Corticosteroide (z. B. Fluticason, Flutide [®] forte 500 Diskus [®])	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und ≥ 2 Exazerbationen	237,91 €	7.241.629,58 €- 8.552.346,90 €
Summe Spiriva[®] Respimat[®] + ICS (Flutide[®] forte 500 Diskus[®]) (Slice 2)		909,23 €	27.675.620,44 €- 32.684.840,38 €
Formoterol (z. B. Foradil [®] P)	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und ≥ 2 Exazerbationen	342,83 €	10.435.239,66 €- 12.323.992,64 €
Inhalative Corticosteroide (z. B. Budesonid, Novopulmon [®] 200 Novolizer [®] und Budesonid, Cyclocaps [®] 800)	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und ≥ 2 Exazerbationen	40,17 €- 240,94 €	1.222.715,56 €- 8.661.268,81 €
Summe Foradil[®] P + ICS (Novopulmon[®] 200 Novolizer[®] und Cyclocaps[®] 800) (Slice 2)		383,00 €- 583,77 €	11.657.955,22 €- 20.985.261,45 €
Formoterol (z. B. Foradil [®] P)	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und ≥ 2 Exazerbationen	342,83 €	10.435.239,66 €- 12.323.992,64 €
Inhalative Corticosteroide (z. B. Fluticason, Flutide [®] forte 500 Diskus [®])	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und ≥ 2 Exazerbationen	237,91 €	7.241.629,58 €- 8.552.346,90 €
Summe Foradil[®] P + ICS (Flutide[®] forte 500 Diskus[®])		580,74 €	17.676.869,24 €- 20.876.339,54 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Salmeterol (z. B. Salmeterol Hexal [®])	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und ≥ 2 Exazerbationen	470,96 €	14.335.327,92 €- 16.929.987,38 €
Inhalative Corticosteroide (z. B. Budesonid, Novopulmon [®] 200 Novolizer [®] und Budesonid, Cyclocaps [®] 800)	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und ≥ 2 Exazerbationen	40,17 €- 240,94 €	1.222.715,56 €- 8.661.268,81 €
Summe Salmeterol Hexal[®] + ICS (Novopulmon[®] 200 Novolizer[®] und Cyclocaps[®] 800) (Slice 2)		511,13 €- 711,90 €	15.558.043,48 €- 25.591.256,19 €
Salmeterol (z. B. Salmeterol Hexal [®])	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und ≥ 2 Exazerbationen	470,96 €	14.335.327,92 €- 16.929.987,38 €
Inhalative Corticosteroide (z. B. Fluticason, Flutide [®] forte 500 Diskus [®])	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und ≥ 2 Exazerbationen	237,91 €	7.241.629,58 €- 8.552.346,90 €
Summe Salmeterol Hexal[®] + ICS (Flutide[®] forte 500 Diskus[®])		708,87 €	21.576.957,49 €- 25.482.334,28 €
Formoterolhemifumarat und Budesonid (z. B. Symbicort [®] Turbohaler [®]) (fixe Kombination)	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und ≥ 2 Exazerbationen	802,38 €	24.423.264,00 €- 28.843.815,34 €
Salmeterol und Fluticasonpropionat (z. B. Viani [®] Diskus [®]) (fixe Kombination)	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und ≥ 2 Exazerbationen	793,37 €	24.149.012,89 €- 28.519.925,44 €
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-22, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-26 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>b: Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen</p> <p>Die Zielpopulation entspricht wie in Tabelle 3-22 dargestellt allen für eine Therapie mit Duaklir[®] Genuair[®]/Brimica[®] Genuair[®] in Frage kommenden COPD-Patienten der Stufe II-IV, die Kosten für die Zielpopulation ergeben sich durch die Summierung der Kosten der einzelnen Slices</p>			

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Gemäß der nicht mehr gültigen NVL für COPD erfolgt die Behandlung in einem Stufenschema [16]. Infolge des hoch kompetitiven Marktes und der bereits etablierten Therapiealternativen ist von einem niedrigen Versorgungsanteil für Duaklir[®] Genuair[®]/Brimica[®] Genuair[®] auszugehen.

Es wird davon ausgegangen, dass nach der Markteinführungsphase von drei Jahren etwa 7-8% der Patienten in der Zielpopulation mit Duaklir[®] Genuair[®]/Brimica[®] Genuair[®] behandelt werden. Dies entspricht einer Gesamtzahl von 27.426 – 37.017 GKV-Patienten und Jahrestherapiekosten in Höhe von 22.531.476€- 30.988.348€

Kontraindikationen

Aufgrund von Kontraindikationen muss das maximal erreichbare Patientenpotential von Duaklir[®] Genuair[®]/Brimica[®] Genuair[®] reduziert werden. Gemäß der Fachinformation [9, 10] ist als Kontraindikation die Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile (in diesem Fall: Lactose-Monohydrat) aufgeführt. Folglich ist davon auszugehen, dass die Kontraindikationen keine Patientengruppen betreffen, welche angesichts ihrer Größe von besonderer Relevanz sind. In der Fachinformation wird zudem die Häufigkeit der aufgeführten Kontraindikationen nicht weiter spezifiziert und kann dadurch nicht quantifiziert werden. Darüber hinaus sind keine Daten für die Prävalenz von Patienten mit weiteren Kontraindikationen vorhanden. Somit lässt die Betrachtung der Kontraindikationen den Schluss zu, dass hieraus keine wesentlichen Einflüsse auf die Größe der Zielpopulation und der damit einhergehenden Höhe der Jahrestherapiekosten zu erwarten sind.

Therapieabbrüche

Ein weiterer Faktor, welcher sich minimierend auf die maximale Anzahl an behandelbaren Patienten auswirkt, stellen Therapieabbrüche dar. Hinsichtlich dieses Aspektes ergeben sich Limitationen, da keine Daten aus dem Versorgungsalltag vorliegen. Die Darstellung der Therapieabbruchraten kann deshalb lediglich auf Grundlage von klinischen Studien erfolgen.

Die Abbruchraten für Duaklir® Genuair®/ Brimica® Genuair® liegen zwischen 7,2 und 18 % und zwischen 5,7 und 20 % für Formoterol [17-19]. Die angegebenen Werte stammen aus Studien, da eine Übertragung dieser Daten auf den realen Versorgungsalltag zur Abschätzung der Therapieabbrüche nur eingeschränkt möglich ist, können diese Daten zu einer Quantifizierung der Versorgungsanteile nicht herangezogen werden.

Stationärer Bereich

Des Weiteren sind die Auswirkungen auf den stationären Bereich zu identifizieren. Aufgrund der Tatsache, dass im System der G-DRGs (German- Diagnosis-Related Groups) keine Position in den Zusatzentgelten für Duaklir® Genuair®/ Brimica® Genuair® vorliegt, entstehen der gesetzlichen Krankenversicherung keine zusätzlichen finanziellen Belastungen. Da Duaklir® Genuair®/ Brimica® Genuair® nicht über einen NUB-Status (NUB=Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode) verfügt, besteht für den stationären Sektor auch nicht die Möglichkeit individuelle, zusätzliche Entgelte für Duaklir® Genuair®/ Brimica® Genuair® mit den gesetzlichen Krankenkassen zu verhandeln. Insgesamt ist nur von einer geringen finanziellen Belastung im stationären Sektor durch das zu bewertende Arzneimittel auszugehen.

Patientenpräferenzen

Es liegen zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch keine Daten hinsichtlich der Patientenpräferenzen vor. Folglich kann keine Angabe zu Patientenpräferenzen bezüglich des zu bewertenden Arzneimittels gemacht werden.

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.

Unter Berücksichtigung der hier dargestellten Versorgungsanteile ergeben sich im Vergleich zu Abschnitt 3.3.5 geringere tatsächlich erwartete Jahrestherapiekosten, diese belaufen sich auf 22.531.476€- 30.988.348€ zu Lasten der GKV.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

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 in den beiden Slices,
- Angaben aus der aktuellen Version der Lauer-Taxe [Stand: 15.12.2014],
- Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation und DDD-Festlegung für das Jahr 2015 nach Fricke et al.,
- Methodik der anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikation und DDD-Festlegung nach Fricke et al.,
- Arzneimittelpreisverordnung (www.gesetze-im-internet.de) zum Stand 01.04.2014,
- Aktueller EBM-Katalog (EBM = Einheitlicher Bewertungsmaßstab) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung [Stand:17.12.2014]

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. Symbicort® Turbohaler® 320/9 Mikrogramm/Dosis Pulver zur Inhalation. 2002.
2. Boehringer Ingelheim. Spiriva® Respimat®. 2007.
3. GlaxoSmithKline. Flutide® Diskus®. 1997.
4. GlaxoSmithKline. Viani® Diskus®. 1999.
5. Hexal AG. Salmeterol Hexal®. 2011.
6. MEDA Pharma GmbH & Co. KG. Novopulmon® 200 Novolizer® 2004.
7. Novartis Pharma. Fachinformation Foradil® P. 2002.
8. PB Pharma GmbH. Cyclocaps Budesonid 800 µg. <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/am-info-system/index.html>2006.
9. AstraZeneca GmbH. Duaklir® Genuair®. 2015.
10. Berlin-Chemie M. Brimica® Genuair®. 2015.
11. Fricke U, Günther J, Zawinell A, Zeidan R. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen gemäß § 73 Abs. 8 Satz 5 SGB V. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2014, Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO) Berlin2014 [updated 01/201411.11.2014]. Available from: http://wido.de/amtl_atc-code.html.
12. Fricke U, Günther J, Zawinell A, Zeidan R. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt. Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung, Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO) Berlin2014 [updated 04/201411.11.2014]. Available from: http://wido.de/arz_atcddd-klassifi.html.
13. Bundesministerium für Gesundheit. Arzneimittelpreisverordnung 1980 [updated 27.03.201411.11.2014]. Available from: <http://www.gesetze-im-internet.de/ampreisv/BJNR021470980.html>.
14. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung-AM-Nutzen V) Bundesgesetzblatt 2010 [updated 27.03.201401.12.2014]. Available from: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
15. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Berlin2014 [updated 1. Quartal 2015 (Stand: 17.12.2014)23.12.2014]. Available from: http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_1_Quartal_2015.pdf.
16. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin. Nationale VersorgungsLeitlinie COPD. 2012 [updated 01/2012 (Gültigkeit abgelaufen)11.11.2014]. Available from: <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/copd/copd-nvl-lang.pdf>.
17. D'Urzo AD, Rennard SI, Kerwin E, Mergel V, Leselbaum AR, Caracta C. Efficacy and safety of fixed-dose combinations of acclidinium bromide/formoterol fumarate: the 24-week, randomized, placebo-controlled AUGMENT COPD study. Respiratory Research. 2014;15(123).
18. Korn S, Kerwin E, Donohue JF, Shrestha P, Leselbaum A, A L. Safety of acclidinium bromide/formoterol fumarate fixed-dose combination in COPD: pooled analyses of

- three Phase III studies. Poster presented at the European Respiratory Society Annual Congress 2014. 2014.
19. Singh D, Jones PW, Bateman ED, Korn S, Serra C, Molins E, et al. Efficacy and safety of aclidinium bromide/formoterol fumarate fixed-dose combinations compared with individual components and placebo in patients with COPD (ACLIFORM-COPD): a multicentre, randomised study. *BMC pulmonary medicine*. 2014;14(1):178.

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, 2]:

Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis ist eine Inhalation von Duaklir Genuair 340 µg/12 µg zweimal täglich.

Wenn eine Dosis ausgelassen wurde, sollte sie so bald wie möglich nachgeholt und die folgende Dosis zur üblichen Zeit angewendet werden. Die folgende Dosis darf nicht verdoppelt werden, um die vergessene Dosis auszugleichen.

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).

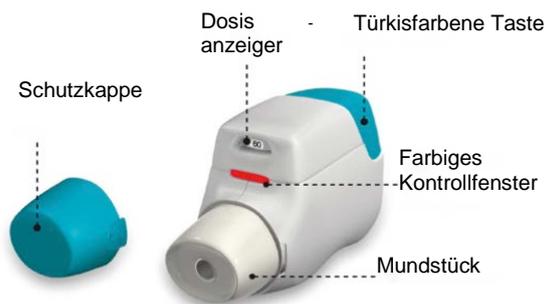
Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Zur Inhalation.

Patienten sollten in die korrekte Anwendung des Arzneimittels eingewiesen werden. Detaillierte Anweisungen zur Anwendung entnehmen Sie der Packungsbeilage. Patienten sollten angewiesen werden, diese Anweisungen aufmerksam zu lesen.

Bedienungsanleitung für Duaklir® Genuair®

Um den Genuair-Inhalator anzuwenden, muss der Patient nach Entfernen der Schutzkappe zwei Schritte ausführen. Der Genuair-Inhalator ist waagrecht zu halten, wobei das Mundstück zum Patienten und die türkisfarbene Taste gerade nach oben weist.

SCHRITT 1: Der Patient muss die türkisfarbene Taste ganz hinunter DRÜCKEN (siehe Abb. 1) und diese anschließend wieder **LOSLASSEN** (siehe Abb. 2).

Erinnern Sie den Patienten daran, DIE TÜRKISFARBENE TASTE NICHT LÄNGER GEDRÜCKT ZU HALTEN.

Der Patient muss prüfen, ob das Kontrollfenster grün anzeigt. Dies zeigt an, dass der Inhalator zur Anwendung bereit ist (siehe Abb. 3).



WENN DAS FARBIGE KONTROLLFENSTER ROT BLEIBT, MUSS DER PATIENT ERNEUT DIE TÜRKISFARBENE TASTE DRÜCKEN UND DIESE ANSCHLIESSEND LOSLASSEN (SIEHE SCHRITT 1).

SCHRITT 2: Der Patient muss **KRÄFTIG** und **TIEF** durch das Mundstück einatmen (siehe Abb. 4). Er muss weiter einatmen, auch nachdem er das „KLICK“ des Inhalators gehört hat.

- Der Patient muss prüfen, ob das Kontrollfenster von grün auf rot umgestellt hat. Der Farbwechsel zeigt an, dass er korrekt inhaliert hat (siehe Abb. 5).



ABBILDUNG 4



ABBILDUNG 5

WENN DAS FARBIGE KONTROLLFENSTER IMMER NOCH GRÜN ZEIGT, MUSS DIE INHALATION WIEDERHOLT WERDEN, INDEM DER PATIENT KRÄFTIG UND TIEF DURCH DAS MUNDSTÜCK EINATMET (SIEHE SCHRITT 2).

Erinnern Sie den Patienten daran, nach Entfernung des Genuair-Inhalators vom Mund den Atem anzuhalten, solange es für ihn angenehm ist, und dann langsam durch die Nase auszuatmen.

Nach der Inhalation darf nicht vergessen werden, die Schutzkappe wieder aufzusetzen. Manche Patienten nehmen individuell einen leicht süßen oder etwas bitteren Geschmack im Mund wahr, während sie das Arzneimittel inhalieren. Der Patient darf keine zusätzliche Dosis inhalieren, falls er nach der Inhalation keinen Geschmack bemerkt.

Der Genuair-Inhalator ist mit einem Dosisanzeiger ausgestattet, der ungefähr anzeigt, wie viele Dosen der Inhalator noch enthält. Jeder Genuair-Inhalator liefert mindestens 60 Dosen. Wenn im Dosisanzeiger ein rotgestreifter Strich erscheint, bedeutet das, dass die letzte Dosis bald erreicht ist und ein neuer Genuair-Inhalator besorgt werden sollte. Ist der Inhalator bei der letzten Dosis angekommen, springt die türkisfarbene Taste nach der Vorbereitung der Inhalation nicht mehr ganz in ihre obere Position zurück, sondern rastet in einer mittleren Position ein. Die letzte Dosis kann noch inhaliert werden, danach kann der Genuair-Inhalator jedoch nicht mehr verwendet werden, und es muss ein neuer Genuair-Inhalator benutzt werden.

Der Genuair-Inhalator muss nicht gereinigt werden, doch kann, falls notwendig, die Außenseite des Mundstücks mit einem trockenen Tuch oder Papiertuch abgewischt werden. Der Patient sollte darauf hingewiesen werden, NIEMALS Wasser zur Reinigung des Genuair-Inhalators zu verwenden, da dies dem Arzneimittel Schaden zufügen könnte.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Asthma

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

Paradoxe Bronchospasmus

In klinischen Studien traten mit Duaklir Genuair in der empfohlenen Dosis keine paradoxen Bronchospasmen auf. Mit anderen Inhalationstherapien wurden jedoch paradoxe Bronchospasmen beobachtet. Bei Auftreten von Bronchospasmen muss die Behandlung abgebrochen und eine andere Therapie in Erwägung gezogen werden.

Nicht zur akuten Anwendung

Duaklir Genuair ist nicht zur Behandlung von akuten Bronchospasmus-Anfällen indiziert.

Kardiovaskuläre Wirkungen

Patienten mit einem Myokardinfarkt während der vorangegangenen 6 Monate, einer instabilen Angina pectoris, einer erstmals diagnostizierten Arrhythmie während der vorangegangenen 3 Monate, einem QTc (Bazett-Formel) über 470 msec 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) wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen. Daher sollte Duaklir Genuair bei diesen Patientengruppen mit Vorsicht angewendet werden.

β_2 -Adrenozeptoragonisten können bei einigen Patienten einen Anstieg von Pulsfrequenz und Blutdruck, Veränderungen im Elektrokardiogramm (EKG), wie beispielsweise eine T-Wellen-Abflachung, eine ST-Senkung und ein verlängertes QTc-Intervall, verursachen. Bei Auftreten solcher Wirkungen kann es notwendig werden, die Behandlung abzubrechen. Lang wirksame β_2 -Adrenozeptoragonisten sollten mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit einer aktuell bestehenden oder früher aufgetretenen Verlängerung des QTc-Intervalls bzw. bei Patienten unter Therapie mit Arzneimitteln, die das QTc-Intervall beeinflussen (siehe Abschnitt 4.5).

Systemische Wirkungen

Duaklir Genuair sollte bei Patienten mit schweren kardiovaskulären Erkrankungen, Krampfleiden, Thyreotoxikose und bei Patienten mit Phäochromozytom nur mit Vorsicht angewendet werden.

Bei Anwendung hoher Dosen von β_2 -Adrenozeptoragonisten können Wirkungen auf den Stoffwechsel, wie Hyperglykämie und Hypokaliämie, beobachtet werden. In klinischen Phase III-Studien war die Inzidenz deutlicher Anstiege des Blutzuckerspiegels unter Duaklir Genuair gering (0,1 %) und ähnlich wie unter Placebo. Hypokaliämie ist für gewöhnlich vorübergehend und erfordert keine Supplementierung. Bei Patienten mit schwerer COPD kann die Hypokaliämie durch Hypoxie und Begleitbehandlungen verschärft werden (siehe Abschnitt 4.5). Hypokaliämie erhöht die Anfälligkeit für Herzrhythmusstörungen.

Auf Grund seiner anticholinergen Wirkung sollte Duaklir Genuair bei Patienten mit symptomatischer Prostatahyperplasie, Harnretention oder mit Engwinkelglaukom (selbst wenn der direkte Kontakt des Arzneimittels mit den Augen sehr unwahrscheinlich ist) mit Vorsicht angewendet werden.

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

Sonstige Bestandteile

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittel zur Behandlung von COPD

Die gleichzeitige Anwendung von Duaklir Genuair mit anderen Arzneimitteln, die Anticholinergika und/oder lang wirksame β_2 -Adrenozeptor-Agonisten enthalten, wurde nicht untersucht und wird nicht empfohlen.

Obwohl keine formalen *In-vivo*-Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt wurden, wurde Duaklir Genuair gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln gegen COPD einschließlich kurz wirksamen β_2 -adrenergen Bronchodilatoren, Methylxanthinen sowie oralen und inhalierten Steroiden angewendet, ohne dass Arzneimittelwechselwirkungen klinisch nachgewiesen werden konnten.

Stoffwechselinteraktionen

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass nicht zu erwarten ist, dass Aclidinium oder seine Metaboliten 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. In therapeutisch relevanten Konzentrationen führt Formoterol zu keiner Hemmung der CYP450-Enzyme (siehe Abschnitt 5.2).

Behandlung mit Hypokaliämie-verursachenden Arzneimitteln

Die gleichzeitige Behandlung mit Methylxanthin-Derivaten, Steroiden oder nicht-kaliumsparenden Diuretika kann eine mögliche hypokaliämische Wirkung von β_2 -Adrenozeptoragonisten verstärken. Daher sollte die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel nur mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Betablocker

Betablocker können die Wirkung von β_2 -Adrenozeptoragonisten abschwächen oder ihr entgegenwirken. Wird die Anwendung von Betablockern (einschließlich Augentropfen) notwendig, so sollten kardioselektive Betablocker bevorzugt werden, wobei auch bei deren Anwendung Vorsicht geboten ist.

Andere pharmakodynamische Interaktionen

Duaklir Genuair sollte bei Patienten, die mit Arzneimitteln behandelt werden, welche bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängern (wie beispielsweise Monoaminoxidase-Hemmer, trizyklische Antidepressiva, Antihistaminika oder Makrolide), nur mit Vorsicht angewendet werden, da die Wirkung von Formoterol (ein Bestandteil von Duaklir Genuair) auf das kardiovaskuläre System durch diese Arzneimittel verstärkt werden kann. Arzneimittel, die bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängern, sind mit einem erhöhten Risiko für ventrikuläre Rhythmusstörungen verbunden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Duaklir Genuair bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben eine Fetotoxizität für Acridinium nur bei Dosisspiegeln gezeigt, die viel höher als die maximale Humanexposition waren; und unerwünschte Wirkungen von Formoterol in Reproduktionsstudien nur bei sehr hohen systemischen Expositionsspiegeln (siehe Abschnitt 5.3).

Duaklir Genuair darf während der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn der zu erwartende Nutzen die potenziellen Risiken überwiegt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Acridinium (und/oder seine Metaboliten) oder Formoterol in die Muttermilch sezerniert wird. Da Studien an Ratten die Ausscheidung geringer Mengen

Aclidinium (und/oder seiner Metaboliten) sowie Formoterol in die Milch gezeigt haben, darf die Anwendung von Duaklir Genuair durch stillende Frauen nur in Betracht gezogen werden, wenn der erwartete Nutzen für die Frau größer ist als jedmögliches Risiko für den Säugling.

Fertilität

Studien mit Ratten haben eine leichte Reduzierung der Fertilität nur bei Dosisspiegeln gezeigt, die viel höher waren als die maximale Humanexposition für Aclidinium- und Formoterol (siehe Abschnitt 5.3). Es gilt als unwahrscheinlich, dass Duaklir Genuair bei Anwendung in der empfohlenen Dosierung die Fertilität bei Menschen beeinflusst.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Duaklir Genuair hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Das Auftreten von Verschwommensehen oder Schwindel kann die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

Überdosierung

Es liegen nur begrenzte Daten zur Behandlung einer Überdosierung mit Duaklir Genuair vor. Hohe Dosierungen Duaklir Genuair können zu übersteigerten anticholinergen und/oder β_2 -adrenergen Anzeichen und Symptomen führen; zu den häufigsten dieser Anzeichen und Symptome gehören verschwommenes Sehen, Mundtrockenheit, Übelkeit, Muskelkrämpfe, Tremor, Kopfschmerzen, Palpitationen und Bluthochdruck.

Im Falle einer Überdosierung ist Duaklir Genuair abzusetzen. Eine unterstützende und symptomatische Behandlung ist indiziert.

Anforderungen aus der Gebrauchsinformation

Die folgenden Anforderungen ergeben sich aus der Gebrauchsinformation [3, 4]:

Duaklir Genuair darf nicht angewendet werden,

wenn Sie allergisch gegen Aclidinium, Formoterolfumarat-Dihydrat oder den sonstigen Bestandteil dieses Arzneimittels, Lactose, sind (siehe Abschnitt 2 unter „Duaklir Genuair enthält Lactose“.)

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Duaklir Genuair anwenden, wenn folgende Erkrankungen/Beschwerden bei Ihnen vorliegen:

Wenn Sie an Asthma leiden. Dieses Arzneimittel sollte nicht zur Behandlung von Asthma angewendet werden.

Wenn Sie Herzprobleme haben.

Wenn Sie unter Epilepsie leiden.

Wenn Sie Schilddrüsenprobleme haben (Schilddrüsenüberfunktion [Thyreotoxikose]).

Wenn Sie einen Tumor in einer Ihrer Nebennieren haben (Phäochromozytom).

Wenn Sie Schwierigkeiten beim Harnlassen oder Probleme aufgrund einer vergrößerten Prostata haben.

Wenn Sie unter der Augenerkrankung Engwinkelglaukom leiden, die einen hohen Augeninnendruck verursacht.

Brechen Sie die Anwendung von Duaklir Genuair ab und suchen Sie sofort ärztliche Hilfe auf, wenn folgende Probleme auftreten:

Bei plötzlichen Atem- oder Schluckbeschwerden, bei Schwellung der Zunge, des Rachens, der Lippen oder des Gesichts, bei Hautausschlägen und/oder Juckreiz. Hierbei kann es sich um Anzeichen einer allergischen Reaktion handeln.

Wenn Sie sofort nach der Anwendung des Arzneimittels ein plötzliches Engegefühl in der Brust, Husten, Keuchen oder Atemnot bekommen. Dies könnten Hinweise auf eine Erkrankung mit dem Namen „paradoxe Bronchospasmus“ sein, eine übermäßige und andauernde Kontraktion der Atemwegsmuskulatur direkt nach der Behandlung mit einem Bronchodilatator.

Duaklir Genuair wird als Dauertherapie bei COPD eingesetzt. Sie sollten dieses Arzneimittel nicht zur Behandlung eines plötzlichen Anfalls von Kurzatmigkeit oder Keuchen verwenden.

Falls Ihre üblichen COPD-Symptome (Kurzatmigkeit, Keuchen, Husten) sich während der Anwendung von Duaklir Genuair nicht bessern oder sogar verschlimmern, sollten Sie es trotzdem weiterhin anwenden, sich jedoch so bald wie möglich in ärztliche Behandlung begeben, weil Sie möglicherweise ein weiteres Arzneimittel benötigen.

Falls Sie Farbringe rund um Lichter oder Farberscheinungen sehen, Ihre Augen schmerzen oder Probleme bereiten oder Sie zeitweilig verschwommen sehen, suchen Sie möglichst schnell Ihren Arzt auf.

Im Zusammenhang mit Arzneimitteln wie Duaklir Genuair wurde Mundtrockenheit beobachtet. Langfristig kann Mundtrockenheit zu Karies führen. Es ist deshalb wichtig, dass Sie auf sorgfältige Zahnhygiene achten.

Kinder und Jugendliche

Duaklir Genuair ist nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren bestimmt.

Anwendung von Duaklir Genuair zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden. Bei Anwendung von Duaklir Genuair zusammen mit anderen Arzneimitteln kann die Wirkung von Duaklir Genuair oder die Wirkung der anderen Arzneimittel verändert sein.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker insbesondere, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel anwenden:

- alle Duaklir Genuair ähnlichen Arzneimittel zur Behandlung von Atembeschwerden;
- Arzneimittel, die den Kaliumspiegel in Ihrem Blut senken. Dazu gehören:
 - über den Mund (oral) eingenommene Kortikosteroide (z. B. Prednisolon);
 - harntreibende Arzneimittel (Diuretika, z. B. Furosemid oder Hydrochlorothiazid);
 - bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von Atemproblemen (z. B. Theophyllin).
- Arzneimittel aus der Gruppe der Betablocker, die zur Behandlung von Bluthochdruck oder anderen Herzproblemen (z. B. Atenolol oder Propranolol) oder auch zur Behandlung der Augenerkrankung Glaukom (z. B. Timolol) eingesetzt werden können;
- Arzneimittel, die eine bestimmte Veränderung der elektrischen Aktivität Ihres Herzens mit der Bezeichnung „verlängertes QT-Intervall“ (beobachtet im Elektrokardiogramm) verursachen können; dazu gehören zum Beispiel Arzneimittel zur Behandlung von:
 - Depressionen (wie z. B. Monoaminoxidase-Hemmer oder trizyklische Antidepressiva);
 - bakteriellen Infektionen (wie z. B. Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin)
 - allergischen Reaktionen (Antihistaminika).

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal um Rat. Sie sollten Duaklir Genuair nicht anwenden, wenn Sie schwanger sind oder Ihr Kind stillen, außer auf Anweisung Ihres Arztes.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist unwahrscheinlich, dass Duaklir Genuair Ihre Verkehrstüchtigkeit und Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt. Bei einigen Patienten kann dieses Arzneimittel zu verschwommenem Sehen oder Schwindel führen. Sollte eine dieser Nebenwirkungen bei Ihnen auftreten, führen Sie kein Fahrzeug und bedienen Sie keine Maschinen, bis der Schwindel vorüber ist und sich Ihre Sehfähigkeit wieder normalisiert hat.

Duaklir Genuair enthält Lactose

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Bitte wenden Sie Duaklir Genuair daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt an, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

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

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Im Anhang II B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH der Produktinformation des zu bewertenden Arzneimittels ist beschrieben, dass Duaklir® Genuair®/ Brimica® Genuair® der Verschreibungspflicht unterliegt [3, 4].

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 Duaklir[®] Genuair[®]/ Brimica[®] Genuair[®] enthält keinen Anhang IV, da keine Anforderungen existieren, die in den Anhang IV aufzunehmen wären.

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

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 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.

Der EU-Risk-Management-Plan enthält folgende, im EPAR [5, 6] veröffentlichte und in der folgenden Tabelle 3-35 dargestellten Maßnahmen:

Tabelle 3-35: Aktivitäten zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
Wichtige potenzielle Risiken:		
Kardiovaskuläre Erkrankungen (Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen)	Label in der Fach- und Gebrauchsinformation Text in der Fachinformation in den Abschnitten: - 4.4 Besondere Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung - 4.8 Nebenwirkungen	Keine
QTc-Verlängerung	Label in der Fach- und Gebrauchsinformation Text in der Fachinformation in den Abschnitten: - 4.4 Besondere Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung - 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen - 4.8 Nebenwirkungen	Keine
Zerebrovaskuläre Erkrankungen (Schlaganfall)	Gegenwärtig nicht vorhanden	Keine
Mortalität	Gegenwärtig nicht vorhanden	Keine
Klasseneffekt: Anticholinergische und β_2 -agonistische Nebenwirkungen	Label in der Fach- und Gebrauchsinformation Text in der Fachinformation in den Abschnitten: - 4.4 Besondere Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung - 4.5 Wechselwirkungen mit anderen	Keine

	<p>Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen</p> <ul style="list-style-type: none"> - 4.8 Nebenwirkungen - 4.9 Überdosierung 	
Paradoxe Bronchospasmus	<p>Label in der Fach- und Gebrauchsinformation</p> <p>Text in der Fachinformation in den Abschnitten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung - 4.8 Nebenwirkungen 	Keine
Hypersensibilität (anaphylaktischer Schock, Angioödem und Urtikaria)	<p>Label in der Fach- und Gebrauchsinformation</p> <p>Text in der Fachinformation in den Abschnitten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 4.3 Gegenanzeigen - 4.8 Nebenwirkungen 	Keine
Potential für Off-Label Anwendung bei Patienten mit Asthma-ähnlichen Ereignissen sowie Tod	<p>Label in der Fach- und Gebrauchsinformation</p> <p>Text in der Fachinformation in den Abschnitten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 4.1 Anwendungsgebiete - 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung 	Keine
Medikationsfehler/Fehlerhafte Anwendung des Inhalationssystems	<p>Label in der Fach- und Gebrauchsinformation</p> <p>Text in der Fachinformation in den Abschnitten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 4.2 Dosierung und Art der Anwendung 	Keine
Fehlende Information		
Sicherheit bei Patientenpopulationen mit folgenden Komorbiditäten, welche nicht in den klinischen Studienprogrammen teilgenommen haben: neu diagnostizierte instabile Arrhythmien, kürzlicher Herzinfarkt, instabile Angina pectoris, Herzinsuffizienz (NYHA III oder IV), mit kürzlich erfolgter Hospitalisierung, Verlängerung des QTc Intervalls (QTc < 470 msec); symptomatische BPH (Benigne Prostatahyperplasie), Harnverhalt, Engwinkelglaukom, Thyreotoxikose, Phäochromozytom	<p>Label in der Fach- und Gebrauchsinformation</p> <p>Text in der Fachinformation in den Abschnitten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung 	Keine
Sicherheit bei Patienten mit schwerer Nieren- oder Leberinsuffizienz	<p>Label in der Fach- und Gebrauchsinformation</p> <p>Text in der Fachinformation in den Abschnitten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 5.2 der Fachinformation, Pharmakokinetische 	Keine

	Eigenschaften, Besondere Patientengruppen	
Interaktion mit anderen Arzneimitteln	Label in der Fach- und Gebrauchsinformation Text in der Fachinformation in den Abschnitten: - 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen	Keine
Langfristige Sicherheit bei sehr schwerer COPD	Die Warnhinweise für Patienten mit COPD gelten auch für Patienten mit sehr schwerer COPD.	Keine
Nicht kaukasische Patienten	Die Warnhinweise für kaukasische Patientenpopulationen gelten auch für nicht kaukasische Patientenpopulationen	Keine
Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit	Label in der Fach- und Gebrauchsinformation Text in der Fachinformation in den Abschnitten: - 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit	Keine

Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) hat die eingereichten Daten beurteilt und ist zu der Bewertung gekommen, dass die geplanten Risikominimierungsmaßnahmen ausreichend sind, um die potenziellen Risiken in der Indikation zu minimieren.

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 des pU existieren keine weiteren Anforderungen, die sich hinsichtlich der qualitätsgesicherten Anwendung von Duaklir[®] Genuair[®]/Brimica[®] Genuair[®] 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, 2], die Gebrauchsinformation [3, 4] und der EPAR zu Duaklir[®] Genuair[®]/Brimica[®] Genuair[®] [5, 6] 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. Duaklir® Genuair®. 2015.
2. Berlin-Chemie M. Brimica® Genuair®. 2015.
3. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Produktinformation (Anhang I-III) Brimica Genuair 2014 [updated 25.09.2014/29.12.2014]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003969/WC500178254.pdf.
4. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Produktinformation (Anhang I-III) Duaklir Genuair 2014 [updated 25.09.2014/29.12.2014]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003745/WC500178413.pdf.
5. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report Duaklir Genuair 2014 [updated 25.09.2014/29.12.2014]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003745/WC500178415.pdf.
6. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report Brimica Genuair 2014 [updated 25.09.2014/29.12.2014]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003969/WC500178256.pdf.