

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

*Aclidiniumbromid (Eklira<sup>®</sup> Genuair<sup>®</sup> 322 Mikrogramm  
Pulver zur Inhalation /  
Bretaris<sup>®</sup> Genuair<sup>®</sup> 322 Mikrogramm Pulver zur  
Inhalation)*

Almirall Hermal GmbH

**Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>5</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	22
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	22
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	23
2.2.3 Zulassungsstatus international.....	23
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	25
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	25

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Subgruppen und Vorkommen der Muskarinrezeptoren.....	7
Tabelle 2-4: Zugelassene Arzneimittel in der Langzeittherapie der COPD mit jeweiligem Anwendungsgebiet .....	11
Tabelle 2-5: Durch die Wirkungsweise bedingte Unterschiede bzgl. der Dosierung, Vorsichtsmaßnahmen und Nebenwirkungen .....	18
Tabelle 2-6: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	22
Tabelle 2-7: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	23
Tabelle 2-8: Zulassungsstatus international .....	24

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 2-1: Wirkmechanismus von Aclidiniumbromid.....	8
Abbildung 2-2: Strukturformeln von LAMAs (Aclidiniumbromid, Tiotropiumbromid) .....	15
Abbildung 2-3: Strukturformeln von inhalativen LABAs (Formoterol, Salmeterol, Indacaterol).....	16
Abbildung 2-4: Inhalatoren der zur Dauertherapie der COPD empfohlenen Bronchodilatoren .....	19

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
cGMP	Cyclisches Guanosinmonophosphat
DPI	Dry powder inhaler (Pulverdosieraerosole)
ICS	Inhalative Corticosteroide
LABA	Long-acting beta2 agonists (langwirksame Beta-2-Sympathomimetika)
LAMA	Long-acting muscarinic antagonists (langwirksame Anticholinergika)
MDI	Metered-dose inhaler (Treibgasdosieraerosole)
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
SABA	Short-acting beta2 agonists (kurzwirksame Beta-2-Sympathomimetika)
SAMA	Short-acting muscarinic antagonists (kurzwirksame Anticholinergika)
SMI	Soft mist inhaler (Nebelaerosole)
PZN	Pharmazentralnummer

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden. Darüber hinaus wird der internationale Zulassungsstatus für das zu bewertende Arzneimittel dargestellt.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

## 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Acidiniumbromid
<b>Markenname:</b>	Eklira <sup>®</sup> Genuair <sup>®</sup> 322 Mikrogramm Pulver zur Inhalation / Bretaris <sup>®</sup> Genuair <sup>®</sup> 322 Mikrogramm Pulver zur Inhalation
<b>ATC-Code:</b>	R03BB05

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Acidiniumbromid wird in Deutschland unter dem Markennamen „Eklira<sup>®</sup> Genuair<sup>®</sup> 322 µg Pulver zur Inhalation“ [1] durch den pharmazeutischen Hersteller Almirall Hermal GmbH vertrieben.<sup>1</sup>

Zusätzlich wird Acidiniumbromid unter dem Markennamen „Bretaris<sup>®</sup> Genuair<sup>®</sup> 322 µg Pulver zur Inhalation“ [2] vom Mitvertreiber Berlin-Chemie AG erhältlich sein. Im März 2012 hat Almirall, S.A. einen Lizenzvertrag mit Menarini, der Muttergesellschaft von Berlin-Chemie AG, über die Mitvertriebsrechte von Acidiniumbromid in zahlreichen europäischen Ländern, darunter auch Deutschland, abgeschlossen.

Die Fachinformationen von „Eklira<sup>®</sup> Genuair<sup>®</sup> 322 µg Pulver zur Inhalation“ [1] und „Bretaris<sup>®</sup> Genuair<sup>®</sup> 322 µg Pulver zur Inhalation“ [2] enthalten bis auf den Produktnamen identische Informationen zum Arzneimittel. Deswegen wird aus Gründen der Übersichtlichkeit im Folgenden nur die Fachinformation von „Eklira<sup>®</sup> Genuair<sup>®</sup> 322 µg Pulver zur Inhalation“ zitiert [1].

Die PZN und Zulassungsnummern sind in der folgenden Tabelle sowohl für „Eklira<sup>®</sup> Genuair<sup>®</sup> 322 µg Pulver zur Inhalation“ als auch für „Bretaris<sup>®</sup> Genuair<sup>®</sup> 322 µg Pulver zur Inhalation“ aufgelistet.

<sup>1</sup> Jede über das Mundstück abgegebene Dosis enthält 322 µg Acidinium (als 375 µg Acidiniumbromid). Dies entspricht einer abgemessenen Dosis von 343 µg Acidinium (als 400 µg Acidiniumbromid).

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
Eklira® Genuair® 322 µg Pulver zur Inhalation			
–	EU/1/12/778/001	322 µg	Schachtel mit einem Inhalator mit 30 Einzeldosen
2260389	EU/1/12/778/002	322 µg	Schachtel mit einem Inhalator mit 60 Einzeldosen
2290568	EU/1/12/778/003	322 µg	Schachtel mit 3 Inhalatoren mit jeweils 60 Einzeldosen
Bretaris® Genuair® 322 µg Pulver zur Inhalation			
–	EU/1/12/781/001	322 µg	Schachtel mit einem Inhalator mit 30 Einzeldosen
9924102	EU/1/12/781/002	322 µg	Schachtel mit einem Inhalator mit 60 Einzeldosen
9924119	EU/1/12/781/003	322 µg	Schachtel mit 3 Inhalatoren mit jeweils 60 Einzeldosen

Die Packungen mit 30 Einzeldosen sind nicht für den Vertrieb in Deutschland vorgesehen.

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

*Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Aclidiniumbromid zählt zur Gruppe der langwirksamen Anticholinergika (Long-acting muscarinic antagonists = LAMAs). Das Parasympatholytikum erzielt seine pharmakologische Wirkung durch die kompetitive und reversible Inhibierung der Muskarinrezeptoren, wodurch es die Bindung von Acetylcholin an die Rezeptoren behindert (vgl. Abbildung 2-1). Muskarinrezeptoren sind G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, deren Aktivierung eine Signalkaskade auslöst. Insgesamt sind fünf verschiedene Subgruppen von Muskarinrezeptoren (M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub>) bekannt, die in einer Vielzahl von Geweben und Organen vorkommen (vgl. Tabelle 2-3) [3] (S. 84/ 85). Acetylcholinrezeptoren werden auf natürlichem Weg von Acetylcholin erregt. Dies führt im Bereich der Atemwege zur Kontraktion der Atemwegsmuskulatur und zur Schleimsekretion. Die Folge sind die typischen Symptome der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) - Husten, Atemnot und Auswurf [4].

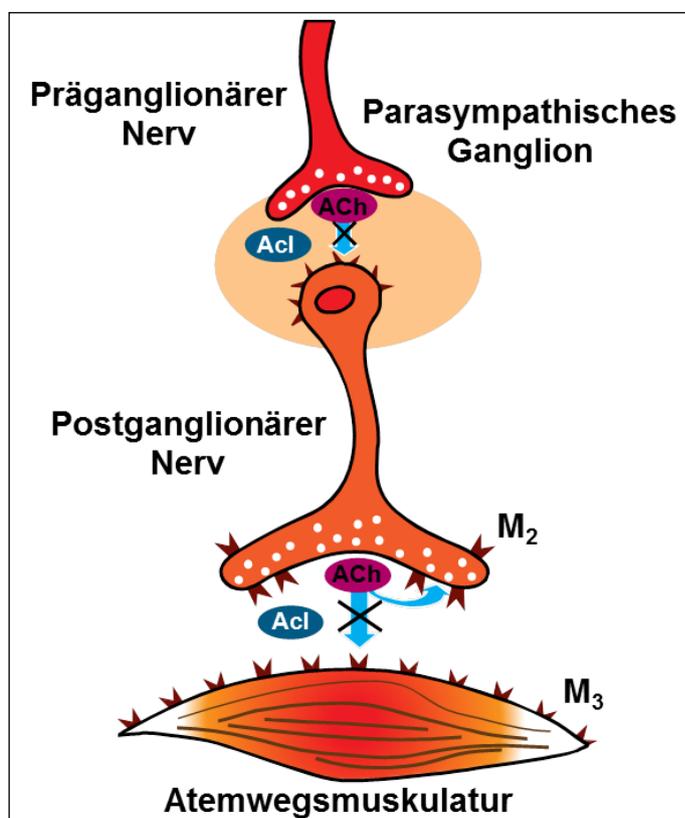
Tabelle 2-3: Subgruppen und Vorkommen der Muskarinrezeptoren

Muskarinrezeptor	Primäres Vorkommen in Geweben und Organen
M <sub>1</sub>	Neuronen
M <sub>2</sub>	Herz
M <sub>3</sub>	Glatte Muskulatur, Drüsen
M <sub>4,5</sub>	Zuordnung noch nicht vollständig

Quelle: Pharmakologie und Toxikologie [3], S. 84

Für Acclidiniumbromid wurden Affinitäten zu allen fünf Muskarinrezeptoren festgestellt. In der glatten Atemwegsmuskulatur dominieren Rezeptoren der Subgruppen  $M_2$  und  $M_3$ , wobei funktionelle Studien darauf hindeuten, dass die  $M_3$ -Rezeptoren u. a. die Muskelkontraktion vermitteln. Die Hemmung der Kontraktion der glatten Bronchialmuskulatur führt zur Verminderung der Bronchokonstriktion und damit dazu, dass die Lunge besser belüftet wird. Zusätzlich führt die Inhibierung des  $M_3$ -Rezeptors zu einer verminderten sekretorischen Aktivität von Drüsen und somit zu einer geringeren Schleimproduktion [3] (S. 84/ 85). Die im Vergleich zu den  $M_3$ -Rezeptoren um ein Viertel bis ein Sechstel kürzere Bindungsdauer an dem sekundär inhibierten  $M_2$ -Rezeptor legt eine Selektivität für den  $M_3$ -Rezeptor nahe [5]. Dies könnte einen Hinweis auf geringeres kardiovaskuläres Nebenwirkungsprofil darstellen.

Abbildung 2-1: Wirkmechanismus von Acclidiniumbromid



Acl = Acclidinium, Ach = Acetylcholin

Quelle: Eigene Darstellung

Aufgrund der lokalen Anwendung (orale Inhalation) wird eine hohe Depositionsrate von 30 % erreicht [6]. Als quartäre Ammoniumverbindung überwindet Acclidiniumbromid nicht die Blut-Hirn-Schranke und besitzt eine schlechte orale Bioverfügbarkeit [3] (S. 84, 91). Durch die resultierende geringe gastrointestinale Absorption treten kaum systemische anticholinerge Nebenwirkungen auf. Dieser Effekt wird durch die schnelle Hydrolyse im Blutplasma (Abbau des Wirkstoffes) verstärkt [5].

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Mit der inhalativen Applikation von Aclidiniumbromid wird der Atemvorgang für den Transport der Wirksubstanz in die Atemwege genutzt. Der pulverförmige Wirkstoff wird als Mikropartikel eingeatmet. Die galenische Formulierung und die Verwendung des Genuair<sup>®</sup>-Inhalators verhindern eine Agglutination und gewährleisten eine exakt reproduzierbare Dosierung sowie eine gleichbleibende Partikelgröße. So gelangen feinste Partikel direkt an den Wirkort, die Bronchien. Zusätzlich trägt die rasche Resorption von Aclidiniumbromid zu einem schnellen Wirkeintritt bei [1, 5].

Besondere Vorsichtsmaßnahmen oder Dosisanpassung bei speziellen Patientengruppen (ältere Patienten, Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen) sind nicht notwendig [1].

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Aclidiniumbromid bei Patienten im Alter zwischen 40 und 59 Jahren unterschieden sich nicht von denen im Alter von  $\geq 70$  Jahren [1, 7]. Ebenso wurden keine bedeutsamen pharmakokinetischen Unterschiede zwischen der Anwendung bei Patienten mit normaler Nierenfunktion und Patienten mit Nierenfunktionsstörung festgestellt [1]. Aufgrund der Tatsache, dass Aclidiniumbromid hauptsächlich durch chemische und enzymatische Aufspaltung im Plasma metabolisiert wird, gilt es als sehr unwahrscheinlich, dass durch eine eingeschränkte Leberfunktion seine Wirkung im Körper beeinflusst wird. Dementsprechend ist auch bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen keine Dosisanpassung erforderlich [1]. Des Weiteren müssen bei der Therapie mit Aclidiniumbromid keine Wechselwirkungen beachtet werden [1].

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

### Übersicht der Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Die nationalen [8] und internationalen [9] Leitlinien empfehlen zur Langzeitbehandlung der COPD die Basistherapie mit Bronchodilatoren. Bei Bedarf wie z. B. bei Exazerbationen kann eine ergänzende Medikation sinnvoll sein.

Die Bronchodilatoren erreichen ihre symptomlindernde Wirkung durch die Reduktion des Bronchialmuskeltonus, des damit verbundenen Atemwegswiderstandes und der Lungenüberblähung. Es existieren orale und inhalative Applikationsformen. Aufgrund des geringeren Nebenwirkungsprofils bei gleichem bronchodilatatorischem Effekt sind die inhalativen den oralen Präparaten vorzuziehen [8].

Bei der Bronchodilatation unterscheidet man nach den unterschiedlichen Wirkmechanismen grundsätzlich vier verschiedene Wirkstoffgruppen: Anticholinergika, Beta-2-Sympathomimetika, Phosphodiesterase-IV-Inhibitoren (PDE 4) und Methylxanthine. Bei den ersten beiden Gruppen kann darüber hinaus nach lang- und kurzwirksamen Präparaten unterschieden werden. Des Weiteren sind Inhalative Corticosteroide (ICS) und Kombinationspräparate zugelassen.

Die im deutschen COPD-Markt zugelassenen Arzneimittel und ihr Anwendungsgebiet sind in Tabelle 2-4 dargestellt. Der Wirkmechanismus der einzelnen Wirkstoffgruppen wird anschließend beschrieben.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Zugelassene Arzneimittel in der Langzeittherapie der COPD mit jeweiligem Anwendungsgebiet

Wirkstoffgruppe	Wirkstoff	Anwendungsgebiet <sup>2</sup> in der COPD
<b>Anticholinergika</b>		
SAMAs	Ipratropiumbromid	primärer Einsatz als Bedarfsmedikation
LAMAs	Tiotropiumbromid	Empfehlung Stufe II-IV
	<i>Acclidiniumbromid</i> <sup>3</sup>	
<b>Beta-2-Sympathomimetika</b>		
SABAs	Fenoterol	primärer Einsatz als Bedarfsmedikation
	Salbutamol	
	Terbutalin	
LABAs	Bambuterol	nur für Patienten, die nicht auf die oral inhalativen Bronchodilatoren ansprechen
	Formoterol	Empfehlung für Stufe II-IV
	Salmeterol	
	Indacaterol	
<b>Phosphodiesterase-IV-Inhibitoren (PDE 4)</b>		
PDE 4	Roflumilast	begleitend zu einer bronchodilatatorischen Therapie bei Stufe III-IV
<b>Methylxanthine</b>		
Theophyllin	Theophyllin	dritte Wahl (nach Ausschöpfen der Therapiealternativen)
	Aminophyllin	
<b>Inhalative Corticosteroide (ICS)</b>		
	Beclometason	nur zur Therapie von Exazerbationen
	Budesonid	
	Fluticason	
<b>Kombinationspräparate</b>		
ICS + LABA	Budesonid und Formoterol	Wirksamkeit im Gegensatz zu Einzelsubstanzen nicht ausreichend validiert
	Fluticasonpropionat und Salmeterol	
SAMA + SABA	Fenoterol/ Salbutamol und Ipratropiumbromid	primärer Einsatz als Bedarfsmedikation
Stufen der COPD: I=leicht, II=mittelgradig, III=schwer, IV=sehr schwer SAMA=schnellwirksame Anticholinergika, LAMA=langwirksame Anticholinergika, SABA=schnellwirksame Beta-2-Sympathomimetika, LABA= langwirksame Beta-2-Sympathomimetika, ICS = Inhalative Corticosteroide		

Quelle: In Anlehnung an die Nationale VersorgungsLeitlinie [8], S. 41

<sup>2</sup> Die für die Beschreibung des Anwendungsgebietes angesprochenen Stufen der COPD werden in Modul 3 ausführlich erläutert.

<sup>3</sup> Die Empfehlung durch die Nationale VersorgungsLeitlinie wird nach der Zulassung von Acclidiniumbromid erwartet.

## Wirkmechanismen der in Deutschland zugelassenen Arzneimittel

**Anticholinergika** stellen die Therapie erster Wahl dar [10]. Ihre Wirkungsweise wurde im Zusammenhang mit der Wirkungsweise von Aclidiniumbromid bereits ausführlich erläutert.

Die Hemmung der Bronchokonstriktion erfolgt bei den Vertretern der Wirkstoffgruppen der lang- und kurzwirksamen Anticholinergika (LAMAs und SAMAs) auf eine sehr ähnliche Weise. Der maßgebliche Unterschied zwischen beiden besteht bezüglich der Wirkdauer und der daraus resultierenden unterschiedlichen Applikationsfrequenz. Aus der unterschiedlichen Wirkdauer resultieren auch die Zulassung und Empfehlung zur Dauer- oder Bedarfstherapie. Während die LAMAs aufgrund ihrer langanhaltenden Wirkung lediglich ein- bzw. zweimal täglich eingenommen werden müssen, werden die SAMAs bei Bedarf in einem Abstand von sechs bis acht Stunden, also drei- bis viermal täglich inhaliert [8]. Die Behandlung von Patienten mit einer mittleren bis schweren Nierenfunktionsstörung mit dem bis zur Einführung von Aclidiniumbromid einzigen LAMA Tiotropiumbromid sollte nur nach einer Nutzen-Risiko-Abwägung und bei einer kontinuierlichen Überwachung der Nierenfunktion erfolgen [11, 12].

**Beta-2-Sympathomimetika** erzielen ihre Wirkung durch Interaktion mit den  $\beta_2$ -Rezeptoren. Durch die Bindung an den Rezeptor kommt es zu einer Aktivierung der Adenylcyclase und der Produktion von cyclischem Adenosinmonophosphat (cAMP). Dieser sogenannte „second messenger“ stößt eine Signalkaskade an, die zu einer Senkung des  $\text{Ca}^{2+}$ -Spiegels führt und somit eine Relaxation der glatten Muskulatur hervorruft. Auch hier findet eine Unterscheidung zwischen lang- und kurzwirksamen Beta-2-Sympathomimetika (Long-acting beta2-agonists = LABA, Short-acting beta2-agonists = SABA) statt. SABAs werden aufgrund ihres schnellen Wirkeintritts und einer Wirkdauer von vier bis sechs Stunden primär bei akuter Atemnot als Bedarfs- oder Notfallmedikation eingesetzt. LABAs besitzen hingegen eine Wirkdauer von mindestens zwölf Stunden und werden zur Dauertherapie verwendet [8]. Die Behandlung mit LABAs bei Patienten mit begleitenden Herzerkrankungen muss unter besonderer Vorsicht erfolgen. Aufgrund der möglichen Verstärkung sympathomimetischer Effekte sollten LABAs außerdem nicht gleichzeitig mit CYP3A4-Inhibitoren (z. B. einige Antidepressiva) eingenommen werden [13-16]. Diese Kontraindikationen verringern die therapeutische Breite der LABAs.

Die Hauptwirkung der **Methylxanthine** (Theophylline) stellt die Bronchospasmyse dar. Vermutlich werden bronchiale, kontraktionsvermittelnde Adenosin-A1-Rezeptoren blockiert und Phosphodiesterasen gehemmt, sodass der intrazelluläre Spiegel von cAMP steigt [17] (S. 193). Das in Tablettenform verabreichte Arzneimittel besitzt eine schwächere Wirkung als andere Bronchodilatoren, zahlreiche Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten und eine geringe therapeutische Breite [17] (S. 193). Insbesondere bei mangelhafter Wirksamkeit oder dem Auftreten unerwünschter Wirkungen ist die Kontrolle des Theophyllin-Serumspiegels notwendig [18-20]. Aufgrund der dargestellten geringeren Effizienz sollten Theophylline erst nach Therapieversuchen mit den anderen Bronchodilatoren zum Einsatz kommen [8].

**Phosphodiesterase-IV-Inhibitoren (PDE 4)** sind Substanzen, die das Enzym Phosphodiesterase IV hemmen. Die Phosphodiesterase IV baut cAMP und das cyclische Guanosinmonophosphat (cGMP) ab. PDE-4-Hemmer erhöhen so die Konzentration von intrazellulärem cGMP. Dieses führt zu einer Relaxation der glatten Atemwegsmuskulatur [3, 17] (S. 66/ 67). Roflumilast wurde in der Vergangenheit als Medikament für eine zusätzlich zur bronchodilatatorischen Therapie erfolgende Behandlung von Patienten mit schwerer COPD und chronischer Bronchitis sowie häufigen Exazerbationen indiziert [21]. Die Behandlung von Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion muss unter besonderer Vorsicht erfolgen. Zahlreiche weitere Erkrankungen (z. B. schwere immunologische Erkrankungen, schwere akute Infektionskrankheiten, Krebserkrankungen usw.) schließen die Therapie mit Roflumilast vollständig aus [21].

**Inhalative Corticosteroide (ICS)** wirken entzündungshemmend, besitzen jedoch keine bronchodilatatorische Wirkung. Sie agieren mittels spezifischer zytoplasmatischer Rezeptoren und kontrollieren die Transkription verschiedener Gene. Durch die Stimulation der Synthese von Lipocortin wird die Produktion zahlreicher proinflammatorischer (entzündungsfördernder) Zytokine gehemmt [17] (S. 663). ICS werden nur als Add-on-Therapie bei der Behandlung von Patienten mit schwerer oder sehr schwerer COPD und mehr als zwei Exazerbationen pro Jahr empfohlen [8]. Die Verwendung fixer (LABA+ICS) statt freier Kombinationen kann zur Compliance beitragen [8].

Fixe und freie **Kombinationen** aus Bronchodilatoren ergänzen durch ihren additiven bronchodilatatorischen Effekt das Therapiespektrum der COPD. Bisher existiert lediglich eine Fixkombination aus den kurzwirksamen Bronchodilatoren SABA und SAMA (vgl. Tabelle 2-4) [8]. Die freie Kombination von lang- und kurzwirksamen (LABA/SABA und LAMA/SAMA), sowie die Kombination von langwirksamen (LAMA/LABA) ist zulässig und gebräuchlich [8, 9].

### **Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels mit den bereits zugelassenen Arzneimitteln**

Für die Dauermedikation werden in Abhängigkeit von dem individuellen Ansprechen der Patienten LAMAs oder LABAs eingesetzt [8], wobei LAMAs die erste Wahl darstellen [9, 10].

Der Wirkmechanismus und das Anwendungsgebiet von Aclidiniumbromid unterscheiden sich grundsätzlich von denen der kurzwirksamen Beta-2-Sympathomimetika und Anticholinergika, der Methylxanthine und der ICS. Die genannten Arzneimittel werden im Gegensatz zu Aclidiniumbromid ausschließlich für die Bedarfs-, Dritte-Wahl- bzw. Add-on-Therapie verwendet.

Aclidiniumbromid gehört gemäß dem ATC-Code zur Wirkstoffgruppe der LAMAs. Bei der letzten Zusammenkunft der WHO-Arbeitsgruppe „WHO International Working Group for Drug Statistics Methodology“ im Dezember 2011 wurde für Aclidiniumbromid R03BB05 als ATC-Code festgelegt. Sollte kein Einwand vorgebracht werden, erfolgt die endgültige

---

**Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete**

Aufnahme in den ATC/DDD-Index 2013 [22]. Damit wird Acridiniumbromid der ATC-4-Gruppe der Anticholinergika (ATC-4-Gruppe R03BB) zugeordnet [23].

Die Abgrenzung von Acridiniumbromid zur Wirkstoffgruppe der Beta-2-Sympathomimetika wird im Folgenden anhand der Kriterien der therapeutischen Vergleichbarkeit nach Kapitel 4 der Verfahrensordnung des G-BA (3. Abschnitt, 2. Titel) dargestellt [24]. Die pharmakologisch-therapeutische Vergleichbarkeit ist nur dann gegeben, wenn folgende Anforderungen erfüllt werden:

1. Gemeinsamer ATC-4-Code (Kapitel 4 § 16 Verfahrensordnung)
2. Vergleichbarer Wirkmechanismus (Kapitel 4 § 17 Verfahrensordnung)
3. Chemische Verwandtschaft (Kapitel 4 § 18 Verfahrensordnung)
4. Gemeinsames Anwendungsgebiet (Kapitel 4 § 19 Verfahrensordnung)

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

1. Die in Tabelle 2-4 aufgeführten LABAs Salmeterol, Formoterol und Indacaterol sind der ATC-4-Gruppe „selektive Beta-2-Adrenorezeptor-Agonisten“ (R03AC) zugeordnet [25]. Damit unterscheidet sich Acridiniumbromid mit dem vorläufigen ATC-Code R03BB05 auf ATC-4-Ebene von der Gruppe der LABAs.
2. Die im vorangegangenen Abschnitt beschriebenen Wirkmechanismen der LABAs und der LAMAs unterscheiden sich grundlegend voneinander. Während LABAs als Sympathomimetika den Sympathikus stimulieren, dämpfen LAMAs als Parasympatholytika den Parasympathikus.
3. Zur Untersuchung der chemischen Verwandtschaft der Vertreter der Wirkstoffgruppen der LABAs und der LAMAs werden die chemischen Strukturen von Formoterol, Salmeterol und Indacaterol der von Tiotropiumbromid und Acridiniumbromid gegenübergestellt (Abbildung 2-2 und Abbildung 2-3).

Abbildung 2-2: Strukturformeln von LAMAs (Acridiniumbromid, Tiotropiumbromid)

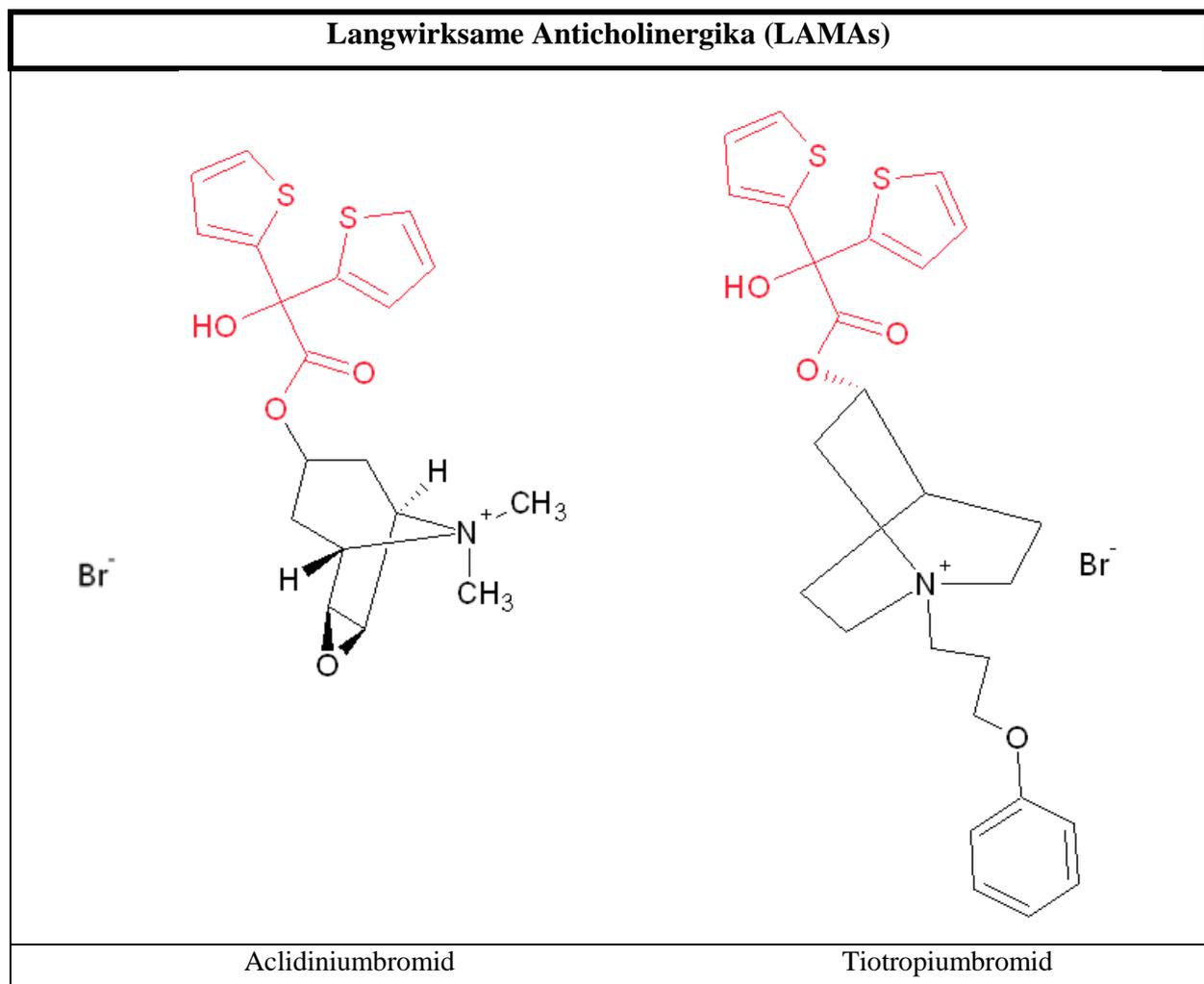
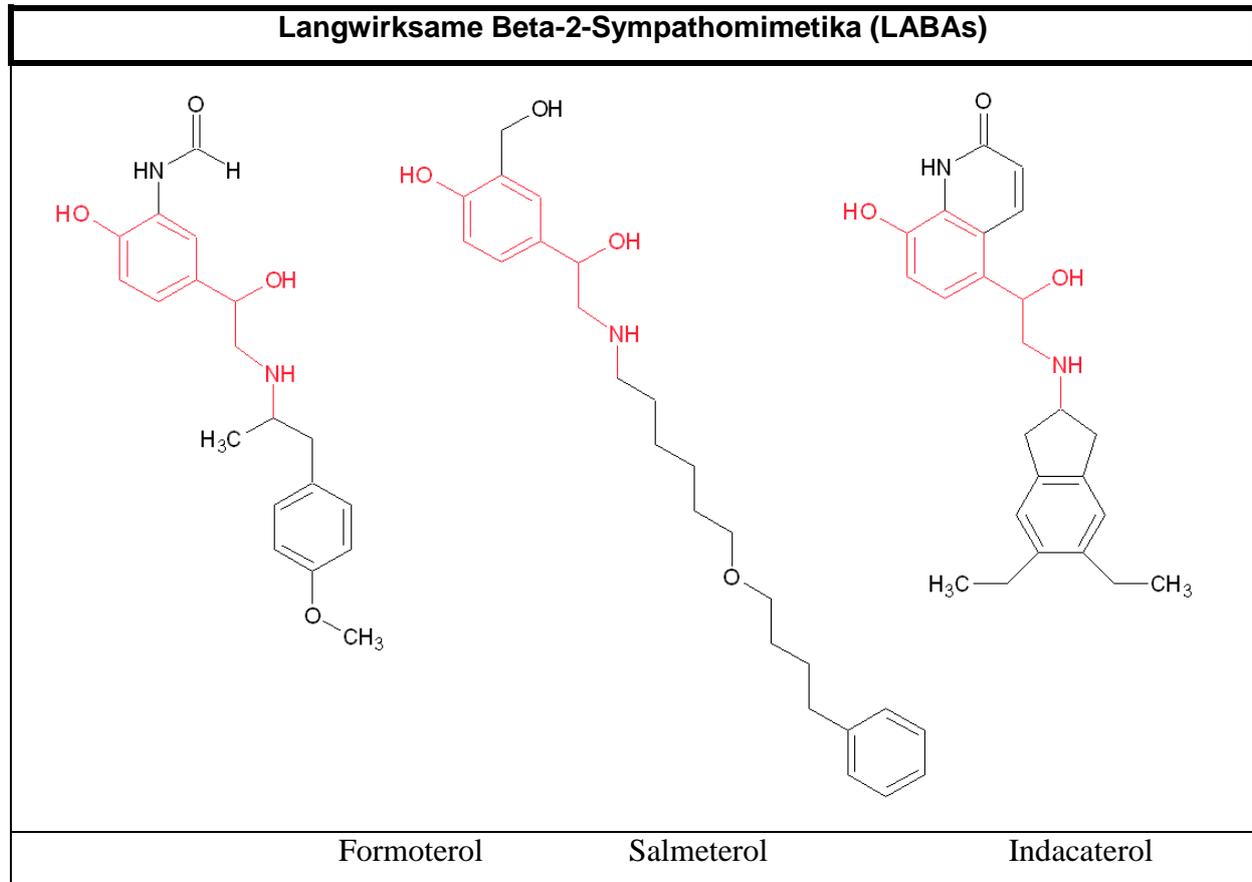


Abbildung 2-3: Strukturformeln von inhalativen LABAs (Formoterol, Salmeterol, Indacaterol)



Was die LAMAs von den LABAs unterscheidet, ist deutlich an dem charakteristischen Strukturmotiv (rot hervorgehoben) zu erkennen. Aufgrund der unterschiedlichen chemischen Struktur liegt keine chemische Verwandtschaft zwischen den Wirkstoffklassen der LAMAs und LABAs vor. Eine chemische Verwandtschaft von Acridiniumbromid lässt sich nur mit dem in der gleichen Wirkstoffklasse befindlichen LAMA Tiotropiumbromid erkennen.

4. LABAs und LAMAs besitzen als Langzeittherapeutika bei COPD laut Fachinformation das gleiche Anwendungsgebiet [1, 11-16]. Da jedoch die Voraussetzung des gleichen Wirkmechanismus<sup>4</sup> nicht erfüllt ist (vgl. Punkt 2), greift das Kriterium des gemeinsamen Anwendungsgebiets im Sinne des vierten Kapitels der Verfahrensordnung des G-BA nicht.

<sup>4</sup> Kapitel 4 § 19 der Verfahrensordnung: „Wirkstoffe sind pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar, wenn sie über einen vergleichbaren Wirkungsmechanismus hinaus eine Zulassung für ein gemeinsames Anwendungsgebiet oder mehrere gemeinsame Anwendungsgebiete besitzen.“ (Hervorhebung durch den pU)

---

**Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete**

Die Betrachtung der vier Kriterien der Verfahrensordnung ergibt, dass keine pharmakologisch-therapeutische Vergleichbarkeit von LAMAs und LABAs besteht.

Eine pharmakologisch-therapeutische Vergleichbarkeit der beiden LAMAs Aclidiniumbromid und Tiotropiumbromid ist hingegen umso eindeutiger:

1. Der ATC-Code von Aclidiniumbromid und Tiotropiumbromid ist auf der ATC-4-Ebene identisch.
2. Der Wirkmechanismus von Aclidiniumbromid beruht bei beiden Wirkstoffen auf einem über den Parasympathikus vermittelten Effekt.
3. Die chemische Verwandtschaft zwischen Aclidiniumbromid und Tiotropiumbromid ist anhand des charakteristischen Strukturmotives eindeutig zu erkennen.
4. Das Anwendungsgebiet von Aclidiniumbromid entspricht dem von Tiotropiumbromid.

Aufgrund der nur mit Tiotropiumbromid gegebenen pharmakologisch-therapeutischen Vergleichbarkeit wird die spezielle Wirkungsweise von Aclidiniumbromid im Detail nur in Abgrenzung gegenüber Tiotropiumbromid erläutert.

**Wirkungsunterschiede zwischen dem zu bewertenden und dem zu vergleichenden Arzneimittel**

Trotz der gleichen ATC-4-Gruppe, des gleichen Wirkungsmechanismus, der chemischen Verwandtschaft und des gleichen Anwendungsgebietes wurden in vorklinischen Studien Unterschiede in der Wirkungsweise von Aclidiniumbromid und Tiotropiumbromid festgestellt, über die im Folgenden berichtet wird.

In Radioligandbindungsstudien zur Rezeptoraffinität wurden Assoziations- und Dissoziationsrate an humanen M<sub>3</sub>- und M<sub>2</sub>-Rezeptoren ermittelt und mit In-vitro- und In-vivo-Versuchen am Meerschweinchenmodell bestätigt [5]. Die Ergebnisse dieser vorklinischen Studien werden im Folgenden berichtet.

Aclidiniumbromid besitzt gegenüber Tiotropiumbromid eine 2,6-mal höhere Assoziationsrate an dem M<sub>3</sub>-Rezeptor. Die rasche Bindung an den Rezeptor führt zu einem schnelleren Wirkeintritt. Die Bindung der Wirkstoffe an den M<sub>2</sub>-Rezeptor erfolgte unmittelbar, sodass unter den experimentellen Bedingungen keine reliable Assoziationsrate ermittelt werden konnte [5].

Im Meerschweinchenmodell wird die Geschwindigkeit des Wirkeintritts als die Zeit bis zur maximalen Hemmung der acetylcholinvermittelten Bronchokonstriktion ermittelt. Diese Hemmung tritt bei Aclidiniumbromid zwei- bis dreimal so schnell wie bei Tiotropiumbromid ein, was die Ergebnisse der Assoziationsrate widerspiegelt [5].

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Die Dissoziationsraten von Acridiniumbromid sind an beiden Rezeptoren kürzer als die von Tiotropiumbromid. Die Halbwertszeiten am  $M_3$ -Rezeptor sind bei Acridiniumbromid halb so lang wie bei Tiotropiumbromid und am  $M_2$ -Rezeptor 3,2-mal kürzer. Die als Phase der Reduzierung der maximalen Bronchokonstriktion um 50 % definierte Wirkdauer im Meerschweinchenmodell bestätigt das Ergebnis [5].

Der schnellere Abbau von Acridiniumbromid im Blutplasma reduziert die systemischen anticholinergen Nebenwirkungen. Als relevante Nebenwirkungen sind dabei die Mundtrockenheit und die Erhöhung der Herzfrequenz zu nennen. Das günstigere kardiovaskuläre Sicherheitsprofil von Acridiniumbromid wurde im Tierversuch (Hund) bestätigt [5].

Die Unterschiede bzgl. der Wirkungsweise von Acridiniumbromid und Tiotropiumbromid haben auch Einfluss auf Dosisanpassung, Vorsichtsmaßnahmen und Nebenwirkungen der Präparate, die in Tabelle 2-5 zusammengefasst sind.

Bei Acridiniumbromid sind im Gegensatz zu Tiotropiumbromid keine Dosisanpassungen und Vorsichtsmaßnahmen notwendig. Die bei Tiotropiumbromid häufig auftretende Mundtrockenheit tritt bei Acridiniumbromid nur gelegentlich auf [1, 12].

Tabelle 2-5: Durch die Wirkungsweise bedingte Unterschiede bzgl. der Dosierung, Vorsichtsmaßnahmen und Nebenwirkungen

	<b>Acridiniumbromid</b>	<b>Tiotropiumbromid</b>
Ältere Patienten, Patienten mit Leberfunktionsstörung	Keine Dosisanpassung erforderlich	Keine Dosisanpassung erforderlich
Patienten mit mittlerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung	Keine Dosisanpassung oder Vorsichtsmaßnahmen erforderlich	Vorsichtsmaßnahmen erforderlich
Nebenwirkung Mundtrockenheit	gelegentlich	häufig

Quelle: Eigene Darstellung, Angaben aus den Fachinformationen [1, 11, 12]

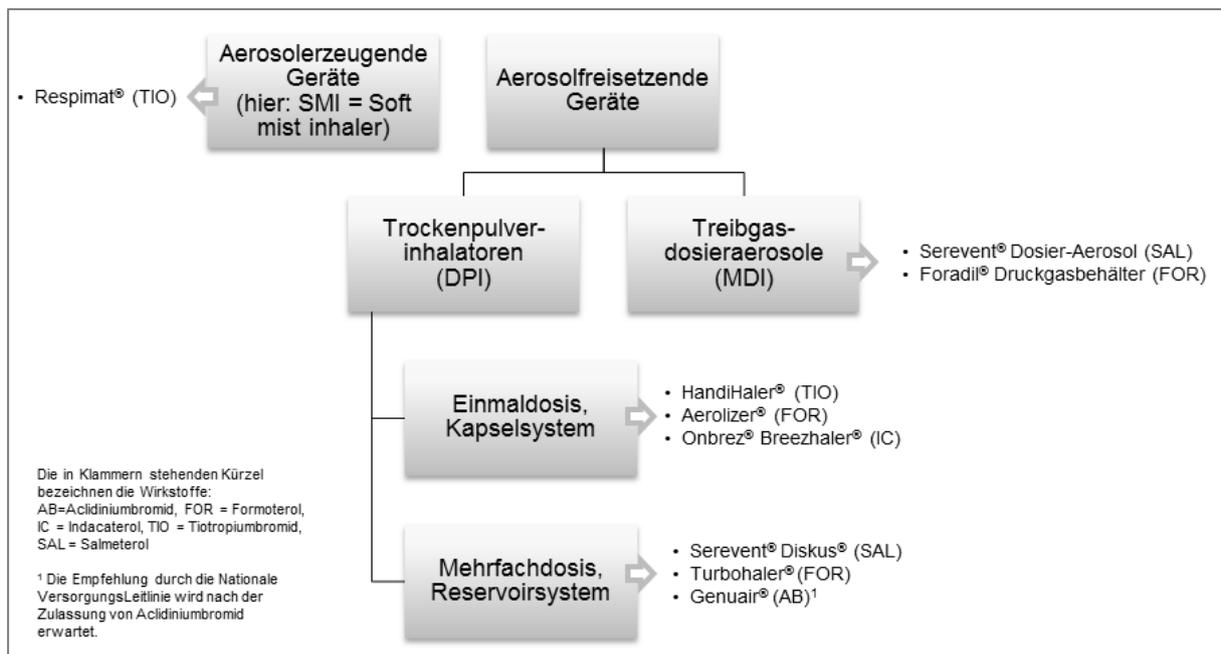
## Inhalationssysteme

Die in der Therapie der COPD favorisierte inhalative Applikation der Wirkstoffe nutzt den Atemvorgang für den Transport der Wirksubstanz in die Atemwege. Durch die lokale Anwendung wird ein schneller Wirkeintritt mit geringeren systemischen Effekten ermöglicht [3, 26]. Auf dem deutschen Markt existieren für nahezu jeden Wirkstoff separate Inhalatoren. Sie lassen sich in drei Gruppen einteilen:

- Treibgasdosieraerosole (Metered-dose inhalers; MDI)
- Trockenpulverinhalatoren (Dry powder inhalers; DPI)
- Nebelaerosole (Soft mist inhalers; SMI)

Die für die Dauertherapie der COPD empfohlenen Bronchodilatoren (Acclidiniumbromid, Tiotropiumbromid, Formoterol, Indacaterol und Salmeterol) sind diesen drei Gruppen von Inhalatoren in der folgenden Abbildung 2-4 zugeordnet.

Abbildung 2-4: Inhalatoren der zur Dauertherapie der COPD empfohlenen Bronchodilatoren



Quelle: Eigene Darstellung, Namen der Inhalatoren entsprechend der Fachinformation [1, 11, 12, 15, 16, 18, 19, 27, 28]

Bei **Treibgasdosieraerosolen (MDI)** wird der Wirkstoff mit Hilfe von Treibgasen freigesetzt. Nachdem der Patient kräftig ausgeatmet hat, wird der Sprühstoß entweder atemzuggesteuert oder per Hand ausgelöst und vom Patienten langsam eingeatmet. Zur Verteilung des Wirkstoffes in der Lunge muss der Patient anschließend zehn Sekunden die Luft anhalten [29]. Die zeitliche Koordination des Auslösens des Sprühstoßes und der Inhalation stellt die größte Hürde für eine erfolgreiche Anwendung dar [30]. Verschiedene Studien berichten, dass bis zu 59 % der Patienten erhebliche Schwierigkeiten bei der Koordination haben [31]. Da zudem kein Zählwerk vorhanden ist, kann nur schwierig eingeschätzt werden, wie viele Sprühstöße noch verblieben sind [29]. Die Koordinationsprobleme bei der Inhalation können durch die Verwendung von Inhalationshilfen (Spacern) oder atemzuggesteuerten Dosieraerosolen reduziert werden [29, 31]. Atemzuggesteuerte Dosieraerosole stehen für langwirksame Bronchodilatoren jedoch nicht zur Verfügung [13, 15]. Inhalationshilfen erschweren aufgrund ihrer Größe den mobilen Einsatz des Dosieraerosols [29].

Bei **Trockenpulverinhalatoren (DPI)** setzt der Atemfluss den Wirkstoff automatisch frei. Eine Koordination des Auslösens und der Einatmung, wie sie bei Dosieraerosolen erforderlich ist, entfällt hier – die Inhalation ist dadurch wesentlich vereinfacht [29]. In praxisnahen Studien<sup>5</sup> machten nur 11 bis 32 % der Patienten einen essentiellen Fehler [31]. Bei den DPIs wird zwischen Einzel- und Mehrfachdosissystemen unterschieden, die eine längere oder kürzere Vor- und Nachbereitungszeit des Inhalators bedingen.

Bei den Inhalatoren mit Einzeldosen [11, 14, 16] müssen vor jeder Anwendung Wirkstoffkapseln in die dafür vorgesehene Vorrichtung gelegt und nach der Inhalation auf Pulverrückstände überprüft werden [29].

Bei den Mehrfachdosissystemen befindet sich der Wirkstoff in Reservoirbehältern. Der Inhalator ist nach wenigen Schritten gebrauchsfertig und reicht für 60 [1, 15, 27, 28] Anwendungen. Um eine Verwendung bis zur letzten Dosis zu gewährleisten, muss das Inhalationspulver unbedingt vor Feuchtigkeit (insbesondere der Luftfeuchtigkeit) geschützt werden – das Pulver kann sonst verklumpen [29, 31].

Probleme bei der Handhabung des Geräts und der Inhalation können bei Einzel- und Mehrfachdosissystemen auftreten [32]. Besonders älteren Patienten fällt die Handhabung der Inhalatoren – vor allen Dingen wenn sie mit vielen Vorbereitungsschritten verbunden ist – schwer. Beim HandiHaler<sup>®</sup> sind beispielsweise neun Schritte zur Vorbereitung der Inhalation notwendig [11]. In einer Studie mit 224 neu diagnostizierten Patienten lag die Fehlerquote bei der Verwendung des HandiHaler<sup>®</sup> bei 53,1 % [33].

Eine weitere Beobachtung der Studie ist, dass die Fehlerquote mit dem Alter und dem Schweregrad der Erkrankung zunimmt [33]. Wurde bei Patienten unter 60 Jahren noch eine Fehlerquote von 20 % gemessen, verdoppelte sich diese Rate bei den über 60-Jährigen und

---

<sup>5</sup> In den Studien verwendete Inhalatoren: Aerolizer<sup>®</sup>, Autohaler<sup>®</sup>, Cyclohaler<sup>®</sup>, Diskhaler<sup>®</sup>, Diskus<sup>®</sup>, MDI<sup>®</sup>, Turbuhaler<sup>®</sup>, Rotahaler/Spinhaler<sup>®</sup>

vervierfachte sich bei den über 80-Jährigen [33]. Die komplexe Handhabung der Inhalatoren kann bei fortgeschrittenem Alter (eingeschränkte Feinmotorik und Sehfähigkeit) und Schweregrad der Krankheit eine erfolgreiche Inhalation erschweren [34]. Da der Schweregrad der COPD mit dem Alter korreliert, sind viele ältere Patienten auf die Dauertherapie mit langwirksamen Bronchodilatoren angewiesen. Kann die Inhalation wiederholt nicht korrekt ausgeführt werden, verringert sich nicht nur die Wirksamkeit der Therapie, sondern auch die Compliance des Patienten.

Beim **Soft mist inhaler (SMI)** handelt es sich um eine Mischform aus Vernebler und Dosieraerosol. Vernebler zerstäuben Flüssigkeiten mit Hilfe einer durch Druck erzeugten Luftströmung [29]. Beim Respimat<sup>®</sup> wird die wirkstoffhaltige Lösung aus einer Kartusche unter Druck einer Feder durch ein spezielles Düsensystem gepresst [12]. Die Inhalation der entstehenden Sprühwolke ist somit gegenüber den MDIs vereinfacht. Die Formulierung als wässrige Lösung kann jedoch das Risiko einer mikrobiellen Kontamination erhöhen. Die in der Lösung befindlichen Konservierungsmittel minimieren das Risiko, gelangen jedoch ebenfalls in die Lunge. Der hohe Wasseranteil kann zudem die Hydrolyse des Wirkstoffes begünstigen.

### **Eigenschaften des Genuair<sup>®</sup>-Inhalators**

Der für das zu bewertende Arzneimittel technisch neuentwickelte Genuair<sup>®</sup>-Inhalator ist ein Trockenpulverinhalator mit besonderen Sicherheits- und Feedbackmerkmalen, die ihn zuverlässig und anwenderfreundlich machen. Die Anzahl der Anwendungsfehler ist beim Einsatz des Genuair<sup>®</sup>-Inhalators geringer und die korrekte Verwendung in mehr Fällen gewährleistet als bei vergleichbaren Systemen [35, 36]. Dies wird einerseits durch einen Feedbackmechanismus ermöglicht, welches 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. Das Gerät besitzt ein geschlossenes Gerätedesign (manipulationssicher durch bereits eingesetzte und vor Entnahme geschützte Patrone) und ist einfach in der Handhabung, da der anwendungsbereite Inhalator mit 60 Hüben weder gereinigt noch wiederbefüllt werden muss [1]. Patienten bestätigen dies mit einer größeren Zufriedenheit als bei der Verwendung des HandiHaler<sup>®</sup>, der vor jeder Anwendung mit einer Kapsel befüllt werden muss [36]. Der Genuair<sup>®</sup>-Inhalator besitzt ein Zählwerk zur Anzeige der verbleibenden Dosen. Diese Besonderheit wählten Patienten nach der Gebrauchsfertigkeit und der einfachen Handhabbarkeit unter die drei wichtigsten Funktionsmerkmale eines Inhalators [34].

Die korrekte Wirkstoffaufnahme ist neben der korrekten Handhabung des Geräts und der richtigen Inhalation auch von der mit einem Inhalator gegebenen Depositionsrate (Ausbreitung und Ablagerung von Teilchen in der Lunge) abhängig [37]. Durch die Technik im Genuair<sup>®</sup>-Inhalator werden besonders feine Partikel mit der Atemluft zu einem Pulverdosierraerosol verbunden. Die mit dem Genuair<sup>®</sup>-Inhalator erzielten Depositionsraten von 30 % sind höher als bei den zurzeit auf dem Markt befindlichen aerosolfreisetzenden Geräten [6, 38]. Die Deposition war auch bei variierendem inspiratorischem Fluss (45 bis

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

95 l/min) gegeben [38, 39]. Mit dieser Flussratenunabhängigkeit ermöglicht es der Inhalator, interindividuelle Schwankungen zu minimieren.

Die Verwendbarkeit des Genuair®-Inhalators und des pulverförmigen Wirkstoffs Aclidiniumbromid wurde unter verschiedenen Bedingungen getestet. Der Genuair®-Inhalator war bei Temperaturen von 25 °C bis 40 °C über 14 Tage voll funktionsfähig [40]. Der pulverförmige Wirkstoff Aclidiniumbromid hielt einer alle 24 Stunden wechselnden Temperatur von -10 °C und 40 °C über zwei Wochen stand [41]. Außerdem ist die gleichbleibende pharmazeutische Qualität (abgegebene Dosis je Hub, unverändert feine Partikelgröße) von Aclidiniumbromid im Verwendungszeitraum bei relativen Feuchten bis zu 75 % und 30 °C über einen Zeitraum von 90 Tagen nachgewiesen [42-44]. Das bei anderen Pulverdosierraerosolen bestehende Risiko der Verklumpung des pulverförmigen Wirkstoffes ist somit geringer.

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

### 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-6 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].*

Tabelle 2-6: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
„Eklira Genuair wird als bronchodilatatorische Dauertherapie bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angewendet, um deren Symptome zu lindern.“	20.07.2012	A
„Bretaris Genuair wird als bronchodilatatorische Dauertherapie bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angewendet, um deren Symptome zu lindern.“		
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.		

*Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-6 zugrunde gelegten Quellen.*

Die Angaben zum zugelassenen Anwendungsgebiet wurden der Fachinformation von Eklira® Genuair® [1] und Bretaris® Genuair® [2] mit Stand Juli 2012 entnommen.

### 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-7 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-7: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-7 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

### 2.2.3 Zulassungsstatus international

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-8 die Ihnen bekannten internationalen Zulassungen für das zu bewertende Arzneimittel an. Unterscheiden Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten. Geben Sie für jedes Anwendungsgebiet den Wortlaut aus der jeweiligen Produktinformation in deutscher Sprache an (ggf. als Übersetzung). Falls das jeweilige Anwendungsgebiet mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, ganz oder teilweise identisch ist, dann geben Sie die Kodierung für das betreffende Anwendungsgebiet an (siehe Tabelle 2-6). Fügen Sie für jedes Land und für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie in der ersten Zeile unter „Land“ „nicht zutreffend“ an.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-8: Zulassungsstatus international

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung)	Datum der Zulassungserteilung	Bezug zu Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht <sup>a</sup>
USA	„Tudorza <sup>®</sup> Pressair <sup>®</sup> (Aclidiniumbromid-Inhalationspulver) ist für die langfristige Erhaltungstherapie bei Bronchospasmen in Verbindung einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) einschließlich chronischer Bronchitis und Emphysemen indiziert.“	23.07.2012	A

a: Angabe der Kodierung analog Tabelle 2-7; falls keine Überschneidung mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, besteht, ist „kein Bezug“ anzugeben.

Mit der Zulassung am 20. Juli 2012 erhielt Aclidiniumbromid die europäische Erstzulassung für die Dauertherapie als Bronchodilatator bei COPD. In den USA hat die Food and Drug Administration (FDA) Aclidiniumbromid unter dem Markennamen Tudorza<sup>®</sup> Pressair<sup>®</sup> am 23. Juli 2012 zugelassen.

*Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-8 zugrunde gelegten Quellen. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie „nicht zutreffend“ an.*

Das in Tabelle 2-8 beschriebene Anwendungsgebiet ist der Fachinformation von Tudorza<sup>®</sup> Pressair<sup>®</sup> [45], das Datum der Zulassung Internetseite der FDA [46] entnommen.

### 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

*Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Für die allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und die Beschreibung der Anwendungsgebiete wurde die Fachinformation von Eklira® Genuair® [1] und Bretaris® Genuair® [2] herangezogen.

Die Beschreibung des Wirkmechanismus von Acclidiniumbromid als LAMA erfolgte anhand pharmakologischer und pneumologischer Fachliteratur [3, 26] und der Fachinformation [1]. Zur Abgrenzung der Wirkung von Acclidiniumbromid gegenüber derjenigen von Tiotropiumbromid wurden vorklinische Studienergebnisse [5] verwendet.

Die weiteren für das Anwendungsgebiet empfohlenen und zugelassenen Arzneimittel wurden den Angaben in den nationalen [8] und internationalen [9] Leitlinien entnommen. Ihr Wirkmechanismus wurde mit Hilfe von Leitlinien [8, 9], zwei pharmakologischen Fachbüchern [3, 17] und den entsprechenden Fachinformationen [1, 11, 12, 15, 16, 18, 19, 27, 28] beschrieben.

Die Beschreibung der Inhalationssysteme erfolgte ebenfalls anhand der entsprechenden Fachinformationen [1, 11, 12, 15, 16, 18, 19, 27, 28], einem COPD-Fachbuch [29], zweier Artikel aus einer Publikationsreihe zur Inhalationstherapie [31, 34] sowie Studien zur Handhabung und Patientenpräferenz der unterschiedlichen Inhalatoren [30, 32, 33, 35, 36].

Die Angaben zum Anwendungsgebiet des in den USA zugelassenen Tudorza® Pressair® wurde der entsprechenden Fachinformation [45], das Datum der Zulassung der Internetseite der FDA [46] entnommen.

### 2.4 Referenzliste für Modul 2

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

1. Almirall Hermal (2012): Eklira® Genuair® 322 Mikrogramm Pulver zur Inhalation. Stand: 07/2012.
2. Berlin-Chemie Menerani (2012): Bretaris® Genuair® 322 Mikrogramm Pulver zur Inhalation. Stand: 07/2012.
3. Karow T, Lang-Roth R (2009): Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 17. Auflage. Köln: Thomas Karow.
4. Belmonte KE (2005): Cholinergic pathways in the lungs and anticholinergic therapy for chronic obstructive pulmonary disease. Proceedings of the American Thoracic Society; 2(4):297-304; discussion 11-2.
5. Gavalda A, Miralpeix M, Ramos I, Otal R, Carreno C, Vinals M, et al. (2009): Characterization of acclidinium bromide, a novel inhaled muscarinic antagonist, with

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- long duration of action and a favorable pharmacological profile. The Journal of pharmacology and experimental therapeutics; 331(2):740-51.
6. Newman SP, Sutton DJ, Segarra R, Lamarca R, de Miquel G (2009): Lung deposition of acclidinium bromide from Genuair, a multidose dry powder inhaler. Respiration; international review of thoracic diseases; 78(3):322-8.
  7. de la Motte S, Beier J, Schmid K, Pascual S, Jansat JM, Garcia Gil E (2012): Pharmacokinetics and safety of acclidinium bromide in younger and elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. International journal of clinical pharmacology and therapeutics; Volume 50(June):403-12.
  8. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (2012): Nationale VersorgungsLeitlinie COPD. Stand: 01/2012 [Zugriff: 23.03.2012]. URL: [http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/copd/pdf/nvl\\_copd\\_lang.pdf](http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/copd/pdf/nvl_copd_lang.pdf).
  9. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) (2011): Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease - revised 2011. Stand: 12/2011 [Zugriff: 04.04.2012]. URL: [http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD\\_Report\\_2011\\_Feb21.pdf](http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2011_Feb21.pdf).
  10. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2011): Arzneiverordnungen: Empfehlungen zur rationalen Pharmakotherapie. 22. Auflage. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag.
  11. Ingelheim B, Pfizer (2010): Fachinformation Spiriva 18 Mikrogramm; Fachinformation. Stand: 04/2010 [Zugriff: 17.02.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
  12. Boehringer Ingelheim; Pfizer (2010): Fachinformation Spiriva Respimat; Fachinformation. Stand: 08/2010 [Zugriff: 17.02.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
  13. Novartis Pharma (2008): Fachinformation Foradil Spray FCKW-frei; Fachinformation. Stand: 05/2008 [Zugriff: 17.02.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
  14. Novartis Pharma (2011): Fachinformation Foradil P; Fachinformation. Stand: 03/2011 [Zugriff: 17.02.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
  15. Glaxo-Smith-Kline (2010): Fachinformation Serevent Dosier-Aerosol/Serevent Diskus; Fachinformation. Stand: 12/2010 [Zugriff: 17.02.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
  16. Novartis Pharma (2010): Fachinformation Onbrez® Breezhaler® 150 Mikrogramm; Fachinformation. Stand: 12/2010 [Zugriff: 17.02.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
  17. Aktoris K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K (2009): Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 10. Auflage. München: Urban & Fischer
  18. CT Arzneimittel (2007): Theo-CT 125 mg Retardkapseln; Fachinformation. Stand: 07/2007 [Zugriff: 04.05.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
  19. CT Arzneimittel (2007): Theo-CT 250 mg Retardkapseln; Fachinformation. Stand: 07/2007 [Zugriff: 04.05.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
  20. Nycomed GmbH (2011): Aminophyllin® 125 mg; Fachinformation. Stand: 06/2011 [Zugriff: 20.06.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
  21. Nycomed GmbH (2012): Daxas® 500 Mikrogramm Filmtabletten; Fachinformation. Stand: 01/2012 [Zugriff: 19.06.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
  22. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2012): New ATC. Stand: 07.12.2011 [Zugriff: 26.03.2012]. URL: [http://www.whocc.no/atc/lists\\_of\\_new\\_atc\\_ddds\\_and\\_altera/new\\_atc/?order\\_by=1](http://www.whocc.no/atc/lists_of_new_atc_ddds_and_altera/new_atc/?order_by=1).
  23. Fricke U, Günther J, Zawinell A, Zeidan R (2012): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt - ATC-Index mit DDD-Angaben. Berlin: Wissenschaftliches

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- Institut der AOK (WIdO). [Zugriff: 26.03.2012]. URL: [http://www.wido.de/arz\\_atcddd-klassifi.html](http://www.wido.de/arz_atcddd-klassifi.html).
24. Gemeinsamer Bundesausschuss (2012): Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Stand: 19.01.2012 [Zugriff: 18.08.2012]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/62-492-598/VerfO\\_2012-01-19.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/62-492-598/VerfO_2012-01-19.pdf).
  25. GKV-Spitzenverband (2012): Übersicht der Arzneimittel-Festbetragsfestsetzungsbeschlüsse. Stand: 01.01.2012 [Zugriff: 19.08.2012]. URL: [http://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/zuzahlungsbefreiung/uebersichten\\_arzneimittel/AZ\\_Uebersicht\\_Festbetragsfestsetzungen\\_120701.pdf](http://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/zuzahlungsbefreiung/uebersichten_arzneimittel/AZ_Uebersicht_Festbetragsfestsetzungen_120701.pdf).
  26. Köhler D, Schönhofer B, Voshaar T (2009): Pneumologie: Ein Leitfaden für rationales Handeln in Klinik und Praxis. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
  27. AstraZeneca (2011): Oxis® Turbohaler® 12 Mikrogramm Pulver zur Inhalation; Fachinformation. Stand: 04/2011 [Zugriff: 09.05.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
  28. AstraZeneca (2011): Oxis® Turbohaler® 6 Mikrogramm Pulver zur Inhalation; Fachinformation. Stand: 04/2011 [Zugriff: 09.05.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
  29. Schacher C, Worth H (2007): Meine COPD habe ich im Griff! Köln: Deutscher Ärzte Verlag.
  30. McFadden ER, Jr. (1995): Improper patient techniques with metered dose inhalers: clinical consequences and solutions to misuse. The Journal of allergy and clinical immunology; 96(2):278-83.
  31. Broeders ME, Sanchis J, Levy ML, Crompton GK, Dekhuijzen PN, Group AW (2009): The ADMIT series-issues in inhalation therapy. 2. Improving technique and clinical effectiveness. Primary care respiratory journal : journal of the General Practice Airways Group; 18(2):76-82.
  32. Melani AS, Zanchetta D, Barbato N, Sestini P, Cinti C, Canessa PA, et al. (2004): Inhalation technique and variables associated with misuse of conventional metered-dose inhalers and newer dry powder inhalers in experienced adults. Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology; 93(5):439-46.
  33. Wieshammer S, Dreyhaupt J (2008): Dry powder inhalers: which factors determine the frequency of handling errors? Respiration; international review of thoracic diseases; 75(1):18-25.
  34. Vincken W, Dekhuijzen PR, Barnes P, Group A (2010): 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; 19(1):10-20.
  35. Hass C, Engdahl K, Albert W, Setyawan J, Mateo N (2010): 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; 30.Oktober - 04.November
  36. Almirall SA (2012): Clinical Trial M/34273/32 - Study evaluating preference, satisfaction and ease of use of inhalers in COPD diagnosed patients. Stand: 08/2012. Confidential.
  37. Chapman KR, Fogarty CM, Peckitt C, Lassen C, Jadayel D, Dederichs J, et al. (2011): Delivery characteristics and patients' handling of two single-dose dry-powder inhalers

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- used in COPD. International journal of chronic obstructive pulmonary disease; 6:353-63.
38. Chrystyn H, Niederlaender C (2012): The Genuair® inhaler: a novel, multidose dry powder inhaler. International journal of clinical practice; 66(3):309-17.
  39. Magnussen H (2008): Clinical Trial M/34273/07 - An open-label, cross-over, randomised, placebo medical device trial to characterise the peak inspiratory flow (pif) generated through the novolizer and the HandiHaler® dry powder inhalers by patients with moderate and severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Stand: 21/04/2008. Confidential.
  40. Almirall Sofotec (2008): UB-115-01 Investigation Report - Device function in the maximum in-use climate range 03.11.2008. Confidential.
  41. Almirall Sofotec (2010): UB-238-01 Investigation Report - Temperature cycling study of Aclidinium bromide 400 mcg 60 dos inhalation powder (EU and US-Requirements). 03.09.2010. Confidential.
  42. Almirall Sofotec (2010): UB-221-01 Investigation Report - Effect of moisture on the pharmaceutical performance of Aclidinium bromide 400 mcg 60 dos inhalation powder - aged batch DPI047 (EU / US Requirements). 22.11.2010. Confidential.
  43. Almirall Sofotec (2011): SB-108-01 Stability Report - In-use testing of Aclidiniumbromide 400 mcg 60 dos inhalation powder - freshly produced batch DPI052 (EU requirements; climatic zone IV b). 14.02.2011. Confidential.
  44. Almirall Sofotec (2011): SB-114-01 Stability Report - 12 month in-use testing of Aclidiniumbromide 400 mcg 60 dos inhalation powder - aged batch DPI047 (EU requirements; climatic zone IV b). 09.06.2011. Confidential.
  45. Forest Pharmaceuticals Inc. (2012 ): TUDORZA™ PRESSAIR™ (aclidinium bromide inhalation powder) 400 µg. Stand: 07/2012 [Zugriff: 21.08.2012]. URL: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/202450s000lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/202450s000lbl.pdf).
  46. Food and Drug Administration (FDA) (2012): Label and Approval History of TUDORZA PRESSAIR. Stand: 23.07.2012 [Zugriff: 06.09.2012]. URL: [http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label\\_ApprovalHistory#apphist](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApprovalHistory#apphist).