

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

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

*Tiotropium/Olodaterol (Spiolto<sup>®</sup> Respimat<sup>®</sup>)*

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 13.08.2015

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>5</b>
1.1 Administrative Informationen .....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	9
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	16
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	19
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	24

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	8
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	8
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	9
Tabelle 1-8: Statistisch signifikante Ergebnisse zur Teilpopulation 1 (Schweregrad II und Schweregrad III-IV mit <2 Exazerbationen pro Jahr).....	12
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	19
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	19
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	20
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BI	Boehringer Ingelheim
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
FEV <sub>1</sub>	Forced expiratory volume in 1 second (forciertes Einsekundenvolumen)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ICS	Inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide)
KI	Konfidenzintervall
MWD	Mittelwertdifferenz
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
RR	Relatives Risiko
RV	Ratenverhältnis
SGRQ	St. George's Respiratory Questionnaire
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. 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.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
<b>Anschrift:</b>	Binger Straße 173 55216 Ingelheim am Rhein Deutschland

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

<b>Name:</b>	Dr. Matthias Pfannkuche
<b>Position:</b>	Leiter Marktzugang und Gesundheitsökonomie
<b>Adresse:</b>	Binger Straße 173 55216 Ingelheim am Rhein Deutschland
<b>Telefon:</b>	06132 / 77-8453
<b>Fax:</b>	06132 / 77-6600
<b>E-Mail:</b>	matthias.pfannkuche@boehringer-ingelheim.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Boehringer Ingelheim International GmbH
<b>Anschrift:</b>	Binger Straße 173 55216 Ingelheim am Rhein Deutschland

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

*Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)*

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Tiotropiumbromid/Olodaterolhydrochlorid</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Spiolto<sup>®</sup> Respimat<sup>®</sup></b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>R03AL06</b>

*Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)*

Spiolto<sup>®</sup> Respimat<sup>®</sup> enthält die feste Wirkstoffkombination aus Tiotropiumbromid (pharmakologisch wirksamer Anteil und im Folgenden so bezeichnet: Tiotropium) und Olodaterolhydrochlorid (pharmakologisch wirksamer Anteil und im Folgenden so bezeichnet: Olodaterol) und wird kontinuierlich mit einer einmal täglichen Inhalation von zwei Hüben aus dem Respimat<sup>®</sup> angewendet. Tiotropium ist ein spezifischer, langwirksamer Antagonist muskarinergere Acetylcholin-Rezeptoren, dessen bronchodilatatorische Wirkung auf der Blockade bronchokonstriktorisch wirkender Muskarinrezeptoren der glatten Muskulatur der Bronchien beruht. Olodaterol ist ein lang-wirkendes Beta-2-Sympathomimetikum, welches durch die Stimulation von Beta-2-Adrenozeptoren der Bronchien bronchodilatatorisch wirkt. Aufgrund unterschiedlicher Wirkmechanismen hat die gleichzeitige Anwendung von Tiotropium und Olodaterol als Fixdosis-Kombinationsarzneimittel einen additiven bronchodilatatorischen Effekt gegenüber den Einzelsubstanzen.



### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. 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. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
Spiolto <sup>®</sup> Respimat <sup>®</sup> ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt.	01.07.2015	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 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. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)*

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Spiolto <sup>®</sup> Respimat <sup>®</sup> (Tiotropium in Kombination mit Olodaterol) bei erwachsenen Patienten mit COPD ab einem mittleren Schweregrad <ul style="list-style-type: none"> <li>• Teilpopulation 1 (Schweregrad II und Schweregrad III-IV mit &lt;2 Exazerbationen<sup>b</sup> pro Jahr )</li> <li>• Teilpopulation 2 (Schweregrad III-IV mit ≥2 Exazerbationen pro Jahr )</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tiotropium</li> <li>• Tiotropium + inhalative Kortikosteroide</li> </ul>
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Bei einer Exazerbation handelt es sich um eine vorübergehende krisenhafte Verschlechterung der Symptomatik, die einen ungeplanten Arztkontakt und eine Intensivierung der Therapie oder sogar eine stationäre Krankenhausbehandlung notwendig macht.		

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

Am 10.12.2014 fand ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zu Spiolto<sup>®</sup> Respimat<sup>®</sup> (Vorgangsnummer 2014-B-104) statt. Für die Anwendung von Spiolto<sup>®</sup> Respimat<sup>®</sup> bei erwachsenen Patienten mit COPD wurden vom G-BA in Anlehnung an die letztgültige Nationale VersorgungsLeitlinie (NVL) die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT) empfohlen:

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Da Boehringer Ingelheim (BI) für den direkten Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und Tiotropium zwei randomisierte kontrollierte Studien vorliegen, wurde von den vom G-BA empfohlenen Therapieoptionen Tiotropium bzw. Tiotropium in Kombination mit inhalativen Kortikosteroiden (ICS) als zVT gewählt. Der Empfehlung des G-BA wurde demnach gefolgt.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

Der medizinische Nutzen von Spiolto<sup>®</sup> Respimat<sup>®</sup> (Tiotropium+Olodaterol) ist durch die deutsche Zulassung bestätigt.

Entsprechend der Empfehlung der zVT durch den G-BA wurden die Ergebnisse für die Nutzenbewertung getrennt nach zwei Teilpopulationen dargestellt, die in den Zulassungsstudien nicht präspezifiziert waren und aus der Studienpopulation post hoc selektiert wurden. Eine Analyse der Daten von Patienten, die leitlinienkonform behandelt wurden, war nur für Teilpopulation 1 (Schweregrad II und Schweregrad III-IV mit <2 Exazerbationen pro Jahr) vollständig möglich. Für Teilpopulation 2 (Schweregrad III-IV mit  $\geq 2$  Exazerbationen pro Jahr) war aufgrund des Bezugszeitraums der Betrachtung der Exazerbationshäufigkeit nicht feststellbar, ob die ICS-Therapie leitlinienkonform initiiert wurde. Maßgeblicher Zeitraum für die Beurteilung der Angemessenheit einer ICS-Begleittherapie bezüglich der Exazerbationshäufigkeit ist das Jahr vor der Initiierung der ICS-Therapie. Diese Größe wird jedoch in klinischen Studien üblicherweise nicht erfasst, sondern nur die Anzahl der Exazerbationen im Jahr vor Einschluss in die Studie. Grundsätzlich erlauben klinische Studien die Fortführung einer Therapie mit ICS, die vor Studienbeginn begonnen wurde, da es nach abruptem Absetzen von ICS häufig zu einer Verschlechterung der Erkrankung kommt. Die stetige Gabe von ICS über einen längeren Zeitraum kann die Exazerbationshäufigkeit im Jahr vor Studieneinschluss bereits beeinflusst haben. Somit kann es Studienteilnehmer geben, deren ICS-Gebrauch zwar leitlinienkonform initiiert wurde, die aber aufgrund ihrer Therapie im Jahr vor Studienbeginn nicht mehr als eine Exazerbation erlitten haben. Demzufolge ist der leitlinienkonforme Einsatz von ICS innerhalb einer klinischen Studie nicht oder nur näherungsweise überprüfbar und die Zuordnung zur Teilpopulation 2, die sich aus den Empfehlungen des G-BA ableitet, nur unvollständig möglich. Für diese Teilpopulation wird daher kein Zusatznutzen abgeleitet.

Die in den Studien als primärer Endpunkt erfassten Daten zur Lungenfunktion wurden im vorliegenden Dossier lediglich unterstützend berichtet und nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Des Weiteren wurden in Modul 4A Ergebnisse zu Analysen im

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Vergleich zu einer Therapie mit Olodaterol sowie in Abschnitt 4.4.2 Ergebnisse zu Analysen der Gesamtpopulation (ohne Berücksichtigung der ICS-Therapie) supportiv dargestellt.

Die statistisch signifikanten Ergebnisse von Tiotropium+Olodaterol gegenüber der vom G-BA empfohlenen zVT Tiotropium in der Teilpopulation 1 sind in Tabelle 1-8 zusammengefasst.

Tabelle 1-8: Statistisch signifikante Ergebnisse zur Teilpopulation 1 (Schweregrad II und Schweregrad III-IV mit <2 Exazerbationen pro Jahr)

Endpunkt	Population	Effektschätzer [95%-KI] Tiotropium+Olodaterol vs. Tiotropium	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
<b>Morbidität</b>			
<b>Exazerbationen</b>			
Alle	Schweregrad II	RV 0,54 [0,36; 0,81]	<b>beträchtlich</b> Hinweis
	Schweregrad IV	RV 0,29 [0,11; 0,81]	
	≥65 Jahre* <sup>1</sup>	RV 0,54 [0,37; 0,80]	-
Moderate und schwere	Schweregrad II	RV 0,56 [0,37; 0,84]	<b>beträchtlich</b> Hinweis
Moderate	Schweregrad II	RV 0,52 [0,34; 0,80]	<b>beträchtlich</b> Hinweis
<b>Einsatz von Notfallmedikation</b>			
Hübe/Tag an Notfallmedikation	Schweregrade III+IV*	MWD: -1,03 [-1,52; -0,54]	<b>beträchtlich</b> Hinweis
	Frauen <sup>1</sup>	MWD -1,29 [-1,87; -0,70]	-
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>			
<b>Krankheitsspezifische Lebensqualität - St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)</b>			
SGRQ-Responder	Gesamte Teilpopulation 1	RR 1,24 [1,10; 1,39] <0,001	<b>beträchtlich</b> Hinweis
<b>Allgemeine Lebensqualität - Patient's Global Rating (PGR)</b>			
Veränderung des PGR	Frauen <sup>1</sup>	MWD -0,56 [-0,84; -0,29]	-



*zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

### **Teilpopulation 1**

Für die Teilpopulation 1 ergibt sich insgesamt ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** basierend auf einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer für die Patientinnen und Patienten spürbaren Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und einer relevanten Vermeidung von UE. Dieser Zusatznutzen wurde anhand der Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität (erfasst durch St. George's Respiratory Questionnaire [SGRQ]) sowie Therapieabbrüche aufgrund von UE belegt. Zusätzlich zeigten sich bei den Endpunkten Exazerbationen und Einsatz von Notfallmedikation weitere patientenrelevante Vorteile für bestimmte Patientengruppen innerhalb der Teilpopulation 1, die den oben genannten Zusatznutzen untermauern. Alters- und geschlechtsspezifische Therapieunterschiede wurden für die Ableitung des Zusatznutzens nicht herangezogen, da diese biologisch nicht plausibel sind und eine Differenzierung der Nutzensaussage für Männer und Frauen bzw. ältere und jüngere Patienten aus Versorgungssicht nicht sinnvoll erscheint

#### ***Exazerbationen***

Exazerbationen beschleunigen die Progression der Erkrankung, verschlechtern den allgemeinen Gesundheitszustand sowie die Lebensqualität und erhöhen das Mortalitätsrisiko der Patienten. Exazerbationen sind zudem der stärkste Risikofaktor für ein erneutes Auftreten von Exazerbationen. Exazerbationen können bereits gehäuft in frühen Erkrankungsstadien der COPD auftreten. Eine Behandlung mit Tiotropium+Olodaterol führte im Vergleich zu einer Behandlung mit Tiotropium allein zu einer Reduktion von Exazerbationen. Dies trägt zum Erreichen der Therapieziele in der Indikation COPD bei.

Aufgrund der verringerten Anzahl aller Exazerbationen ergibt sich aus den vorliegenden Ergebnissen für Patienten mit COPD-Schweregrad II und IV ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Tiotropium+Olodaterol im Vergleich zu Tiotropium.

Weiterhin ergibt sich für Patienten mit COPD vom Schweregrad II ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Tiotropium+Olodaterol im Vergleich zu Tiotropium bezüglich der Anzahl von moderaten sowie von moderaten und schweren Exazerbationen.

#### ***Einsatz von Notfallmedikation***

Der Einsatz von Notfallmedikation ist bei Patienten mit COPD ein Maß für die Symptombelastung. Es ergibt sich für Frauen und für Patienten mit den COPD-Schweregraden III+IV aus dem statistisch signifikant verringerten Einsatz von Notfallmedikation unter einer Behandlung mit Tiotropium+Olodaterol im Vergleich zu Tiotropium ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen im Sinne einer bedeutsamen Verringerung schwerwiegender Symptome.

### ***St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)***

Die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität stellt einen patientenrelevanten Endpunkt gemäß Verfahrensordnung dar. Der SGRQ ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen, der in der Indikation COPD häufig eingesetzt wird und als valide und objektiv gilt. Eine Differenz von mindestens vier Punkten wird als klinisch relevant auf Patientenebene angesehen und wurde im vorliegenden Dossier mittels einer Responderanalyse erfasst. Durch die statistisch signifikante, klinisch relevante Verbesserung der krankheitsspezifischen Lebensqualität unter Tiotropium+Olodaterol im Vergleich zu Tiotropium ergibt sich ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

### ***Unerwünschte Ereignisse***

Das Auftreten patientenrelevanter Nebenwirkungen, ausgedrückt durch die Endpunkte Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE), Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE) und UE von besonderem Interesse, unterschied sich nicht statistisch signifikant zwischen der Kombinationstherapie Tiotropium+Olodaterol und der Vergleichstherapie Tiotropium.

### ***Therapieabbrüche aufgrund von UE***

Unter der Therapie Tiotropium+Olodaterol kam es im Vergleich zur Therapie mit Tiotropium zu einer signifikanten Reduktion der Therapieabbrüche aufgrund von UE. Dies stellt eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer relevanten Vermeidung von UE dar. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Tiotropium+Olodaterol im Vergleich zu Tiotropium.

### **Teilpopulation 2**

Wie oben ausgeführt lassen sich für Teilpopulation 2 insgesamt keine validen Aussagen zum Zusatznutzen ableiten (s. auch Modul 4A Abschnitt 4.4.2). Daher wird, trotz des mit der deutschen Zulassung bestätigten positiven Nutzen-Risiko Verhältnisses von Tiotropium+Olodaterol, aufgrund fehlender Daten für diese Teilpopulation kein Zusatznutzen beansprucht.

### **Gesamtfazit**

In der Zusammenschau der Ergebnisse zeigt sich, dass die Behandlung mit Spiolto<sup>®</sup> Respimat<sup>®</sup> eine sehr wirksame und gut verträgliche Therapieoption für Patienten mit COPD darstellt.

Für Patienten in Teilpopulation 1 ergibt sich insgesamt ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** basierend auf einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer für die Patientinnen und Patienten spürbaren Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und relevanten Vermeidung von UE.



## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

Weltweit gilt die COPD als eine der häufigsten Todesursachen. In Deutschland war die COPD im Jahr 2013 die fünfthäufigste Todesursache. Tabakrauchen stellt den bedeutendsten Risikofaktor für die Entwicklung der COPD dar. Passivrauchen, gehäufte Atemwegsinfekte in der Kindheit, Störungen im Lungenwachstum, inhalative Noxen am Arbeitsplatz und/oder im häuslichen Umfeld sowie genetische Faktoren sind weitere Risikofaktoren.

Die COPD führt unbehandelt zu einem fortschreitenden und irreversiblen Leistungsverlust der Lunge, begleitet durch chronischen Husten, Auswurf und Atemnot. Neben diesen lungenspezifischen Symptomen hat die Erkrankung auch systemische Auswirkungen wie Rechtsherzinsuffizienz, Gewichtsverlust, Skelettmuskeldysfunktion und Ernährungsanomalien. Zusätzlich zu diesen Krankheitssymptomen erleiden viele Patienten Exazerbationen, die ungeplante Arztkontakte und eine Intensivierung der Therapie oder sogar eine stationäre Krankenhausbehandlung notwendig machen.

Die Einteilung der Erkrankung erfolgt gemäß der letztgültigen NVL in die Schweregrade I-IV anhand des Ausmaßes der Atemwegsobstruktion (beurteilt anhand des forcierten Einsekundenvolumens [forced expiratory volume in 1 second, FEV<sub>1</sub>] mittels Spirometrie). Bei Patienten mit leichtgradiger COPD (Schweregrad I) ist eine Dauerbehandlung nicht indiziert. Die Zielpopulation für Spiolto<sup>®</sup> Respimat<sup>®</sup> umfasst daher erwachsene Patienten mit COPD ab einem mittleren Schweregrad (Schweregrad II oder höher), für die eine Dauerbehandlung angezeigt ist.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die COPD ist eine behandelbare, aber nicht heilbare Erkrankung. Zu den Therapiezielen bei der Behandlung der COPD gehören daher die Reduktion der Symptome und Risiken, die Vorbeugung und Behandlung von Komplikationen, die Verkürzung der Dauer von Exazerbationen sowie die Verbesserung der Lebensqualität.

Tiotropium und Olodaterol als Fixdosis-Kombinationsarzneimittel hat aufgrund unterschiedlicher Wirkmechanismen einen additiven bronchodilatatorischen Effekt gegenüber den Einzelsubstanzen. Die Behandlung mit Spiolto<sup>®</sup> reduziert die Symptome der Patienten und dadurch den Einsatz von Notfallmedikation und führt insgesamt zur Steigerung der Leistungsfähigkeit und Lebensqualität. Zur effektiven Behandlung der COPD ist die regelmäßige korrekte Einnahme der Medikation unerlässlich. Spiolto<sup>®</sup> Respimat<sup>®</sup> hat den Vorteil, dass beide Wirkstoffe über einen einzigen Inhalator verabreicht werden können und nur eine einmal tägliche Anwendung erforderlich ist. Dadurch wird das Behandlungsregime vereinfacht, die Gesamtzahl an verabreichten Arzneimitteln reduziert und damit die Adhärenz der Patienten verbessert. Der Respimat<sup>®</sup> von BI ist ein innovativer, einfach anzuwendender sogenannter „Soft Inhaler“, der sich gegenüber anderen Inhalatoren durch eine erleichterte Koordination bei der Inhalation, einen erhöhten Anteil an freigesetzten Feinpartikeln und die vom inspiratorischen Fluss des Patienten unabhängige Dosisfreisetzung auszeichnet. Die Behandlung mit Spiolto<sup>®</sup> Respimat<sup>®</sup> stellt demnach eine sehr wirksame und sichere Therapieoption für Patienten mit COPD dar.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Spiolto <sup>®</sup> Respimat <sup>®</sup> (Tiotropium in Kombination mit Olodaterol) bei erwachsenen Patienten mit COPD ab einem mittleren Schweregrad	2.548.097
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Teilpopulation 1 (Schweregrad II und Schweregrad III-IV mit &lt;2 Exazerbationen pro Jahr )</li> </ul>	2.341.769
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Teilpopulation 2 (Schweregrad III-IV mit ≥2 Exazerbationen pro Jahr )</li> </ul>	206.328
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Spiolto <sup>®</sup> Respimat <sup>®</sup> (Tiotropium in Kombination mit Olodaterol) bei erwachsenen Patienten mit COPD ab einem mittleren Schweregrad	Teilpopulation 1 (Schweregrad II und Schweregrad III-IV mit <2 Exazerbationen pro Jahr)	beträchtlich	2.341.769
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
A	Spiolto <sup>®</sup> Respimat <sup>®</sup> (Tiotropium in Kombination mit Olodaterol) bei erwachsenen Patienten mit COPD ab einem mittleren Schweregrad	917,93	2.338.974.679,21
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			

Geben Sie in Tabelle 1-13 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-12.

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
2.338.974.679,21

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Spiolto <sup>®</sup> Respimat <sup>®</sup> (Tiotropium in Kombination mit Olodaterol) bei erwachsenen Patienten mit COPD ab einem mittleren Schweregrad	Teilpopulation 1 (Schweregrad II und Schweregrad III-IV mit <2 Exazerbationen pro Jahr)	917,93	2.149.580.018,17

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-15 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-14.

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
2.149.580.018,17

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
A	Spiolto <sup>®</sup> Respimat <sup>®</sup> (Tiotropium in Kombination mit Olodaterol) bei erwachsenen Patienten mit COPD ab einem mittleren Schweregrad	SPIRIVA <sup>®</sup> 18 µg Inhalationspulver inkl. HandiHaler <sup>®</sup> (Tiotropium) <sup>c</sup>	Gesamte Zielpopulation (Schweregrad II–IV) <sup>b</sup>	659,32	1.680.011.314,04
			Teilpopulation 1 (Schweregrad II und Schweregrad III-IV mit <2 Exazerbationen pro Jahr)	659,32	1.543.975.137,08
			Teilpopulation 2 (Schweregrad III-IV mit ≥2 Exazerbationen pro Jahr)	659,32	136.036.176,96
		Spiriva <sup>®</sup> Respimat <sup>®</sup> 2,5 µg Lösung zur Inhalation (Tiotropium)	Gesamte Zielpopulation (Schweregrad II–IV) <sup>b</sup>	670,71	1.709.034.138,87
			Teilpopulation 1 (Schweregrad II und Schweregrad III-IV mit <2 Exazerbationen pro Jahr)	670,71	1.570.647.885,99
			Teilpopulation 2 (Schweregrad III-IV mit ≥2 Exazerbationen pro Jahr)	670,71	138.386.252,88
		Foradil <sup>®</sup> P 3 Inhalatoren 180 Inhalationskapseln (N3)	Gesamte Zielpopulation (Schweregrad II–IV) <sup>b</sup>	342,33	872.290.046,01
			Teilpopulation 1 (Schweregrad II und Schweregrad III-IV mit <2 Exazerbationen pro Jahr)	342,33	801.657.781,77
			Teilpopulation 2 (Schweregrad III-IV mit ≥2 Exazerbationen pro Jahr)	342,33	70.632.264,24
		Serevent <sup>®</sup> Diskus <sup>®</sup> 60 Einzeldosen Pulver 2 Stück (N2)	Gesamte Zielpopulation (Schweregrad II–IV) <sup>b</sup>	431,73	1.100.089.917,81

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
			Teilpopulation 1 (Schweregrad II und Schweregrad III-IV mit <2 Exazerbationen pro Jahr)	431,73	1.011.011.930,37
			Teilpopulation 2 (Schweregrad III-IV mit $\geq 2$ Exazerbationen pro Jahr)	431,73	89.077.987,44
		Serevent <sup>®</sup> Dosieraerosol 120 Hub 2 Stück (N3)	Gesamte Zielpopulation (Schweregrad II-IV) <sup>b</sup>	448,16	1.141.955.151,52
			Teilpopulation 1 (Schweregrad II und Schweregrad III-IV mit <2 Exazerbationen pro Jahr)	448,16	1.049.487.195,04
			Teilpopulation 2 (Schweregrad III-IV mit $\geq 2$ Exazerbationen pro Jahr)	448,16	92.467.956,48
		Novopulmon <sup>®</sup> 200 µg Novolizer <sup>®</sup> Inhalat.+Patr.3x200E D (N3) <sup>d</sup>	Teilpopulation 2 (Schweregrad III-IV mit $\geq 2$ Exazerbationen pro Jahr) <sup>b</sup>	160,33	33.081.049,67

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Bei der Ermittlung der Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro wurde die in Modul 3A Abschnitt 3.2 hergeleitete Schätzung zur mittleren Anzahl der GKV-versicherten COPD-Patienten in den GOLD-Schweregraden II-IV als Grundlage herangezogen. Die Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels nach Fachinformation unter zusätzlicher Berücksichtigung der Behandlungsempfehlungen der NVL COPD (GOLD-Schweregrad II-IV) wurde im Mittel mit **2.548.097** GKV-versicherten COPD-Patienten angegeben. Für die Teilpopulation 1 waren es im Mittel **2.341.769** GKV-Patienten und für die Teilpopulation 2 **206.328** GKV-Patienten.

c: Entsprechend der Fachinformation für SPIRIVA<sup>®</sup> 18 µg ist die Verwendung des HandiHaler<sup>®</sup> „bis zu einem Jahr lang“ vorgesehen. Die Jahrestherapiekosten wurden dementsprechend berechnet auf Grundlage der einmaligen Verordnung von SPIRIVA<sup>®</sup> mit HandiHaler<sup>®</sup> 30 Kapseln und Deckung des darüber hinaus gehenden Bedarfes durch die SPIRIVA<sup>®</sup> Nachfüllpackung 90 Kapseln.

d: Novopulmon ist nur in Teilpopulation 2 Bestandteil der zVT.

Die Jahrestherapiekosten (nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte) der zum Stand vom 15.01.2015 im deutschen Markt verfügbaren Packungen werden im Folgenden kurz aufgeführt:

- Spiolto<sup>®</sup> Respimat<sup>®</sup> 4 mL 1x täglich → 992,80 EUR
- Spiolto<sup>®</sup> Respimat<sup>®</sup> 3x 4 mL 1x täglich → 917,93 EUR
- SPIRIVA<sup>®</sup> mit HandiHaler<sup>®</sup> 30 Kapseln 1x täglich → 759,08 EUR
- SPIRIVA<sup>®</sup> Nachfüllpack 30 Kapseln 1x täglich → 742,53 EUR

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahres-thera-piekosten pro Patient in Euro	Jahresthera-piekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurz-bezeichnung				
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SPIRIVA<sup>®</sup> Nachfüllpack 60 Kapseln 1x täglich → 677,08 EUR</li> <li>▪ SPIRIVA<sup>®</sup> Nachfüllpack 90 Kapseln 1x täglich → 650,39 EUR</li> <li>▪ Spiriva<sup>®</sup> Respimat<sup>®</sup> 4 mL 1x täglich → 763,46 EUR</li> <li>▪ Spiriva<sup>®</sup> Respimat<sup>®</sup> 2x 4 mL 1x täglich → 710,41 EUR</li> <li>▪ Spiriva<sup>®</sup> Respimat<sup>®</sup> 3x 4 mL 1x täglich → 670,71 EUR</li> <li>▪ Foradil<sup>®</sup> P Inhalationskapseln 2x täglich → 342,33 EUR</li> <li>▪ Serevent<sup>®</sup> Diskus<sup>®</sup> 60 Einzeldosen Pulver 2x täglich → 431,73 EUR</li> <li>▪ Serevent<sup>®</sup> Dosieraerosol 4x täglich → 448,16 EUR</li> <li>▪ Novopulmon<sup>®</sup> 200 µg Novolizer<sup>®</sup> Inhalat.+Patr.3x200ED 4x täglich → 160,33 EUR</li> </ul>					



## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

Spiolto<sup>®</sup> Respimat<sup>®</sup> (Tiotropium+Olodaterol) ist nur zur Inhalation bestimmt. Um die richtige Anwendung des Arzneimittels zu gewährleisten, soll der Patient von einem Arzt oder medizinisch-pharmazeutischem Fachpersonal im Gebrauch des Inhalators geschult werden.

Die empfohlene Tagesdosis für Erwachsene beträgt 5 µg Tiotropium und 5 µg Olodaterol, entsprechend der Inhalation von 2 Hüben einmal täglich zur gleichen Tageszeit. Die empfohlene Dosis sollte nicht überschritten werden.

Bei Überdosierung sollte die Behandlung mit Spiolto<sup>®</sup> Respimat<sup>®</sup> unterbrochen werden. Eine supportive und symptomatische Behandlung ist indiziert, in schweren Fällen eine Hospitalisierung.

Ältere Patienten, Patienten mit leichter und mittelgradiger Leberfunktionsstörung sowie Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung können Spiolto<sup>®</sup> Respimat<sup>®</sup> in der empfohlenen Dosis anwenden. Bei Patienten mit mittelgradiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance  $\leq 50$  mL/min) sollte das Arzneimittel nur angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen das mögliche Risiko überwiegt.

Mit Vorsicht angewendet werden sollte Spiolto<sup>®</sup> Respimat<sup>®</sup> bei Patienten mit Engwinkelglaukom, Prostatahyperplasie oder Blasenhalobstruktion sowie bei Patienten mit anamnestisch bekanntem Myokardinfarkt innerhalb des letzten Jahres, mit instabiler oder lebensbedrohlicher kardialer Arrhythmie, mit Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz innerhalb des letzten Jahres oder mit diagnostizierter paroxysmaler Tachykardie ( $>100$  Schläge/Minute) sowie bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen, insbesondere mit ischämischer Herzerkrankung, schwerer kardialer Dekompensation, kardialen Arrhythmien, hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie, Hypertonie und Aneurysma, bei Patienten mit konvulsiven Erkrankungen oder Thyreotoxikose, bei Patienten mit bekannter oder vermuteter Verlängerung des QT-Intervalls (z. B. QT  $>0,44$  s) und bei Patienten, die ungewöhnlich stark auf sympathomimetische Amine ansprechen. Bei einer anstehenden Operation unter Narkose mit halogenierten Kohlenwasserstoffen ist wegen einer erhöhten Anfälligkeit für kardiale Nebenwirkungen durch beta-adrenerge Bronchodilatoren Vorsicht

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

geboten. Des Weiteren sollten die Patienten darüber informiert werden, dass das Autofahren und Bedienen von Maschinen mit Vorsicht erfolgen soll.

Spiolto<sup>®</sup> Respimat<sup>®</sup> darf nicht angewendet werden bei Asthma sowie zur Behandlung akuter Bronchospasmen, d. h. als Notfallmedikament. Falls ein paradoxer Bronchospasmus auftritt, muss Spiolto<sup>®</sup> Respimat<sup>®</sup> sofort abgesetzt und durch eine alternative Therapie ersetzt werden.

Spiolto<sup>®</sup> Respimat<sup>®</sup> ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile und bei Patienten mit anamnestisch bekannter Überempfindlichkeit gegen Atropin oder eines seiner Derivate.

Aus Vorsichtsgründen empfiehlt es sich, die Anwendung von Spiolto<sup>®</sup> Respimat<sup>®</sup> während der Schwangerschaft zu vermeiden. Es sollte eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen fortgesetzt bzw. unterbrochen oder die Behandlung mit Spiolto<sup>®</sup> Respimat<sup>®</sup> fortgesetzt bzw. unterbrochen werden sollte.

Ausführlichere Informationen sind der vollständigen, aktuellen und verbindlichen Fachinformation zu entnehmen.