

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

Tiotropium/Olodaterol (Spiolto[®] Respimat[®])

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Modul 3 A

Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	11
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	11
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	18
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	28
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	33
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	44
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	45
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	46
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	52
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	52
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	56
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	59
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	64
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	69
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	73
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	75
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	76
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	77
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	77
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	92
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	92
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	92
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	95
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	95
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	96

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Einteilung nach Ausmaß der Atemwegsobstruktion nach Bundesärztekammer et al. (2012) und GOLD (2015).....	15
Tabelle 3-2: Schweregradeinteilung der COPD gemäß GOLD-Report (GOLD, 2015).....	16
Tabelle 3-3: Therapieempfehlungen gemäß NVL (Bundesärztekammer et al., 2012).....	21
Tabelle 3-4: Therapieempfehlungen gemäß GOLD-Report (GOLD, 2015).....	23
Tabelle 3-5: Prävalenz der COPD nach Alter und Geschlecht bei Probanden im Alter ≥ 40 Jahren nach (Geldmacher et al., 2008).....	30
Tabelle 3-6: Prävalenz der COPD nach Packungsjahren und Geschlecht bei Probanden im Alter ≥ 40 Jahren nach (Geldmacher et al., 2008).....	30
Tabelle 3-7: Prävalenz der COPD in Deutschland (Jahr 2005).....	32
Tabelle 3-8: Entwicklung der Prävalenz der COPD bis zum Jahr 2020.....	33
Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	34
Tabelle 3-10: Prävalenz der COPD nach Schweregrad bei Probanden im Alter von ≥ 40 Jahren nach Geldmacher et al. (2008).....	35
Tabelle 3-11: Anzahl der ≥ 40 -jährigen Patienten mit COPD in Deutschland im Jahr 2013 nach Schweregrad.....	36
Tabelle 3-12: Anzahl der ≥ 40 -jährigen (GKV-) Patienten mit COPD in Deutschland im Jahr 2013 nach Schweregrad.....	37
Tabelle 3-13: Anzahl der ≥ 40 -jährigen Patienten mit COPD in Deutschland im Jahr 2005 nach Schweregrad.....	38
Tabelle 3-14: Anzahl der ≥ 40 -jährigen (GKV-) Patienten mit COPD in Deutschland im Jahr 2005 nach Schweregrad.....	39
Tabelle 3-15: Anzahl der 18- bis 39-jährigen Patienten mit COPD in Deutschland im Jahr 2005 nach Schweregrad.....	40
Tabelle 3-16: Anzahl der 18- bis 39-jährigen (GKV-) Patienten mit COPD im Jahr 2005 in Deutschland nach Schweregrad.....	40
Tabelle 3-17: Geschätzte Zunahme der Anzahl der (GKV-) Patienten mit COPD seit 2005..	41
Tabelle 3-18: Zusammenfassende Darstellung der Obergrenze für die Anzahl der GKV-Patienten mit COPD nach Schweregrad.....	41
Tabelle 3-19: Zusammenfassende Darstellung der Anzahl der (GKV-) Patienten mit COPD nach Schweregrad.....	42
Tabelle 3-20: Zusammenfassende Darstellung der Anzahl der (GKV-) Patienten mit COPD in der Zielpopulation.....	43
Tabelle 3-21: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	45
Tabelle 3-22: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	54

Tabelle 3-23: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	56
Tabelle 3-24: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	57
Tabelle 3-25: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	60
Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	65
Tabelle 3-27: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	67
Tabelle 3-28: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	68
Tabelle 3-29: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	70
Tabelle 3-30: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung (Risk-Management-Plan)	93

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BI	Boehringer Ingelheim
BOLD	Burden of Obstructive Lung Disease
cAMP	3'-5'-cyclic adenosine monophosphate (zyklisches Adenosin-3',5'-monophosphat)
CAT	COPD Assessment Test
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
CYP	Cytochrom P450
DALY	Disability-adjusted life years
DDD	Defined Daily Dose (definierte Tagesdosis)
DMP	Disease Management Programm
DPI	Dry powder inhaler (Trockenpulverinhalator)
ECLIPSE	Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency (europäische Arzneimittelbehörde)
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FEV ₁	Forced expiratory volume in 1 second (forciertes Einsekundenvolumen)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBD	Global Burden of Disease
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
ICS	Inhaled corticosteroid (inhalatives Kortikosteroid)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung

LABA	Long-acting beta2-agonist (langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum; langwirksamer Beta-2-Adrenozeptor-Agonist)
LAMA	Long-acting muscarinic antagonist (langwirksames Anticholinergikum; langwirksamer Antagonist muskarinerger Rezeptoren)
MAO-Hemmer	Monoaminoxidase-Hemmer
MDI	Metered dose inhaler (Dosieraerosol)
mMRC	Modified British Medical Research Council
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
PDE-4	Phosphodiesterase-4
pMDI	Pressurized metered dose inhaler (treibgasbetriebenes Dosieraerosol)
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
QTc	Frequenzkorrigierte QT-Zeit
RMP	Risk-Management-Plan
SABA	Short-acting beta2-agonist (kurzwirksames Beta-2-Sympathomimetikum; kurzwirksamer Beta-2-Adrenozeptor-Agonist)
SAMA	Short-acting muscarinic antagonist (kurzwirksames Anticholinergikum; kurzwirksamer Antagonist muskarinerger Rezeptoren)
SGB	Sozialgesetzbuch
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
WISDOM	Withdrawal of Inhaled Steroids during Optimized Bronchodilator Management
YLD	Years lived with disability
YLL	Years of life lost due to premature death
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zusammenfassung des Abschnitts 3.1

In Übereinstimmung mit den Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), erbringt Boehringer Ingelheim (BI) den Nachweis des Zusatznutzens gegenüber Tiotropium bzw. Tiotropium in Kombination mit inhalativen Kortikosteroiden (inhaled corticosteroids, ICS) als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT).

Die Wahl der zVT gründet auf dem Vorliegen zweier direkt vergleichender Studien zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und Tiotropium.

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Für Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) mit mittlerem Schweregrad (Schweregrad II) und Patienten mit schwerer oder sehr schwerer COPD (Schweregrad III-IV) mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr ist die zVT Tiotropiumbromid (pharmakologisch wirksamer Anteil und im Folgenden so bezeichnet: Tiotropium). Für Patienten mit schwerer oder sehr schwerer COPD (Schweregrad III-IV), die mindestens zwei Exazerbationen pro Jahr haben, ist die zVT Tiotropium in Kombination mit ICS.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

In einem Beratungsgespräch mit dem G-BA am 10.12.2014 (Vorgangsnummer 2014-B-104) hat der G-BA in Anlehnung an die letztgültige Nationale VersorgungsLeitlinie (NVL) folgende zVT empfohlen (G-BA, 2014):

- 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 ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr: zusätzlich inhalative Kortikosteroide

Für den direkten Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und Tiotropium liegen BI zwei randomisierte kontrollierte Studien vor. In diesen Studien erhielten insgesamt 1.029 Patienten Tiotropium/Olodaterol und 1.034 Patienten Tiotropium, jeweils aus dem Respimat® Inhalator (BI, 2014).

Für den direkten Vergleich mit einer Monotherapie mit einem der vom G-BA genannten langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol), sowie der Kombination aus langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika und Tiotropium liegen BI keine Studien im Anwendungsgebiet vor.

Aus den hier genannten Gründen erbringt BI den Nachweis des Zusatznutzens gegenüber den vom G-BA als zVT empfohlenen Therapieoptionen Tiotropium bzw. Tiotropium in Kombination mit ICS.

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

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben in diesem Abschnitt wurden dem Protokoll zum Beratungsgespräch mit dem G-BA entnommen.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

- [1] BI 2014. Clinical Trial Report 1237.9991 (1237.5 and 1237.6 combined) - Combined analysis of efficacy data obtained in the twin studies 1237.5 and 1237.6 - Randomised, double-blind, parallel group studies to assess the efficacy and safety of 52 weeks of once daily treatment of orally inhaled tiotropium + olodaterol fixed dose combination (2.5 µg / 5 µg; 5 µg / 5 µg) (delivered by the Respimat[®] Inhaler) compared with the individual components (2.5 µg and 5 µg tiotropium, 5 µg olodaterol) (delivered by the Respimat[®] Inhaler) in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) [TOnadoTM 1 and TOnadoTM 2]. (Data on file) 09.04.2014.
- [2] G-BA. 2014. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-Nutzen-V, Beratungsanforderung 2014-B-104. (Data on file) 15.01.2015.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Zusammenfassung des Abschnitts 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 (Dyspnoe). Neben diesen lungenspezifischen Symptomen hat die Erkrankung auch systemische Auswirkungen wie Rechtsherzinsuffizienz, Gewichtsverlust, Skelettmuskeldysfunktion und Ernährungsanomalien. Zusätzlich zu diesen Krankheitssymptomen der stabilen COPD erleiden viele Patienten sogenannte Exazerbationen – vorübergehende krisenhafte Verschlechterungen der Symptomatik – 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 vier Schweregrade I-IV anhand des Ausmaßes der Atemwegsobstruktion (beurteilt anhand des forcierten Einsekundenvolumens [forced expiratory volume in 1 second, FEV₁] mittels Spirometrie). In Patienten mit leichtgradiger COPD (Schweregrad I) ist eine

Dauerbehandlung nicht indiziert. Die Zielpopulation für Spiolto[®] Respimat[®] umfasst daher erwachsene Patienten mit COPD vom Schweregrad II oder höher, für die eine Dauerbehandlung angezeigt ist.

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

Beschreibung der Erkrankung

Pathogenese und Symptomatik

Die COPD ist gemäß der Definition der letztgültigen NVL eine chronische Lungenerkrankung mit progredienter, auch nach Gabe von Bronchodilatoren und/oder Kortikosteroiden nicht vollständig reversibler Atemwegsobstruktion auf dem Boden einer chronischen Bronchitis oder eines Lungenemphysems (Bundesärztekammer et al., 2012). Im Zentrum der Pathogenese der COPD steht eine Entzündungsreaktion der Lunge auf schädliche Gase oder Partikel, die die Atemwegsobstruktion induziert und zu strukturellen Veränderungen und einer mukoziliären Dysfunktion führt (Vogelmeier et al., 2006).

Die Hauptsymptome umfassen chronischen Husten, Auswurf und Atemnot (Dyspnoe) (Bundesärztekammer et al., 2012). Obwohl die COPD hauptsächlich die Lunge betrifft, hat die Erkrankung auch systemische Auswirkungen (Vogelmeier et al., 2006). Wenn die geschädigte Lunge den Körper nicht mehr ausreichend mit Sauerstoff versorgen kann, kommt es zu Beeinträchtigungen der anderen Organe. Da mehr Blut durch die Lunge gepumpt werden muss, erhöht sich beispielsweise die Belastung für das Herz, was zu einer Rechtsherzinsuffizienz führen kann (IQWiG, 2007). Außerdem verursacht die COPD bei den Patienten häufig Gewichtsverlust, Skelettmuskeldysfunktion und Ernährungsanomalien (GOLD, 2015).

Da sich die Erkrankung häufig bei Rauchern mittleren Alters entwickelt, haben die Patienten oft verschiedene andere Erkrankungen, die mit dem Rauchen oder dem Alter einhergehen (GOLD, 2015). Die häufigsten Komorbiditäten der COPD sind kardiovaskuläre Erkrankungen, aber auch Lungenkrebs, Depressionen, Osteoporose, Diabetes und Infektionen sind bei COPD-Patienten häufig zu beobachten (GOLD, 2015).

Die COPD wirkt sich insgesamt deutlich auf die Lebensqualität aus. Eine norwegische Gesundheitsumfrage zeigte bei Patienten mit COPD der Schweregrade II-IV im Vergleich zur

gesunden Bevölkerung eine relevant eingeschränkte Lebensqualität, die mit zunehmendem Schweregrad weiter abnahm (Bentsen et al., 2013). Bereits bei gering ausgeprägter Atemwegsobstruktion sind symptomatische COPD-Patienten in ihren alltäglichen Aktivitäten und ihrer Lebensqualität eingeschränkt (Bridevaux et al., 2008; Ofir et al., 2008). Im Endstadium der Erkrankung ist die Lebensqualität eines COPD-Patienten mit der eines Lungenkrebs-Patienten im Endstadium vergleichbar oder sogar schlechter (Habraken et al., 2009).

Krankheitsverlauf

Die COPD verläuft progredient und äußert sich in einem irreversiblen Leistungsverlust der Lunge. Das Befinden, die Leistungsfähigkeit und die Lebensqualität der Patienten werden dabei vor allem durch die rezidivierenden Exazerbationen und die zunehmende Auswirkung der Erkrankung auf andere Organe beeinträchtigt (Vogelmeier et al., 2007). Die allmähliche Verengung der Atemwege äußert sich vor allem in Atemnot (O'Donnell und Laveneziana, 2007), die im Gegensatz zum Asthma bronchiale in der Regel nicht anfallsweise, sondern unter Belastung auftritt. Dabei setzt die Atemnot mit Fortschreiten der Erkrankung bei abnehmender Belastungsintensität ein. Die Atemnot ruft bei den Patienten ein Gefühl des Erstickens hervor; aus Angst davor vermeidet der Patient bewusst oder unbewusst körperliche Belastungen. Jedoch führt diese Schonung unter Vermeidung jeglicher Anstrengung zu einer weiteren Abnahme der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gleichzeitiger Zunahme der Atemnot (ZuWallack, 2007). Inaktivität, soziale Isolierung und Depression der Betroffenen sind häufig die Folgen dieser Abwärtsspirale (Vogelmeier et al., 2007).

Zusätzlich zu diesen Charakteristika der stabilen COPD erleiden viele Patienten Exazerbationen. Dabei handelt es sich um vorübergehende krisenhafte Verschlechterungen der Symptomatik, die ungeplante Arztkontakte und eine Intensivierung der Therapie – oft mit Kortikosteroiden in Tablettenform und/oder Antibiotika – erfordern (mittelschwere Exazerbationen) oder sogar eine stationäre Krankenhausbehandlung (schwere Exazerbationen) notwendig machen (Donaldson et al., 2005). Die Ergebnisse der ECLIPSE-Studie konnten deutlich zeigen, dass Exazerbationen bereits gehäuft in frühen Erkrankungsstadien der COPD auftreten können. In dieser Studie hatte sogar jeder 5. Patient im Stadium II nach GOLD bereits häufige Exazerbationen (Agusti et al., 2010).

Neben dem negativen Einfluss auf die Lebensqualität der COPD-Patienten, verschlechtern diese Exazerbationen auch die Krankheitssymptome und die Lungenfunktion, was mehrere Wochen anhalten kann (Donaldson et al., 2002; Seemungal und Wedzicha, 2009). Jede Exazerbation kann zu einer beschleunigten Abnahme der Lungenfunktion führen (Suissa et al., 2012). Zudem ist das Auftreten von schweren Exazerbationen mit einer erhöhten Mortalität verbunden. Eine Meta-Analyse von Hoogendoorn et al. (2011) zeigte, dass 6,7% der Patienten, die aufgrund einer schweren Exazerbation hospitalisiert wurden, im Krankenhaus versterben. Auch über die Dauer des Krankenhausaufenthaltes hinaus blieb das Mortalitätsrisiko hoch. Die Mortalitätsrate stieg in dieser Meta-Analyse 3 bzw. 6 Monate nach dem Krankenhausaufenthalt auf 18% bzw. 26% an. Diese Ergebnisse verdeutlichen die Dringlichkeit der Prävention von Exazerbationen (Hoogendoorn et al., 2011).

Risikofaktoren

Tabakrauchen stellt weltweit den bedeutendsten Risikofaktor für die Entwicklung der COPD dar, wobei auch das Passivrauchen das Risiko erhöht (GOLD, 2015). 90% der COPD-bedingten Todesfälle sind auf das Rauchen zurückzuführen (Tashkin und Murray, 2009). Etwa 15-20% der Raucher entwickeln eine COPD (Vogelmeier et al., 2006). Das Fortschreiten der Erkrankung korreliert mit der Zahl der täglich konsumierten Zigaretten (Vogelmeier et al., 2007).

Neben dem Tabakrauchen können Atemwegsinfekte in der Kindheit oder Störungen im Wachstum der Lunge zur Entwicklung einer COPD beitragen (Barker et al., 1991; Lawlor et al., 2005). Ein weiterer Risikofaktor ist die Exposition gegenüber Noxen am Arbeitsplatz und/oder im häuslichen Umfeld (Balmes et al., 2003; Orozco-Levi et al., 2006). Auch für genetische Faktoren, wie z. B. ein alpha-1-Antitrypsinmangel oder ein Defekt des Gens für das Enzym Metalloproteinase 12, wurde eine Assoziation mit der Entwicklung einer COPD gezeigt (Stoller und Aboussouan, 2005; Hunninghake et al., 2009).

Diagnose

Zu Beginn der Erkrankung wird die COPD häufig nicht erkannt, da die Patienten ihre körperlichen Beeinträchtigungen auf das Alter oder Gewichtszunahmen zurückführen (Price et al., 2011) oder davon ausgehen, der chronische Husten sei eine zu erwartende Folge des Rauchens oder bestimmter Umwelteinflüsse (GOLD, 2015). Da jedoch in frühen Stadien der COPD der jährliche Lungenfunktionsverlust deutlich größer als in späteren ist, kommt der frühzeitigen Erkennung, Diagnose und Erhaltungstherapie eine besondere Bedeutung zu, um die beste Symptomkontrolle zu erreichen und eine Krankheitsprogression verzögern zu können (Price et al., 2011). Auch unter sozio-ökonomischen Gesichtspunkten ist eine frühe Behandlung der COPD vorteilhaft, um das Fortschreiten der Erkrankung zu verzögern und damit den steigenden Gesundheitskosten sowie Belastungen durch Arbeitsausfälle und Frührenten entgegenzuwirken (Nowak et al., 2004).

Zur Diagnosestellung sollte bei Risikopersonen (vor allem Rauchern) die Symptomatik von Husten, Dyspnoe, reduzierter Leistungsfähigkeit und gehäuft vorkommenden Infekten aktiv erfragt und der Patient sorgfältig körperlich untersucht werden. Die mittels einer Lungenfunktionsanalyse nachgewiesene (und bei Bronchodilatation nicht vollständig reversible) Atemwegsobstruktion sichert die Diagnose ab. Die weitere Diagnostik (z. B. Röntgenaufnahme des Thorax, Elektrokardiogramm, Blutgasanalyse) dient im Wesentlichen der Differenzialdiagnose. Asthma gehört neben Herzinsuffizienz und interstitiellen Lungenerkrankungen zu den wichtigsten Differenzialdiagnosen, da sich die Symptome sehr ähneln können. Atemnot sowie kontinuierliche Atemnebengeräusche treten bei Asthma und COPD auf, Asthma ist jedoch häufig mit anderen allergischen Erkrankungen der Haut oder der oberen Atemwege assoziiert. Während das Asthma häufig in jüngeren Jahren auftritt, ist die COPD eher eine Erkrankung des höheren Alters. Asthma verläuft anfallsartig, wobei zwischen den einzelnen Anfällen beschwerdefreie Intervalle liegen, in denen häufig ein Normalbefund erhoben wird. Die COPD zeichnet sich hingegen durch eine chronische,

irreversible Atemwegobstruktion aus. Es gibt jedoch auch Patienten, bei denen beide Erkrankungen diagnostiziert werden (Burkhardt und Pankow, 2014).

Einteilung der Erkrankung in Schweregrade

Die Einteilung der Erkrankung erfolgt gemäß der letztgültigen NVL anhand des Ausmaßes der Atemwegobstruktion (beurteilt anhand des FEV₁ mittels Spirometrie) (Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1: Einteilung nach Ausmaß der Atemwegobstruktion nach Bundesärztekammer et al. (2012) und GOLD (2015)

Schweregrad	Ausmaß der Atemwegobstruktion	Messwert für das Einsekundenvolumen
I	leichtgradig	FEV ₁ ≥80% Soll
II	mittelgradig	50% ≤ FEV ₁ <80% Soll
III	schwer	30% ≤ FEV ₁ <50% Soll
IV	sehr schwer	FEV ₁ <30% Soll

Neue Daten haben jedoch gezeigt, dass diese Einteilung der Komplexität der Erkrankung nicht gerecht wird (Greulich et al., 2012). Seit der Aktualisierung des Reports der Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Ende 2011/Anfang 2012 wurde daher die Klassifikation der COPD um die beiden Dimensionen „Ausmaß der Symptome“ und „Risiko zukünftiger Exazerbationen“ erweitert (Greulich et al., 2012). Die Symptome werden anhand von Fragebögen bewertet; entweder durch den modifizierten Fragebogen des British Medical Research Council (mMRC) zur Luftnot oder durch den COPD Assessment Test (CAT) (GOLD, 2015). Die im aktuell veröffentlichten GOLD-Report vom Januar 2015 beschriebenen vier Gruppen (A-D) sind Tabelle 3-2 zu entnehmen.

Das Risiko für einen ungünstigen klinischen Verlauf (Exazerbationen, Mortalität) ergibt sich zum einen durch das Ausmaß der Atemwegobstruktion. Dabei haben Patienten mit leicht- oder mittelgradiger Atemwegobstruktion (Schweregrad I oder II) ein niedriges Risiko, Patienten mit schwerer oder sehr schwerer Atemwegobstruktion (Schweregrad III oder IV) ein hohes Risiko (GOLD, 2015). Zum anderen sollte die Anzahl und Schwere der in den vergangenen 12 Monaten aufgetretenen Exazerbationen evaluiert werden, da stattgehabte Exazerbationen bei der COPD einen hohen Vorhersagewert für zukünftige Exazerbationen haben (Hurst et al., 2010). Hat der Patient zwei oder mehr Exazerbationen erlitten oder mindestens eine Exazerbation, die zu einer Hospitalisierung führte, so hat er ein hohes Risiko für weitere Exazerbationen. Sollte ein Patient anhand dieser Bewertungsmaßstäbe nicht eindeutig klassifizierbar sein, also einer der Maßstäbe auf ein hohes und einer auf ein niedriges Risiko hindeuten, so sollte der Patient gemäß dem hohen Risiko klassifiziert werden. Beispielweise wäre ein Patient mit einem FEV₁ zwischen 50% und 80% Soll (Schweregrad II) und damit einem niedrigen Risiko für Exazerbationen eigentlich der Gruppe A oder B zuzuordnen. Erlitt dieser Patient im letzten Jahr jedoch mindestens zwei

Exazerbationen, so sollte er trotz der nur mittelgradigen Atemwegsobstruktion der Gruppe C oder D zugeordnet werden (GOLD, 2015).

Tabelle 3-2: Schweregradeinteilung der COPD gemäß GOLD-Report (GOLD, 2015)

Gruppe	Charakteristika	Spirometrie	Exazerbationen pro Jahr	mMRC	CAT
A	Geringes Risiko, wenig Symptome	GOLD I-II (FEV ₁ >50% Soll)	≤1	0-1	<10
B	Geringes Risiko, mehr Symptome	GOLD I-II (FEV ₁ >50% Soll)	≤1	≥2	≥10
C	Höheres Risiko, wenig Symptome	GOLD III-IV (FEV ₁ ≤50% Soll)	≥2	0-1	<10
D	Höheres Risiko, mehr Symptome	GOLD III-IV (FEV ₁ ≤50% Soll)	≥2	≥2	≥10

Quelle: modifiziert aus (GOLD, 2015)

Der GOLD-Report spezifiziert die Behandlungsempfehlungen für diese Gruppen nicht mehr nur anhand der durch das Ausmaß der Atemwegsobstruktion bestimmten Schweregrade, sondern gemäß den in Tabelle 3-2 definierten Gruppen (siehe Abschnitt 3.2.2, Tabelle 3-4).

Die deutsche NVL zur COPD der Bundesärztekammer, der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) und der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) befindet sich derzeit in Überarbeitung; in der zur Verfügung stehenden letztgültigen Version vom Januar 2012 (Bundesärztekammer et al., 2012) findet sich eine solche Anpassung noch nicht. Der Stufenplan für die Behandlung der COPD orientiert sich in der letztgültigen NVL daher noch an den in Tabelle 3-1 dargestellten Schweregraden (siehe Abschnitt 3.2.2, Tabelle 3-3).

Krankheitslast

Die COPD gilt weltweit als eine der häufigsten Todesursachen (GOLD, 2015) und war in Deutschland im Jahr 2013 die fünfthäufigste Todesursache (Statistisches Bundesamt, 2013). In der deutschen Todesursachenstatistik des Bundes und der Länder folgt die COPD (ICD10 J44.-) dem Lungenkarzinom und ist von Rang 9 im Jahr 1998 mit 16.686 Sterbefällen auf Rang 5 mit 28.882 Sterbefällen im Jahr 2013 vorgerückt (Gesundheitsberichterstattung des Bundes, 2014). Hochrechnungen der World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation, WHO) basierend auf Daten der Global Burden of Disease (GBD) Studie aus dem Jahr 1990 gehen davon aus, dass bis zum Jahr 2020 die COPD auf Platz 3 der weltweiten Statistik für Todesursachen stehen wird (Bakke et al., 2011). Da Tabakrauchen in den industrialisierten Ländern der bedeutendste Risikofaktor ist und der Tabakkonsum derzeit grundsätzlich abnimmt, gehen neuere Hochrechnungen davon aus, dass bis zum Jahr 2030 die COPD auf Platz 4 der weltweit häufigsten Todesursachen stehen wird (Mathers und Loncar, 2006).

Gemäß der GBD-2010-Studie für Deutschland, welche die Krankheitslast auf Bevölkerungsebene beschreibt und diskutiert, gehört die COPD zu den 10 bedeutendsten Ursachen für disability-adjusted life years (DALY) (Plass et al., 2014). DALY sind ein absolutes Maß für verlorene gesunde Lebensjahre aufgrund von vorzeitigem Tod sowie nicht tödlichen Erkrankungen, welche mit einer reduzierten Lebensqualität einhergehen. DALY werden additiv aus einer Mortalitäts- sowie Morbiditätskomponente berechnet, den (a) years of life lost due to premature death (YLL) und den (b) years lived with disability (YLD). Letztere nutzen Gewichtungsfaktoren, welche, auf Basis von populationsbasierten Studien, die Auswirkungen von Erkrankungen standardisiert und vergleichbar quantifizieren (Murray et al., 2012). Die Krankheitslast von COPD in absoluten DALY von 1990 bis 2010 ist bei den Männern in etwa gleich geblieben, mit einem Trend zum Rückgang (-7%; 95%-Unsicherheitsintervall [-16; 2]). Die Krankheitslast verschob sich in Richtung der Morbiditätseffekte. Bei Frauen sind die absoluten DALY hingegen im gleichen Zeitraum um 15% gestiegen (95%-Unsicherheitsintervall [3; 28]). Die Krankheitslast der COPD ist damit sowohl bei Männern als auch Frauen größer als die des Diabetes mellitus (Plass et al., 2014).

Krankheitskosten

Die Versorgung von COPD-Patienten erfordert einen beträchtlichen Ressourceneinsatz. Die Krankheitskosten stehen dabei im Zusammenhang mit dem Schweregrad der Erkrankung und den Exazerbationen (Nowak et al., 2004).

Eine deskriptive Analyse des bewerteten Ressourcenverbrauchs im Zusammenhang mit COPD aus dem Jahre 2001 schätzte die jährlichen Gesamtkosten pro Patient aus gesamtgesellschaftlicher Sicht auf durchschnittlich 3.027 EUR. Fast zwei Drittel (1.944 EUR) davon wurden durch die gesetzliche Krankenversicherung getragen, wobei die Kosten pro Jahr am höchsten waren für Patienten mit schwerer COPD (3.960 EUR), im Vergleich zu Patienten mit mittelgradiger (2.358 EUR) oder leichtgradiger (1.482 EUR) COPD. Krankenhausaufenthalte bildeten den Hauptanteil der Kosten, welcher überdies mit zunehmendem Schweregrad anstieg (Nowak et al., 2004).

Auf Basis einer populationsbasierten Befragung in den Jahren 2008/2009 ermittelten auch Menn et al. (2012) eine Zunahme der jährlichen Kosten in Abhängigkeit vom COPD-Schweregrad. Die adjustierten Mehrkosten der COPD mittleren Grades und höher (Schweregrad II+) betragen 982 EUR pro Jahr verglichen mit den geschätzten 1.830 EUR Gesamtkosten der Patienten mit leichtgradiger COPD (Schweregrad I). Adjustiert wurde für die möglichen Störgrößen Geschlecht, Alter und Bildungsniveau. Mit ungefähr der Hälfte aller direkten Kosten ist auch in dieser Studie der größte Anteil der Ausgaben auf stationäre Krankenhausaufenthalte zurückzuführen.

Definition der Zielpopulation

Spiolto[®] Respimat[®] ist gemäß der deutschen Zulassung indiziert als Bronchodilatator zur Dauerbehandlung, um bei erwachsenen Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) die Symptome zu lindern (BI, 2015). Da gemäß der letztgültigen NVL eine Dauerbehandlung der COPD erst ab Schweregrad II angezeigt ist, sind Patienten

mit Schweregrad I nicht Teil der Zielpopulation für Spiolto[®] Respimat[®]. Die Zielpopulation für Spiolto[®] Respimat[®] umfasst somit erwachsene Patienten mit COPD vom Schweregrad II oder höher, für die eine Dauerbehandlung angezeigt ist.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Zusammenfassung des Abschnitts 3.2.2

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.

Die Empfehlungen zur zVT durch den G-BA erfolgten auf Grundlage der Klassifizierung und der Therapieempfehlungen der letztgültigen NVL. Diese empfiehlt für COPD-Patienten mit Schweregrad I ausschließlich kurzwirksame Bronchodilatoren nach Bedarf, ab Schweregrad II sollen die Patienten zusätzlich mit langwirksamen Bronchodilatoren behandelt werden. Bei COPD-Patienten mit wiederholten Exazerbationen (>1/Jahr) ab Schweregrad III, soll zusätzlich ICS als Dauertherapie gegeben werden.

Tiotropium und Olodaterol als Fixdosis-Kombinationsarzneimittel hat aufgrund unterschiedlicher Wirkmechanismen einen additiven bronchodilatatorischen Effekt gegenüber den Einzelsubstanzen. Zudem haben Fixdosis-Kombinationspräparate zur COPD-Therapie den Vorteil, dass beide Wirkstoffe über einen einzigen Inhalator verabreicht werden können. Das Behandlungsregime wird vereinfacht, die Gesamtzahl an verabreichten Arzneimitteln reduziert und damit die Adhärenz der Patienten verbessert. Der Respimat[®] 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 von der inspiratorischen Anstrengung des Patienten unabhängige Dosisfreisetzung auszeichnet. Die Behandlung mit Spiolto[®] Respimat[®] stellt demnach eine optimale Therapieoption für COPD dar.

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

Therapieziele

Die COPD ist behandelbar, aber nicht heilbar, weshalb die Patienten häufig über lange Zeiträume ärztlich begleitet werden müssen (Greulich et al., 2012).

Bei der Behandlung der COPD gilt es gemäß dem aktuellen GOLD-Report (GOLD, 2015), die Symptome und die Risiken für die Patienten zu reduzieren. Es werden die folgenden Therapieziele definiert:

Symptomreduktion

- Linderung der Symptome
- Steigerung der körperlichen Belastbarkeit
- Verbesserung des Gesundheitszustands

Risikoreduktion

- Verlangsamung der Krankheitsprogression
- Vorbeugung und Behandlung von Exazerbationen
- Reduktion der Mortalität

Die letztgültige NVL nennt als zusätzliche Therapieziele die Vorbeugung und Behandlung von Komplikationen, die Verkürzung der Dauer von Exazerbationen sowie die Verbesserung der Lebensqualität (Bundesärztekammer et al., 2012).

Zur Verhinderung und Behandlung der COPD ist es von Bedeutung, die individuellen Risikofaktoren der Patienten zu erkennen und, wenn möglich, die Exposition zu reduzieren. Da das Rauchen der bedeutendste und am einfachsten erkennbare Risikofaktor ist, sollten alle Patienten dazu ermutigt werden, mit dem Rauchen aufzuhören. Die Reduktion anderer Risikofaktoren wie der Exposition gegenüber berufsbedingten Stäuben, Rauch und Gasen sowie anderer Luftverschmutzungen in Innenräumen sollte ebenfalls angestrebt werden (Bundesärztekammer et al., 2012; GOLD, 2015).

Bestehende Behandlungsmöglichkeiten

Die Pharmakotherapie ist essentiell, um die Symptome der Patienten zu lindern und die Häufigkeit und die Schwere von Exazerbationen zu reduzieren. Weiterhin können dadurch der allgemeine Gesundheitszustand und die körperliche Belastbarkeit verbessert werden (GOLD, 2015). Gemäß der letztgültigen NVL sollte der Therapieerfolg einer Pharmakotherapie anhand der Beeinflussung des Befindens (Gesundheitszustand, Lebensqualität), der Symptome (Atemnot in Ruhe und/oder bei Belastung, Husten, Auswurf), der körperlichen Belastbarkeit sowie anhand von Kenngrößen der Lungenfunktion (FEV₁, Resistance, intrathorakales Gasvolumen, Residualvolumen, arterielle Blutgase) beurteilt werden (Bundesärztekammer et al., 2012).

Die medikamentöse Therapie der COPD umfasst

- die Bedarfsmedikation bei akuten Beschwerden,

- die regelmäßige und langfristige Erhaltungstherapie,
- die Behandlung akuter Exazerbationen.

Die Therapieempfehlungen der letztgültigen NVL sind in Tabelle 3-3 zusammengefasst, die des GOLD-Reports in Tabelle 3-4. Eine detaillierte Aufstellung der in Deutschland zugelassenen Wirkstoffe der jeweiligen Klassen findet sich in Modul 2, Tabelle 2-3.

Behandlungsempfehlungen der Nationalen VersorgungsLeitlinie

Gemäß der letztgültigen NVL (Bundesärztekammer et al., 2012) erfolgt die Therapie nach einem auf dem Schweregrad der Atemwegsobstruktion basierenden Stufenplan (siehe Tabelle 3-3). Für Patienten mit Schweregrad I werden ausschließlich kurzwirksame Bronchodilatoren (kurzwirksame Beta-2-Sympathomimetika [short-acting beta2-agonists, SABA] oder kurzwirksame Anticholinergika [short-acting muscarinic antagonists, SAMA]) nach Bedarf empfohlen. Ab Schweregrad II sollen zusätzlich langwirksame Bronchodilatoren gegeben werden. Je nach Anforderungen des individuellen Patienten können langwirksame Anticholinergika (long-acting muscarinic antagonist, LAMA), langwirksame Beta-2-Adrenozeptor-Agonisten (long-acting beta2-agonist, LABA) oder eine Kombination aus beiden angewendet werden. Ab Schweregrad III empfiehlt die Leitlinie die zusätzliche Anwendung von ICS als Dauertherapie bei Patienten mit wiederholten Exazerbationen (>1/Jahr), sofern diese Therapie für die Patienten effektiv ist. Ergänzende Maßnahmen (Langzeit-Sauerstofftherapie, chirurgische Therapie) sollten ab Schweregrad IV erwogen werden.

Tabelle 3-3: Therapieempfehlungen gemäß NVL (Bundesärztekammer et al., 2012)

Schweregrad	Nicht-medikamentöse Maßnahmen	Pharmakotherapie
I	Risikofaktoren vermeiden ¹ , Schutzimpfungen ²	Raschwirksame inhalative Bronchodilatoren ³ bei Bedarf
II	Risikofaktoren vermeiden ¹ , Schutzimpfungen ² , rehabilitative Maßnahmen ⁴	Raschwirksame inhalative Bronchodilatoren ³ bei Bedarf, ein oder mehrere langwirksame Bronchodilatoren ³ als Dauertherapie (einzeln oder in Kombination)
III	Risikofaktoren vermeiden ¹ , Schutzimpfungen ² , rehabilitative Maßnahmen ⁴	Raschwirksame inhalative Bronchodilatoren ³ bei Bedarf; ein oder mehrere langwirksame Bronchodilatoren ³ als Dauertherapie (einzeln oder in Kombination); ICS (bei wiederholten Exazerbationen, Therapieeffekt vorausgesetzt)
IV	Risikofaktoren vermeiden ¹ , Schutzimpfungen ² , rehabilitative Maßnahmen ⁴	Raschwirksame inhalative Bronchodilatoren ³ bei Bedarf; ein oder mehrere langwirksame Bronchodilatoren ³ als Dauertherapie (einzeln oder in Kombination); ICS (bei wiederholten Exazerbationen, Therapieeffekt vorausgesetzt); ergänzende Maßnahmen (Langzeit-Sauerstofftherapie, chirurgische Therapie) erwägen
¹ Vermeidung inhalativer Schadstoffexposition (insbesondere Tabakrauch) ² Impfungen gegen Influenza und Pneumokokken ³ Beta-2-Sympathomimetika und/oder Anticholinergika; Medikament der dritten Wahl ist Theophyllin ⁴ Ambulante oder stationäre Rehabilitation und/oder nichtmedikamentöse Maßnahmen wie körperliches Training, Atemphysiotherapie und Patientenschulung		

Behandlungsempfehlungen des aktuellen GOLD-Reports

Grundsätzlich sollten gemäß dem aktuellen GOLD-Report (GOLD, 2015) langwirksame Bronchodilatoren (LAMA/LABA) den kurzwirksamen (SAMA/SABA) und inhalative den oralen Bronchodilatoren vorgezogen werden. Eine Kombinationstherapie aus kurz- oder langwirksamen Bronchodilatoren kann in Erwägung gezogen werden, wenn die Symptome sich mit einer Monotherapie nicht verbessern. Theophyllin sollte aufgrund der eingeschränkten Wirksamkeit und stärkeren Nebenwirkungen nur als Mittel der dritten Wahl eingesetzt werden. Aufgrund des ausgeprägten Nebenwirkungsprofils verbunden mit der relativ geringen Wirksamkeit von Theophyllin, empfiehlt der GOLD-Report die Behandlung mit diesem Arzneimittel nur, wenn inhalative Bronchodilatoren nicht verfügbar bzw. nicht bezahlbar sind (Vogelmeier, 2014). Aus einer Routinedatenanalyse des Disease Management Programms (DMP) COPD in Bayern geht hervor, dass eine Therapie mit Theophyllin mit einem erhöhten Auftreten von Exazerbationen und Krankenhausaufenthalten im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Theophyllin-Gabe assoziiert ist (Fexer et al., 2014).

Für Patienten der Gruppe A (siehe Tabelle 3-4) empfiehlt der aktuelle GOLD-Report bedarfsorientierte SAMA oder SABA als Therapie der ersten Wahl. Alternativ kann eine

Kombination aus SAMA und SABA oder eine Therapie mit LAMA oder LABA eingesetzt werden.

Für die Gruppe B, die im Vergleich zur Gruppe A durch mehr Symptome gekennzeichnet ist, wird eine Therapie mit LAMA oder LABA als erste Wahl empfohlen. Patienten mit starker Atemnot können als Alternative eine Kombination aus LAMA und LABA erhalten.

Die erste Wahl für Patienten der Gruppe C stellt die Fixkombination aus ICS und LABA oder eine Mono-Therapie mit LAMA dar. Da nur begrenzte Studien vorliegen, die diese beiden Therapieoptionen direkt vergleichen, kann nicht differenziert werden, welche die bessere Option darstellt. Eine Alternative ist die Kombination zweier langwirksamer Bronchodilatoren oder die Kombination aus ICS und LAMA. Trotz fehlender Langzeitstudien wird die Kombination aus LAMA und LABA als gut fundierte Therapie empfohlen. Die Empfehlung für die Kombination aus ICS und LAMA ist nicht evidenzbasiert, da entsprechende Studien fehlen. Bei Patienten mit chronischer Bronchitis kann eine Therapie mit einem Phosphodiesterase-4 (PDE-4)-Inhibitor in Kombination mit mindestens einem langwirksamen Bronchodilatator in Erwägung gezogen werden.

Auch für die Patienten der Gruppe D ist die Therapie der ersten Wahl die Fixkombination aus ICS und LABA und/oder eine Therapie mit LAMA. Der Report weist darauf hin, dass die Studien dazu eher von kurzer Dauer waren und teilweise widersprüchliche Ergebnisse gezeigt haben. Als zweite Wahl wird eine Dreifachkombination aus ICS, LAMA und LABA oder eine Behandlung mit LAMA und LABA ohne ICS empfohlen. Bei Patienten mit chronischer Bronchitis kann auch bereits als erste Wahl ein PDE-4-Inhibitor zu einer Therapie mit LAMA, LABA und/oder ICS hinzugegeben werden.

Tabelle 3-4: Therapieempfehlungen gemäß GOLD-Report (GOLD, 2015)

Gruppe	Therapie der ersten Wahl	Alternative Therapie	Andere Behandlungsmöglichkeiten ¹
A	SAMA oder SABA bei Bedarf	LAMA oder LABA oder SAMA und SABA	Theophyllin
B	LAMA oder LABA	LAMA und LABA	SABA und/oder SAMA Theophyllin
C	ICS+LABA ² oder LAMA	LAMA und LABA oder LAMA und PDE-4- Inhibitor oder LABA und PDE-4- Inhibitor	SABA und/oder SAMA Theophyllin
D	ICS+LABA und/oder LAMA	ICS+LABA und LAMA oder ICS+LABA und PDE-4- Inhibitor oder LAMA und LABA oder LAMA und PDE-4- Inhibitor	Carbocystein N-Acetylcystein SABA und/oder SAMA Theophyllin
¹ allein oder in Kombination mit den Behandlungsoptionen der ersten beiden Spalten			
² ICS+LABA als alternative Therapie, Empfehlung nicht evidenzbasiert			

Neben der medikamentösen Therapie der COPD stehen verschiedene weitere Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung. Zur nicht-medikamentösen Behandlung zählen pulmonale Rehabilitationsprogramme, die unter anderem Konditionstraining und Patientenschulungen beinhalten. Weiterhin nennt der GOLD-Report die Sauerstofftherapie als lebensverlängernde Maßnahme für Patienten mit chronischem Lungenversagen sowie operative Eingriffe und Palliativ-Medizin für bestimmte Patientengruppen (GOLD, 2015). Die Patienten sollten das Rauchen aufgeben, eine krankheitsspezifische Bewegungstherapie erhalten und gegen Influenza und Pneumokokken geimpft werden, um wesentliche zur Verschlechterung der COPD beitragende Infektionen zu vermeiden (Welte, 2014).

Konsequenzen für die zVT

Der G-BA hat für Spiolto[®] Respimat[®] die zVT wie folgt empfohlen (G-BA, 2014):

- 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 ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr: zusätzlich inhalative Kortikosteroide

Die Festlegung der zVT erfolgte somit auf Grundlage der Klassifizierung und der Therapieempfehlungen der abgelaufenen NVL (Bundesärztekammer et al., 2012).

Gemäß den aktuellen Empfehlungen des GOLD-Reports (GOLD, 2015) sollte idealerweise eine kombinierte Klassifikation basierend auf dem Ausmaß der Atemwegsobstruktion, dem Exazerbationsrisiko und den Symptomen erfolgen.

Zu den Patienten mit niedrigem Exazerbationsrisiko (Gruppen A und B) zählen Patienten mit leicht- oder mittelgradiger Atemwegsobstruktion (Schweregrad I und II) und mit maximal einer Exazerbation pro Jahr, die nicht zu einer Hospitalisierung führte. Für die Wahl der Therapie in den Gruppen A und B sind die Symptome entscheidend, wobei auch für Patienten mit starken Symptomen aber leichtgradiger Atemwegsobstruktion eine Erhaltungstherapie mit LABA und/oder LAMA und damit mit Spiolto[®] Respimat[®] infrage kommt. Diese Patienten wurden bei den Empfehlungen zur zVT durch den G-BA nicht berücksichtigt, da nach der Einteilung der NVL eine Erhaltungstherapie für Patienten mit COPD-Schweregrad I nicht vorgesehen ist.

Eine ICS+LABA-Therapie (ggf. +LAMA) oder eine Therapie mit LAMA alleine wird grundsätzlich als erste Wahl für alle Patienten mit hohem Risiko für Exazerbationen empfohlen. Für die Kombination aus ICS und LAMA kann seitens des GOLD-Reports keine evidenzbasierte Empfehlung ausgesprochen werden, die Therapie wird aber dennoch durch den Report als alternative Behandlungsoption genannt.

Zu den Patienten mit hohem Exazerbationsrisiko zählen grundsätzlich alle Patienten mit COPD der Schweregrade III und IV. Hinzu kommen alle Patienten mit mindestens zwei Exazerbationen pro Jahr oder einer Exazerbation pro Jahr, die zu einer Hospitalisierung führte, ungeachtet des Ausmaßes der Atemwegsobstruktion. Demnach wären auch Patienten mit mittelgradiger Atemwegsobstruktion aber mindestens zwei Exazerbationen im letzten Jahr oder mindestens einer Exazerbation, die zu einer Hospitalisierung führte, der Gruppe C oder D nach GOLD zuzuordnen und kämen somit für eine Dauertherapie mit ICS infrage. Solche Patienten müssen jedoch gemäß den Anforderungen des G-BA aus der Analyse im Modul 4 ausgeschlossen werden, da die zVT entsprechend ihrer Orientierung an der letztgültigen NVL für Patienten mit Schweregrad II keine ICS-Therapie vorsieht.

Nationale und/oder internationale Leitlinien geben keine Empfehlungen zum Absetzen von ICS, da für derartige step-down Maßnahmen derzeit die Evidenz fehlt. So wird einerseits von van der Valk et al. (2002) beschrieben, dass das Absetzen von ICS zu einem vermehrten Auftreten von Exazerbationen führt. Auf der anderen Seite zeigen die Ergebnisse der WISDOM-Studie (Withdrawal of Inhaled Steroids during Optimized Bronchodilator Management), dass das Absetzen von ICS bei Patienten mit schwerer und sehr schwerer COPD das Risiko für Exazerbationen nicht beeinflusst (Magnussen et al., 2014). Ein

gesteigertes Risiko für die Entwicklung von Pneumonien und das gehäufte Auftreten von Mundsoor (Candida-Infektion) unter Therapie mit ICS ist jedoch ausreichend belegt (Vogelmeier et al., 2007; Singh et al., 2009; Calverley et al., 2011). Ob das erhöhte Pneumonie-Risiko bei COPD-Patienten mit ICS-Therapie zu einer erhöhten Mortalitätsrate führt, ist nicht ausreichend geklärt (Sibila et al., 2013). Das Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) der europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) untersucht derzeit das Pneumonie-Risiko im Rahmen eines Risikobewertungsverfahrens zur inhalativen Anwendung von Glucocorticoiden in der Behandlung der COPD (EMA, 2015).

Der Zeitpunkt des Absetzens einer laufenden ICS-Therapie wird weder in der letztgültigen NVL noch im GOLD-Report adressiert (Bundesärztekammer et al., 2012; GOLD, 2015). Die Entscheidung, die ICS-Therapie zu beenden, liegt demnach im Ermessen des behandelnden Arztes. Daher ist es im klinischen Alltag üblich, Patienten weiter mit ICS zu behandeln, auch wenn die Exazerbationen nicht direkt im Vorjahr, sondern schon vor längerer Zeit aufgetreten sind. Nur bei etwa 20% der Patienten ist, basierend auf der Anzahl an Exazerbationen im Vorjahr, eine Therapie mit ICS angezeigt. Im klinischen Alltag werden jedoch bis zu 70% der COPD-Patienten mit ICS behandelt (Zervas et al., 2013). Die strenge Beachtung der in der NVL empfohlenen Gabe von ICS spiegelt demnach den Versorgungsalltag nicht adäquat wider. Der aktuelle GOLD-Report hingegen empfiehlt für alle COPD-Patienten mit einem $FEV_1 < 50\%$ vom Soll ICS als Therapie der ersten Wahl, unabhängig vom Auftreten von Exazerbationen (GOLD, 2015).

Inhalationssysteme

Die inhalative Applikation von COPD-Medikamenten ist der oralen Applikation vorzuziehen, da mit geringeren Dosen gleiche Effekte erreicht werden und damit weniger unerwünschte Nebenwirkungen in Kauf genommen werden müssen (Bundesärztekammer et al., 2012). Zu den drei häufigsten angewendeten Inhalationssystemen gehören treibgasgetriebene Dosieraerosole (metered dose inhaler, MDI), Trockenpulverinhalatoren (dry powder inhaler, DPI) und der eine eigenständige Inhalator-Klasse darstellende Respimat[®] Soft Inhaler (Anderson, 2006; Rau, 2006).

MDI können den Wirkstoff in gelöster oder suspendierter Form enthalten. Bei MDI, die mit Treibmitteln betrieben werden (pressurized MDI, pMDI), ist die Handhabung vom inspiratorischen Fluss unabhängig; pMDI können daher auch von Patienten mit stark eingeschränkter Lungenfunktion verwendet werden. Allerdings bereitet die Koordination zwischen Absetzen des Sprühstoßes und dem Beginn der Inhalation oftmals Schwierigkeiten (Rau, 2006; Yawn et al., 2012). Bei atemzuggetriggerten MDI erfolgt die Freisetzung des Sprühstoßes automatisch bei der Inhalation und die Notwendigkeit einer guten Koordinationsfähigkeit entfällt (Voshaar et al., 2001). Es wird jedoch keine höhere Deposition in der Lunge als bei der Anwendung eines handausgelösten Systems bei guter Koordinationsfähigkeit erreicht (Voshaar et al., 2001).

DPI bestehen aus einem Wirkstoffdepot und einem Dispersionssystem. Ein Vorteil der DPI liegt darin, dass sie grundsätzlich atemzuggetriggert sind und demnach keine Koordination

zwischen Sprühstoßabgabe und Einatmen notwendig ist (Voshaar et al., 2001). Jedoch ist die freigesetzte Dosis vom inspiratorischen Fluss abhängig (Voshaar et al., 2001; Rau, 2006).

Der Respimat[®] Soft Inhaler ist ein treibgasfreier Inhalator, der eine genau dosierte Wirkstoffmenge in einer lang anhaltenden Sprühwolke abgibt. Die detaillierte Funktionsweise dieses Inhalators wird am Ende des folgenden Abschnitts beschrieben.

Bedarfsdeckung durch Spiolto[®] Respimat[®]

Tiotropium antagonisiert durch Bindung an muskarinerge Rezeptoren die bronchokonstriktive Wirkung von Acetylcholin, was zu einer Relaxation der glatten Bronchialmuskulatur führt (Lipson, 2006). Olodaterol aktiviert hingegen Beta-2-Adrenozeptoren nach Inhalation. Dies führt in den glatten Muskelzellen der Bronchialwand zu einem erhöhten Spiegel an zyklischem Adenosin-3',5'-monophosphat (3'-5'-cyclic adenosine monophosphate, cAMP), das über die Relaxation der glatten Muskulatur in den Atemwegen eine Bronchodilatation auslöst (BI, 2013).

Mit der kombinierten Anwendung von Olodaterol und Tiotropium wird somit die Bronchodilatation über zwei unterschiedliche Wirkansätze erreicht und ein additiver Effekt erzielt. LABA steigern zudem den bronchodilatatorischen Effekt der LAMA, da sie durch Modulierung der cholinergen Neurotransmission die Ausschüttung von Acetylcholin verringern (Dahl et al., 2013). Die Kombinationsbehandlung aus LAMA und LABA führt insgesamt zu einer verbesserten Bronchodilatation im Vergleich zur Monotherapie mit einem der beiden Wirkstoffe. Es ergeben sich außerdem Vorteile in Bezug auf die Atemnot und die dynamische Hyperinflation und damit eine Linderung der Symptome und eine Steigerung der Leistungsfähigkeit, ohne dass es zu mehr Nebenwirkungen kommt (de Miguel-Diez und Jimenez-Garcia, 2014).

Entsprechend empfehlen die Leitlinien eine Kombinationsbehandlung ab Schweregrad II bzw. ab Gruppe B, sofern eine Monotherapie nicht ausreichend wirksam ist (Bundesärztekammer et al., 2012; GOLD, 2015). Eine solche Kombinationstherapie ist für die Behandlung der COPD von Vorteil, bedeutet jedoch für die Patienten, dass sie zwei verschiedene Wirkstoffe über unterschiedliche Inhalatoren anwenden müssen, was Unannehmlichkeiten für die Patienten mit sich bringt und die Adhärenz negativ beeinflussen kann (de Miguel-Diez und Jimenez-Garcia, 2014). Patienten mit COPD leiden zudem häufig an Komorbiditäten, die zusätzlich die Einnahme weiterer Medikamente erfordern (de Miguel-Diez und Jimenez-Garcia, 2014). Die Menge an verschriebenen Therapien und die Anzahl der Dosen, die ein Patient pro Tag einnehmen muss, zeigten in einer ungarischen Querschnitts-Studie an 176 Patienten einen negativen Zusammenhang mit der Therapieadhärenz (Agh et al., 2011).

Wie bei anderen chronischen Erkrankungen spielt bei der Behandlung der COPD die Adhärenz der Patienten zu der ärztlich verordneten Therapie jedoch eine große Rolle (Restrepo et al., 2008). Eine schlechte Adhärenz steht mit höherer Morbidität, höheren gesundheitsbezogenen Ausgaben, mehr Hospitalisierungen und vermutlich auch gesteigerter Mortalität in Verbindung (Bourbeau und Bartlett, 2008). Weiterhin führt eine schlechte

Adhärenz zu einer unnötigen Therapieeskalation und verschlechterten Lebensqualität der Patienten (Bourbeau und Bartlett, 2008).

Fixdosis-Kombinationspräparate zur Behandlung der COPD haben den Vorteil, dass beide Wirkstoffe über einen Inhalator verabreicht werden. Deshalb stellt der Einsatz von Fixdosis-Kombinationspräparaten wie Spiolto[®] Respimat[®], die eine Kombinationstherapie mit LAMA und LABA ohne zusätzliche Belastung der Patienten durch die Verwendung mehrerer Inhalatoren ermöglichen, einen großen Vorteil für die Behandlung der COPD dar. Das Behandlungsregime wird vereinfacht, die Gesamtzahl an verabreichten Arzneimitteln reduziert und damit die Adhärenz der Patienten verbessert (de Miguel-Diez und Jimenez-Garcia, 2014). Weiterhin bevorzugen die meisten Patienten eine einmal tägliche Anwendung der Arzneimittel, weshalb langwirksame Wirkstoffe wie Tiotropium und Olodaterol ebenfalls zur Verbesserung der Adhärenz beitragen (de Miguel-Diez und Jimenez-Garcia, 2014).

Für eine wirksame Therapie ist außerdem die richtige Anwendung der verschriebenen COPD-Medikation entscheidend (Restrepo et al., 2008). Verschiedene Studien haben gezeigt, dass bis zu 85% der Patienten ihre Inhalatoren nicht korrekt verwenden (Restrepo et al., 2008). Ein systematisches Review zu den Auswirkungen des unsachgemäßen Gebrauchs von DPI ergab je nach Inhalator und Technik eine Rate zwischen 4% und 94% an Patienten, die ihre Inhalatoren unsachgemäß verwenden (Lavorini et al., 2008). Dies kann dazu führen, dass der Wirkstoff nicht vollständig in den unteren Atemwegen ankommt und die Therapie nicht optimal wirken kann (Chapman et al., 2011). In einigen der Studien wurde gezeigt, dass durch eine Verbesserung der Technik deutlich bessere Therapieerfolge erzielt werden können (Lavorini et al., 2008). Der Erfolg der Behandlung ist somit auch technisch an die Art des Inhalators geknüpft. Dieser sollte für die Patienten einfach anzuwenden sein und eine konsistente und effiziente Freisetzung des Wirkstoffs ermöglichen.

Der Respimat[®] von BI ist ein innovativer sogenannter „Soft Inhaler“. Es handelt sich um ein mechanisches, treibgasfreies Inhalationssystem, bei dem das Aerosol durch einen Überdruck im Gerät erzeugt wird, der vor der Anwendung durch Spannen einer Feder mittels einer Drehbewegung am Unterteil des Gerätes aufgebaut wird. Die Inhalationslösung wird durch zwei in einem festen Winkel zueinander angeordnete Düsen gepresst. Beim Aufeinandertreffen der Flüssigkeitsstrahlen entsteht eine Aerosolwolke, die über einen Zeitraum von 1,5 Sekunden langsam freigesetzt wird. Dies erleichtert gegenüber pMDI, die das Aerosol etwa 10-mal schneller freisetzen, erheblich die Koordination bei der Inhalation (Hochrainer et al., 2005; Voshaar et al., 2005). Der Anteil an Feinpartikeln (Durchmesser <5,8 µm) im Aerosol ist beim Respimat[®] deutlich höher als in MDI und DPI, wodurch ein größerer Anteil der Dosis in die Lunge gelangt und weniger Wirkstoff im Mund und Rachen deponiert wird. Zudem ist die Dosisfreisetzung durch den Respimat[®] vom inspiratorischen Fluss des Patienten unabhängig (Anderson, 2006).

Für die Behandlung von chronischen Krankheiten sind für eine optimale Adhärenz einfache Therapieregime von Vorteil. Dabei ist eine niedrige Anzahl an verschiedenen Medikationen, die so selten wie möglich anzuwenden sind, anzustreben. Die Applikation sollte über einen einfach anzuwendenden Inhalator erfolgen. Spiolto[®] Respimat[®] erfüllt alle diese

Anforderungen an eine optimale medikamentöse Therapie der COPD und muss nur einmal täglich eingenommen werden und ist zudem eine sehr wirksame und gut verträgliche Therapieoption (siehe Modul 4A).

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Zusammenfassung der Abschnitte 3.2.3, 3.2.4 und 3.2.5

Die Abschätzung der COPD-Prävalenz und -Inzidenz ist aufgrund eingeschränkter und fehlender aktueller Daten stark limitiert. Zur Bestimmung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wurden verschiedene Quellen herangezogen. Die Prävalenz bei ≥ 40 -jährigen COPD-Patienten im Jahr 2005 wurde basierend auf der Publikation von Geldmacher et al. (2008) als Untergrenze angenommen. Zur Berechnung der Obergrenze, wurde die Zunahme der COPD-Prävalenz seit dem Jahr 2005 in ≥ 18 -Jährigen anhand der Publikationen von de Marco et al. (2004) und Pritzkeleit et al. (2010) herangezogen. Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation ergibt sich aus dem Mittelwert der so berechneten Unter- und Obergrenze. Die Zielpopulation beläuft sich insgesamt auf 2.548.097 Patienten (Untergrenze: 2.343.059; Obergrenze: 2.753.135). Für die Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ergeben sich folgende Werte:

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Spiolto® RespiMAT®	Teilpopulation 1	beträchtlich	Mittel: 2.341.769 Untergrenze: 2.161.160 Obergrenze: 2.522.379

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

Die Abschätzung der Prävalenz und Inzidenz der COPD für Deutschland ist stark limitiert. Generell ist von einer Unterschätzung der COPD-Prävalenz auszugehen, da die Erkrankung oft erst in fortgeschrittenen Stadien symptomatisch und damit erst spät diagnostiziert wird (Glaab et al., 2006). Zudem kommt es aufgrund von Inkonsistenzen bei Terminologie,

Diagnostik-Standards und Codierung der Erkrankung wahrscheinlich zu einer weiteren Unterschätzung der Prävalenz (Bundesärztekammer et al., 2012).

Die in ihrer Gültigkeit offiziell abgelaufene NVL zur COPD geht von einer Prävalenz von ca. 1% der Gesamtbevölkerung aus. Diese bezieht sich auf alle Altersgruppen mit einem steilen Anstieg auf über 10% für Personen ab dem 40. Lebensjahr (Bundesärztekammer et al., 2012). Eine für dieses Dossier durchgeführte orientierende Literaturrecherche in der Datenbank MEDLINE nach relevanten Studien zur Epidemiologie der COPD in Deutschland und Europa konnte keine aktuellen Studien identifizieren. Die Ergebnisse der Recherche zeigen jedoch, dass die Prävalenz aufgrund der verschiedenen einbezogenen Patientenpopulationen, verwendeten Krankheitsdefinitionen und Erhebungsmethoden sehr stark variiert.

Die bisher umfangreichste Untersuchung zur Prävalenz der COPD in Deutschland ist die Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD)-Studie aus dem Jahr 2005. In dieser Studie wurden in 12 verschiedenen Ländern bevölkerungsbezogene Stichproben hinsichtlich der Prävalenz der COPD untersucht (Buist et al., 2007). Die deutsche Kohorte innerhalb dieser Studie umfasste eine repräsentative Stichprobe von 683 Probanden im Alter von ≥ 40 Jahren aus der Stadt/Region Hannover. Insgesamt wurde bei 13,2% der deutschen Studienteilnehmer eine COPD diagnostiziert (Geldmacher et al., 2008). Eine von de Marco et al. (2004) beschriebene internationale Studie, in die auch 1.983 Deutsche zwischen 20 und 44 Jahren eingeschlossen waren, ergab für Deutschland eine Prävalenz von 3,7% für COPD ab Schweregrad I.

In der BOLD-Studie zeigte sich eine Zunahme der COPD-Prävalenz in Abhängigkeit vom Lebensalter. So lag die Prävalenz bei 40- bis 49-Jährigen bei unter 3,0% und bei über 70-Jährigen bereits über 25% (Geldmacher et al., 2008). Die COPD-Prävalenz lag bei Männern mit 18,1% deutlich höher als bei Frauen (9,3%). In der Altersgruppe der 40- bis 49-Jährigen lag die COPD-Prävalenz jedoch bei Frauen über der der Männer (3,0% vs. 2,2%). Die Ergebnisse zur COPD-Prävalenz nach Alter und Geschlecht, basierend auf der BOLD-Studie, sind in Tabelle 3-5 zusammengefasst.

Bislang waren vor allem Männer von der COPD betroffen. Neuere Sterbestatistiken aus den USA und Nordamerika zeigen jedoch, dass die COPD-Mortalität bei Frauen zunimmt. Auch in Deutschland ist in Zukunft mit einer erhöhten COPD-Mortalität bei Frauen zu rechnen, da Frauen durchschnittlich ein höheres Lebensalter erreichen und zudem der Anteil der Raucherinnen seit den 1940er Jahren stark zugenommen hat (Bundesärztekammer et al., 2012). Es gibt zudem Hinweise darauf, dass Frauen sensibler auf Tabakrauch reagieren als Männer. So haben, bei vergleichbarer Tabakexposition, Raucherinnen mit COPD schwerere Krankheitssymptome als männliche Raucher (Lopez Varela et al., 2010). In der BOLD-Studie lag der Anteil der aktiven Raucher bei 20,6%. Etwa 10% der Nichtraucher und 8% der Nichtraucherinnen hatten eine COPD. Insgesamt zeigte sich ein Anstieg der COPD-Prävalenz mit der Zunahme der Packungsjahre (Tabelle 3-6).

Tabelle 3-5: Prävalenz der COPD nach Alter und Geschlecht bei Probanden im Alter ≥ 40 Jahren nach (Geldmacher et al., 2008)

Alter (Jahren)	COPD-Prävalenz bei Probanden ≥ 40 Jahren [%]	
	Männer (n=349)	Frauen (n=334)
40-49	2,2	3,0
50-59	21,6	5,3
60-69	22,4	10,5
>70	29,7	25,4
Gesamt	18,1	9,3

Tabelle 3-6: Prävalenz der COPD nach Packungsjahren und Geschlecht bei Probanden im Alter ≥ 40 Jahren nach (Geldmacher et al., 2008)

Packungsjahre	COPD-Prävalenz bei Probanden ≥ 40 Jahren [%]	
	Männer (n=349)	Frauen (n=334)
Nichtraucher	9,8	8,2
0-10	6,5	4,2
11-20	18,3	11,0
>20	29,0	13,8

Die BOLD-Studie wird im Folgenden (siehe Abschnitt 3.2.4) für die Berechnung der Anzahl der in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) versicherten Patienten in der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels verwendet. In einer aktuellen Nutzenbewertung bewertet das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) die Verwendung der Prävalenzdaten aus der BOLD-Studie als nachvollziehbar (IQWiG, 2014).

Schätzungen für die Inzidenz der COPD in Deutschland konnten nicht identifiziert werden.

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

Laut Statistischem Bundesamt stand die COPD im Jahr 2013 in Deutschland an fünfter Stelle der Erkrankungen, welche die meisten Todesfälle nach sich ziehen (Statistisches Bundesamt, 2013). Es wird grundsätzlich mit einer Zunahme der Prävalenz gerechnet und erwartet, dass

die COPD im Jahr 2030 die vierthäufigste Todesursache weltweit darstellen wird (Mathers und Loncar, 2006). Auch in Ländern, in denen der inhalative Tabakkonsum frühzeitig begrenzt wurde, sind weiter steigende Krankheitszahlen zu beobachten. Dies ist möglicherweise einerseits auf die lange Latenzzeit zwischen Schadstoffexposition und Fortschreiten einer COPD zurückzuführen, andererseits tragen auch andere Umweltschadstoffe unabhängig von Tabakrauch zur Entstehung von COPD bei (Welte, 2013). Für Deutschland lässt sich dieser Anstieg anhand der vorliegenden Prävalenzdaten jedoch nicht abschätzen, da dafür eine vergleichbare Erfassung der COPD über ähnliche Populationen, Zeiträume, Definitionen und Erhebungsmethoden gewährleistet sein müsste. Die derzeit verfügbaren Studien sind diesbezüglich nicht hinreichend vergleichbar. Auch die Entwicklung der Risikofaktoren innerhalb der nächsten Jahre und deren Auswirkung auf die Prävalenz sind nur schwer zu quantifizieren (Lopez et al., 2006).

Daher wird zu Abschätzung der Prävalenzentwicklung eine Modellrechnung von Pritzkeleit et al. (2010) herangezogen, die sich im Wesentlichen auf demografische Veränderungen stützt. Änderungen des Rauchverhaltens oder anderer Risikofaktoren wurden in dieser Berechnung nicht berücksichtigt. Ausgehend von den Daten aus der BOLD-Studie haben die Autoren die Fallzahlen für die COPD in Deutschland bis zum Jahr 2060 geschätzt und dabei verschiedene demografische Faktoren berücksichtigt. Seit etwa 45 Jahren ist in Deutschland eine niedrige Geburtenrate zu verzeichnen, während in den Jahren zwischen 1955 und 1970 sehr viele Kinder geboren wurden. Weiterhin steigt die allgemeine Lebenserwartung in Deutschland stetig. Die Zahl der Menschen, die über 65 Jahre alt sind, wird daher bis zum Jahr 2060 ansteigen, während gleichzeitig die Zahl der Gesamtbevölkerung sinkt. Da sich für die COPD eine altersabhängige Prävalenz zeigt, die zunimmt, je älter die Patienten werden, wird sich die absolute Erkrankungszahl weiter erhöhen. Durch die sinkenden Zahlen für die Gesamtbevölkerung nimmt auch die Krankheitslast in der Bevölkerung zu, da prozentual mehr Patienten betroffen sein werden. Unter der Annahme, dass die Geburtenrate in etwa konstant bleibt, die Gesamtbevölkerungszahl abnimmt und die Lebenserwartung weiter steigt, errechneten die Autoren eine Zunahme der absoluten Fallzahlen der COPD um 11,5% ausgehend vom Jahr 2010 bis zum Jahr 2020.

Da keine genauen Bezugswerte für die Berechnung der Prävalenz in der Publikation angegeben sind und auch der genaue Wert für das Jahr 2020 nicht berichtet ist, wird für die folgenden Berechnungen nur die prozentuale Zunahme weiter berücksichtigt. Dazu wird angenommen, dass die Zunahme von 11,5% auch für den Zeitraum zwischen 2005 und 2015 gilt. Die absoluten Erkrankungszahlen für das Jahr 2015 ergeben sich somit aus einer Zunahme der absoluten Erkrankungszahl des Jahres 2005 um 11,5%.

Die absolute Erkrankungszahl für das Jahr 2005 errechnet sich aus der in der BOLD-Studie für die über 40-Jährigen ermittelten Prävalenz von 13,2% (Geldmacher et al., 2008) und der von de Marco et al. (2004) veröffentlichten Prävalenz von 3,7% für die 20- bis 44-Jährigen. Zur Vereinfachung wird die von de Marco et al. (2004) beschriebene Prävalenz ebenfalls auf die Bevölkerungszahlen des Jahres 2005 übertragen und dabei auf die Gesamtzahl der 18- bis 39-Jährigen in der deutschen Bevölkerung angewendet. Im Jahr 2005 waren insgesamt

44.552.131 Deutsche über 40 Jahre und 23.328.460 Deutsche zwischen 18 und 39 Jahre alt (Statistisches Bundesamt, 2015a). Es ergibt sich somit eine Erkrankungszahl von 5.880.881 COPD-Patienten über 40 Jahre und 863.153 COPD-Patienten zwischen 18 und 39 Jahren, entsprechend 6.744.034 COPD-Patienten über 18 Jahren (Tabelle 3-7). Über jüngere COPD-Patienten liegen keine Angaben vor.

Tabelle 3-7: Prävalenz der COPD in Deutschland (Jahr 2005)

	Gesamtzahl in Deutschland^a	Prävalenz [%]	Absolute Erkrankungszahl
≥40-Jährige	44.552.131	13,2 ^b	5.880.881
18- bis 39-Jährige	23.328.460	3,7 ^c	863.153
Gesamt ≥18 Jahre	67.880.591	9,9 ^d	6.744.034
^a Statistisches Bundesamt (2015a) ^b Geldmacher et al. (2008) ^c de Marco et al. (2004) ^d Errechnet			

Bei einer Zunahme von 11,5% innerhalb von 10 Jahren ergeben sich 7.519.598 Patienten mit COPD im Jahr 2015. Wird diese Zahl bis zum Jahr 2020 linear extrapoliert, ergibt sich die in Tabelle 3-8 dargestellte Entwicklung der absoluten Krankheitszahlen in den kommenden fünf Jahren. Da auf Grundlage der Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamts (<https://www.destatis.de/bevoelkerungspyramide/>) keine Zahlen zu 18- bis 39-Jährigen und über 40-Jährigen vorliegen, kann die prozentuale Prävalenz nur anhand der Gesamtzahl an über 20-Jährigen abgeschätzt werden.

Es ist anzumerken, dass die von Pritzkeleit et al. (2010) berichtete Projektion lediglich ein Modell darstellt, in dem keine genauen Bezugswerte für die Berechnung der Prävalenz angegeben werden und die Entwicklung der Risikofaktoren nicht berücksichtigt ist. Die Hochrechnung kann daher lediglich als Schätzung angesehen werden, die mit Unsicherheiten behaftet ist.

Tabelle 3-8: Entwicklung der Prävalenz der COPD bis zum Jahr 2020

Jahr	Absolute Erkrankungszahl^a
2015	7.519.598
2016	7.597.155
2017	7.674.711
2018	7.752.267
2019	7.829.824
2020	7.907.380
^a linear extrapoliert anhand der geschätzten Zunahme von 11,5% in 10 Jahren (Pritzkeleit et al., 2010)	

Hinsichtlich der Inzidenz können für Deutschland keine Annahmen zur Entwicklung in den nächsten fünf Jahren gemacht werden.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

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

Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Spiolto [®] Respimat [®] Gesamt (Schweregrad II-IV)	Mittel: 2.964.091 Untergrenze: 2.708.850 Obergrenze: 3.219.332	Mittel: 2.548.097 Untergrenze: 2.343.059 Obergrenze: 2.753.135
Spiolto [®] Respimat [®] Teilpopulation 1 (Schweregrad II und Schweregrad III-IV mit <2 Exazerbationen)	Mittel: 2.724.027 Untergrenze: 2.498.553 Obergrenze: 2.949.502	Mittel: 2.341.769 Untergrenze: 2.161.160 Obergrenze: 2.522.379
Spiolto [®] Respimat [®] Teilpopulation 2 (Schweregrad III-IV mit ≥2 Exazerbationen)	Mittel: 240.064 Untergrenze: 210.297 Obergrenze: 269.831	Mittel: 206.328 Untergrenze: 181.900 Obergrenze: 230.756

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Spiolto[®] Respimat[®] ist gemäß der deutschen Zulassung indiziert als Bronchodilatator zur Dauerbehandlung, um bei erwachsenen Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) die Symptome zu lindern (BI, 2015). Bezüglich des COPD-Schwergrades werden in der Fachinformation keine Einschränkungen gemacht. Gemäß der letztgültigen NVL orientiert sich das Therapieregime jedoch am Schweregrad der Erkrankung, und für Patienten mit COPD-Schweregrad I werden ausschließlich inhalative raschwirksame Bronchodilatoren empfohlen. Langwirksame Bronchodilatoren werden erst ab Schweregrad II empfohlen (Bundesärztekammer et al., 2012). Gemäß der letztgültigen NVL ist Spiolto[®] Respimat[®] somit für COPD-Patienten mit Schweregrad I noch nicht angezeigt. Der G-BA hat basierend auf den Therapieempfehlungen der NVL im Beratungsgespräch am 10.12.2014 (Vorgangsnummer 2014-B-104) für Patienten mit leichtgradiger COPD (Schweregrad I) entsprechend keine zVT empfohlen (G-BA, 2014). Für Patienten ab einem mittleren Schweregrad hat der G-BA langwirksame Bronchodilatoren (LAMA oder LABA bzw. eine Kombination aus beiden) empfohlen, für COPD-Patienten mit Schweregrad III oder IV mit mindestens zwei Exazerbationen pro Jahr zusätzlich ICS.

Die Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels entspricht damit der Zielpopulation der Fachinformation unter zusätzlicher Berücksichtigung der Behandlungsempfehlungen der

letztgültigen NVL und umfasst Patienten mit COPD der Schweregrade II-IV. Patienten mit leichtgradiger COPD werden nicht berücksichtigt.

Der G-BA hat zudem für COPD-Patienten mit Schweregraden II-IV und weniger als zwei Exazerbationen pro Jahr und für COPD-Patienten mit Schweregraden II-IV und ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr unterschiedliche zVT empfohlen. Basierend auf den Empfehlungen zur zVT durch den G-BA lassen sich für die Nutzenbewertung zwei relevante Teilpopulationen ableiten:

- Teilpopulation 1 umfasst Patienten mit COPD von einem mittleren Schweregrad (Schweregrad II) und Patienten mit schwerer oder sehr schwerer COPD (Schweregrad III-IV) mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr.
- Teilpopulation 2 umfasst Patienten mit schwerer oder sehr schwerer COPD (Schweregrad III-IV), die mindestens 2 Exazerbationen pro Jahr haben.

Für die Zielpopulation und die hier genannten Teilpopulationen wird im Folgenden die Anzahl der GKV-Patienten berechnet.

Die Verteilung der Schweregrade stützt sich wiederum auf die BOLD-Studie (siehe Abschnitt 3.2.3, Geldmacher et al. (2008)) und ist in Tabelle 3-10 zusammengefasst.

Tabelle 3-10: Prävalenz der COPD nach Schweregrad bei Probanden im Alter von ≥ 40 Jahren nach Geldmacher et al. (2008)

COPD-Schweregrad	COPD-Prävalenz bei Probanden ≥ 40 Jahren
I (leicht)	7,4%
II (mittel)	5,0%
III/IV (schwer/sehr schwer)	0,8%
Gesamt	13,2%

Die Ergebnisse der BOLD-Studie werden im Folgenden zur Ermittlung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels verwendet. In die BOLD-Studie wurden nur Probanden im Alter von ≥ 40 Jahren eingeschlossen. Informationen über die Prävalenz der COPD in unter 40-Jährigen liegen in dieser Studie nicht vor. Die Einschränkung auf mindestens 40-Jährige ist jedoch durch den steilen Anstieg der COPD-Prävalenz in dieser Altersgruppe gerechtfertigt (Bundesärztekammer et al., 2012). Für die Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels wird zunächst der Anteil der Personen im Alter von ≥ 40 Jahren ermittelt. Die aktuellsten Angaben des Statistischen Bundesamtes zum Bevölkerungsstand nach Altersgruppen liegen zum Stand vom 31.12.2013 auf Grundlage des Zensus 2011 vor. Demnach lebten im Jahr 2013 insgesamt 80.767.463 Personen in Deutschland. Hiervon waren 46.704.306 Personen (57,8% der Gesamtbevölkerung) im Alter von ≥ 40 Jahren (Statistisches Bundesamt, 2015a). Bezieht man dies auf die Prävalenzen der BOLD-Studie, ergibt sich in

der Altersgruppe der Personen ≥ 40 Jahren eine Anzahl von 6.164.968 Personen, die in Deutschland an COPD der Schweregrade I-IV leiden. Für die Zielpopulation (Schweregrad II-IV) ergibt sich eine Anzahl von 2.708.850 Patienten in Deutschland im Alter von ≥ 40 Jahren (Tabelle 3-11).

Tabelle 3-11: Anzahl der ≥ 40 -jährigen Patienten mit COPD in Deutschland im Jahr 2013 nach Schweregrad

COPD-Schweregrad	COPD-Prävalenz bei ≥ 40-jährigen Probanden nach (Geldmacher et al., 2008)	Anzahl an ≥ 40-jährigen COPD-Patienten
I (leicht)	7,4 %	3.456.119
II (mittel)	5,0 %	2.335.215
III/IV (schwer/sehr schwer)	0,8 %	373.634
Gesamt (II-IV)	5,8 %	2.708.850
Gesamt (I-IV)	13,2 %	6.164.968
Abweichungen in der Summe sind rundungsbedingt		

Die Anzahl der Versicherten in der GKV im Jahr 2013 betrug nach Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit 69.861.000 (Bundesministerium für Gesundheit, 2015). Bezogen auf die aktuellsten Zahlen zum Bevölkerungsstand (80.767.463 Personen), entsprach dies einem Anteil von 86,5%. Der GKV-Anteil von 86,5% wird nun angewendet, um die Anzahl der ≥ 40 -jährigen GKV-Patienten mit COPD zu berechnen (Tabelle 3-12). Die Anzahl der ≥ 40 -jährigen GKV-Patienten mit COPD der Schweregrade I-IV liegt demnach bei 5.332.480. Die Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels umfasst in der GKV versicherte COPD-Patienten mit Schweregrad II-IV. Hier ist von einer Anzahl von 2.343.059 ≥ 40 -jährigen Patienten auszugehen.

Angaben zur Prävalenz der COPD getrennt nach Schweregrad III und IV sind nicht verfügbar. Auch die BOLD-Studie macht keine Angaben zur Verteilung zwischen Schweregrad III und IV. Zur Berechnung der Prävalenz der COPD der Schweregrade III und IV wird daher auf die Publikation von Hoogendoorn et al. (2006) zurückgegriffen. In dieser holländischen Studie aus dem Jahr 2006 wurden Daten von 265 COPD-Patienten gesammelt. Die Schweregrade der COPD verteilten sich wie folgt: 29,7% Schweregrad I, 51,5% Schweregrad II, 16,8% Schweregrad III und 2,0% Schweregrad IV (Hoogendoorn et al., 2006).

Aus dem hier berichteten Anteil der COPD-Patienten mit Schweregrad III und IV (18,8%) ergibt sich eine Verteilung von 89,5% Schweregrad III zu 10,5% Schweregrad IV. Diese Verteilung wird nun auf die oben berechnete Anzahl der ≥ 40 -jährigen COPD-Patienten mit Schweregrad III/IV (373.634 Patienten) übertragen. Somit ergeben sich 334.305 Patienten mit COPD-Schweregrad III und 39.330 Patienten mit COPD-Schweregrad IV in Deutschland. Die

entsprechende Anzahl an GKV-Patienten liegt bei 289.162 (Schweregrad III) bzw. 34.019 (Schweregrad IV).

Tabelle 3-12: Anzahl der ≥ 40 -jährigen (GKV-) Patienten mit COPD in Deutschland im Jahr 2013 nach Schweregrad

COPD-Schweregrad	Anzahl an ≥ 40-jährigen COPD-Patienten	Anzahl an ≥ 40-jährigen COPD-Patienten in der GKV
I (leicht)	3.456.119	2.989.420
II (mittel)	2.335.215	2.019.879
III (schwer)	334.305	289.162
IV (sehr schwer)	39.330	34.019
Gesamt (II-IV)	2.708.850	2.343.059
Gesamt (I-IV)	6.164.968	5.332.480
Abweichungen in der Summe sind rundungsbedingt		

Wie bereits erwähnt ist die Prävalenz der COPD aufgrund von Inkonsistenzen bei Terminologie, Diagnostik-Standards und Codierung der Erkrankung vermutlich unterschätzt (Bundesärztekammer et al., 2012). Die Datenerhebung in der BOLD-Studie erfolgte zudem bereits im Jahr 2005. Aktuellere Prävalenzdaten liegen nicht vor. Da grundsätzlich von einer Zunahme der Prävalenz auszugehen ist (siehe Abschnitt 3.2.3), kann die Anwendung der prozentualen Prävalenz aus dem Jahr 2005 und damit die Annahme, dass die Prävalenz sich seither nicht verändert hat, ebenfalls eine Unterschätzung darstellen. Darüber hinaus wurden in die BOLD-Studie nur Probanden im Alter von ≥ 40 Jahren eingeschlossen. Informationen über die Prävalenz der COPD in unter 40-Jährigen liegen in dieser Studie nicht vor. Aus diesen Gründen wird die bisher durchgeführte Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation als untere Grenze gewertet.

Für die Obergrenze der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation werden zusätzlich auch Patienten die unter 40 Jahre alt sind und ein Anstieg der Prävalenz seit dem Jahr 2005 berücksichtigt.

Für die Berechnung der Obergrenze der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation werden im Folgenden die Gesamtbevölkerungszahlen für Deutschland aus dem Jahr 2005 verwendet. Wie in den oben beschriebenen Berechnungen für die Untergrenze der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation werden für ≥ 40 -jährige Personen die Prävalenzdaten aus der BOLD-Studie verwendet. Für < 40 -Jährige wird die Prävalenz aus de Marco et al. (2004) aus dem Jahr 2004 angewendet. Im Anschluss wird auf die Summe der sich ergebenden Patientenzahl der geschätzte Anstieg der Prävalenz von 2005 bis ins Jahr 2015 addiert.

Prävalenz im Jahr 2005 in ≥ 40 -jährigen COPD-Patienten

Nach Angaben des Statistischen Bundesamtes lebten im Jahr 2005 82.437.995 Personen in Deutschland (Statistisches Bundesamt, 2015b). Hiervon waren 44.552.131 Personen im Alter von ≥ 40 Jahren. In der Altersgruppe der Personen im Alter ≥ 40 Jahren ergibt sich unter Berücksichtigung der Prävalenzen aus der BOLD-Studie eine Anzahl von 5.880.881 Personen mit COPD der Schweregrade I-IV im Jahr 2005 in Deutschland. Für die Zielpopulation (Schweregrad II-IV) ergibt sich eine Anzahl von 2.584.024 Patienten (Tabelle 3-13).

Tabelle 3-13: Anzahl der ≥ 40 -jährigen Patienten mit COPD in Deutschland im Jahr 2005 nach Schweregrad

COPD-Schweregrad	COPD-Prävalenz bei ≥ 40-jährigen Probanden nach (Geldmacher et al., 2008)	Anzahl an ≥ 40-jährigen COPD-Patienten im Jahr 2005
I (leicht)	7,4 %	3.296.858
II (mittel)	5,0 %	2.227.607
III/IV (schwer/sehr schwer)	0,8 %	356.417
Gesamt (II-IV)	5,8 %	2.584.024
Gesamt (I-IV)	13,2 %	5.880.881
Abweichungen in der Summe sind rundungsbedingt		

Die Anzahl der Versicherten in der GKV im Jahr 2005 betrug nach Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit 70.500.000 (Bundesministerium für Gesundheit, 2015). Bezogen auf die Zahlen zum Bevölkerungsstand aus dem Jahr 2005 (82.437.995 Personen), entsprach dies einem Anteil von 85,5%. Der GKV Anteil von 85,5% wird nun angewendet um die Anzahl der ≥ 40 -jährigen GKV-Patienten mit COPD im Jahr 2005 zu berechnen (Tabelle 3-14). Die Anzahl der ≥ 40 -jährigen GKV-Patienten mit COPD der Schweregrade II-IV im Jahr 2005 liegt bei 2.209.826. Zur Berechnung der Prävalenz der COPD der Schweregrade III und IV wird gemäß der Kalkulation der Untergrenze auf die Publikation von Hoogendoorn et al. (2006) zurückgegriffen, in der sich die COPD-Schweregrade wie folgt verteilen: 29,7% Schweregrad I, 51,5% Schweregrad II, 16,8% Schweregrad III und 2,0% Schweregrad IV.

Diese Verteilung der Schweregrade III und IV wird nun auf die GKV-Patienten übertragen. Somit ergeben sich 272.719 GKV-Patienten mit COPD-Schweregrad III und 32.085 GKV-Patienten mit COPD-Schweregrad IV im Jahr 2005.

Tabelle 3-14: Anzahl der ≥ 40 -jährigen (GKV-) Patienten mit COPD in Deutschland im Jahr 2005 nach Schweregrad

COPD-Schweregrad	Anzahl an ≥ 40-jährigen COPD-Patienten im Jahr 2005	Anzahl an ≥ 40-jährigen COPD-Patienten in der GKV im Jahr 2005
I (leicht)	3.296.858	2.819.434
II (mittel)	2.227.607	1.905.023
III (schwer)	318.899	272.719
IV (sehr schwer)	37.518	32.085
Gesamt (II-IV)	2.584.024	2.209.826
Gesamt (I-IV)	5.880.881	5.029.260
Abweichungen in der Summe sind rundungsbedingt		

Prävalenz im Jahr 2005 in 18- bis 39-jährigen COPD-Patienten

Da Spiolto[®] Respimat[®] für die Behandlung von erwachsenen Patienten zugelassen ist, werden für die Schätzung der COPD-Prävalenz bei unter 40-Jährigen nur Personen zwischen 18 und 39 Jahren berücksichtigt. Nach Angaben des Statistischen Bundesamtes lebten im Jahr 2005 82.437.995 Personen in Deutschland (Statistisches Bundesamt, 2015b). Hiervon waren 23.328.460 Personen im Alter von 18-39 Jahren.

Für die Berechnung der Prävalenz bei 18- bis -39-jährigen COPD-Patienten wird die Publikation von de Marco et al. (2004) herangezogen. Bei dieser Datenerhebung wurden Patienten im Alter von 20 bis 44 Jahren eingeschlossen. Insgesamt wurde eine Prävalenz von 3,7% angegeben. Für COPD-Patienten mit Schweregrad I lag die Prävalenz bei 2,4%, für Schweregrad II-III bei 1,3%. Keiner der COPD-Patienten wies Schweregrad IV auf. Für die Verteilung der COPD-Schweregrade II und III wurden keine Angaben gemacht.

In der Altersgruppe der Personen im Alter von 18-39 Jahren (23.328.460 Personen) ergibt sich unter Berücksichtigung der Prävalenzen aus der Studie von de Marco et al. (2004) eine Anzahl von 863.153 COPD-Patienten mit Schweregrad I-III in Deutschland im Jahr 2005 (Tabelle 3-15).

Tabelle 3-15: Anzahl der 18- bis 39-jährigen Patienten mit COPD in Deutschland im Jahr 2005 nach Schweregrad

COPD-Schweregrad	COPD-Prävalenz bei 18- bis 39-jährigen Probanden nach (de Marco et al., 2004)	Anzahl an 18- bis 39-jährigen COPD-Patienten im Jahr 2005
I (leicht)	2,4%	559.883
IV (sehr schwer)	0%	0
Gesamt (II-III)	1,3%	303.270
Gesamt (I-III)	3,7%	863.153

Für die Verteilung zwischen Schweregrad II und III wird, genau wie für die ≥ 40 -Jährigen, auf die Verteilung aus der Publikation von Hoogendoorn et al. (2006) zurückgegriffen. In dieser Studie lag bei 29,7% der COPD-Patienten Schweregrad I, bei 51,5% Schweregrad II, bei 16,8% Schweregrad III und bei 2,0% Schweregrad IV vor.

Die Verteilung der Schweregrade II und III wird nun auf die oben berechnete Anzahl an 18- bis 39-jährigen COPD-Patienten mit Schweregrad II-III übertragen. Somit ergeben sich 195.454 GKV-Patienten mit COPD-Schweregrad II und 63.899 GKV-Patienten mit Schweregrad III im Jahr 2005 (Tabelle 3-16).

Tabelle 3-16: Anzahl der 18- bis 39-jährigen (GKV-) Patienten mit COPD im Jahr 2005 in Deutschland nach Schweregrad

COPD-Schweregrad	Anzahl an 18- bis 39-jährigen COPD-Patienten im Jahr 2005	Anzahl an 18- bis 39-jährigen COPD-Patienten in der GKV im Jahr 2005
I (leicht)	559.883	478.805
II (mittel)	228.551	195.454
III (schwer)	74.719	63.899
IV (sehr schwer)	0	0
Gesamt (II-III)	303.270	259.353
Gesamt (I-III)	863.153	738.158

Schätzung des Anstiegs der Prävalenz zwischen 2005 und 2015

Für die Hochrechnung der COPD-Prävalenz auf das Jahr 2015 wird, wie auch im Abschnitt 3.2.3, die Publikation von Pritzkeleit et al. (2010) herangezogen, in der eine Projektion der Erkrankungszahlen der COPD bis 2060 durchgeführt wurde. Als Basis der Projektion wurden auch hier die Prävalenzdaten aus der BOLD-Studie verwendet. Über einen

Zeitraum von 10 Jahren zeigt sich ein prozentualer Anstieg der absoluten Fallzahlen gegenüber 2010 für COPD um 11,5%. Unter der Annahme, dass sich der Anstieg der COPD linear verhält, wird im Folgenden von einer Zunahme der COPD-Prävalenz von 2005 bis zum Jahr 2015 von 11,5% ausgegangen. Es ist anzumerken, dass die von Pritzkeleit et al. (2010) berichtete Projektion lediglich ein Modell darstellt, in dem keine genauen Bezugswerte für die Berechnung der Prävalenz angegeben werden. Die Hochrechnung auf das Jahr 2015 kann daher lediglich als Schätzung angesehen werden, die mit Unsicherheiten behaftet ist.

Auf die oben berechnete Anzahl der ≥ 40 - (Tabelle 3-14) und 18- bis 39-jährigen COPD-Patienten (Tabelle 3-16) im Jahr 2005 wird nun der Anstieg der Prävalenz von 2005 bis 2015 um 11,5% angewendet. Somit ergeben sich zusätzliche 283.956 GKV-Patienten mit COPD der Schweregrade II-IV seit dem Jahr 2005 (Tabelle 3-17).

Tabelle 3-17: Geschätzte Zunahme der Anzahl der (GKV-) Patienten mit COPD seit 2005

COPD-Schweregrad	Anzahl an zusätzlichen COPD-Patienten seit dem Jahr 2005	Anzahl an zusätzlichen Patienten in der GKV seit dem Jahr 2005
I (leicht)	443.525	379.298
II (mittel)	282.458	241.555
III (schwer)	45.266	38.711
IV (sehr schwer)	4.315	3.690
Gesamt (II-IV)	332.039	283.956
Gesamt (I-IV)	775.564	663.253
Abweichungen in der Summe sind rundungsbedingt		

Die sich ergebende Obergrenze ist in Tabelle 3-18 zusammengefasst.

Tabelle 3-18: Zusammenfassende Darstellung der Obergrenze für die Anzahl der GKV-Patienten mit COPD nach Schweregrad

COPD-Schweregrad	Anzahl an COPD-Patienten - Obergrenze	Anzahl an COPD-Patienten in der GKV - Obergrenze
I (leicht)	4.300.266	3.677.537
II (mittel)	2.738.616	2.342.032
III (schwer)	438.884	375.329
IV (sehr schwer)	41.832	35.774
Gesamt (II-IV)	3.219.332	2.753.135
Gesamt (I-IV)	7.519.598	6.430.672

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten (Abschnitt 3.3.5) wird im Folgenden der Mittelwert aus Unter- und Obergrenze verwendet. In der Zusammenschau (Tabelle 3-19) ergibt sich also eine Anzahl von GKV-Patienten in der Zielpopulation (Schweregrad II-IV) von 2.548.097 (Untergrenze: 2.343.059; Obergrenze: 2.753.135). Wie bereits beschrieben, wurden für die Berechnungen der Ober- und Untergrenze unterschiedliche GKV-Anteile berücksichtigt. Für die Obergrenze wurde der GKV-Anteil aus dem Jahr 2005 (85,5%), für die Untergrenze der Anteil aus dem Jahr 2013 (86,5%) angewendet. Die hier dargestellte mittlere Anzahl an GKV-Patienten lässt sich daher nicht direkt aus der angegebenen Anzahl an COPD-Patienten in Deutschland berechnen.

Tabelle 3-19: Zusammenfassende Darstellung der Anzahl der (GKV)-Patienten mit COPD nach Schweregrad

COPD-Schweregrad	Anzahl an COPD-Patienten (Untergrenze; Obergrenze)	Anzahl an GKV-Patienten (Untergrenze; Obergrenze)
I (leicht)	3.878.192 (3.456.119; 4.300.266)	3.333.479 (2.989.420; 3.677.537)
II (mittel)	2.536.916 (2.335.215; 2.738.616)	2.180.955 (2.019.879; 2.342.032)
III (schwer)	386.594 (334.305; 438.884)	332.245 (289.162; 375.329)
IV (sehr schwer)	40.581 (39.330; 41.832)	34.897 (34.019; 35.774)
Gesamt (II-IV)	2.964.091 (2.708.850; 3.219.332)	2.548.097 (2.343.059; 2.753.135)
Gesamt (I-IV)	6.842.283 (6.164.968; 7.519.598)	5.881.576 (5.332.480; 6.430.672)
Abweichungen in der Summe sind rundungsbedingt		

Für die Berechnung der Teilpopulation der Patienten mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr, werden Ergebnisse aus dem DMP COPD in der Region Nordrhein herangezogen. Hier wurden medikamentöse Verordnungen von überwiegend hausärztlich betreuten Patienten untersucht. Es wird hierbei angenommen, dass der Anteil der Patienten mit ICS-Therapie dem Anteil an Patienten mit ≥ 2 Exazerbationen gleichgesetzt werden kann. Die Einnahme von ICS wurde für 36,9% der COPD-Patienten mit Schweregrad I, 47,5% mit Schweregrad II, 55,4% mit Schweregrad III und 63,8% mit Schweregrad IV berichtet (Kretschman et al., 2011). Die sich hieraus ergebende Anzahl von GKV-Patienten in den jeweiligen Teilpopulationen ist in Tabelle 3-20 dargestellt.

Tabelle 3-20: Zusammenfassende Darstellung der Anzahl der (GKV-) Patienten mit COPD in der Zielpopulation

COPD-Schweregrad	Anzahl an COPD-Patienten (Untergrenze; Obergrenze)	Anzahl an GKV-Patienten (Untergrenze; Obergrenze)
Gesamt (II-IV)	2.964.091 (2.708.850; 3.219.332)	2.548.097 (2.343.059; 2.753.135)
Teilpopulation 1 (gesamt)	2.724.027 (2.498.553; 2.949.502)	2.341.769 (2.161.160; 2.522.379)
II (mittel)	2.536.916 (2.335.215; 2.738.616)	2.180.955 (2.019.879; 2.342.032)
III (schwer) <2 Exazerbationen	172.421 (149.100; 195.742)	148.181 (128.966; 167.397)
IV (sehr schwer) <2 Exazerbationen	14.690 (14.237; 15.143)	12.633 (12.315; 12.950)
Teilpopulation 2 (gesamt)	240.064 (210.297; 269.831)	206.328 (181.900; 230.756)
III (schwer) ≥2 Exazerbationen	214.173 (185.205; 243.142)	184.064 (160.196; 207.932)
IV (sehr schwer) ≥2 Exazerbationen	25.891 (25.093; 26.689)	22.264 (21.704; 22.824)
Abweichungen in der Summe sind rundungsbedingt		

Wie bereits beschrieben, unterliegen die hier gemachten Schätzungen der COPD-Prävalenz erheblichen Unsicherheiten. Die Stichprobe der BOLD-Studie ist klein und zudem regional begrenzt (683 Probanden aus dem Raum Hannover). Es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass die Prävalenz der COPD geographisch relativ homogen verteilt ist (Bundesärztekammer et al., 2012). Es wird daher angenommen, dass die im Raum Hannover dokumentierte COPD-Prävalenz auf andere Regionen in Deutschland übertragbar ist. Auch im nationalen Gesundheitssurvey des Robert Koch-Instituts zur chronischen Bronchitis, in dem die Prävalenz regional ausgewertet wurde, sind zwischen den betrachteten Regionen keine wesentlichen Unterschiede in der Verbreitung der chronischen Bronchitis zu erkennen (RKI, 2012). Dieser Survey umfasst zwar sowohl die obstruktive als auch nicht-obstruktive Bronchitis, es ist jedoch davon auszugehen, dass sich die regionale Verteilung der COPD ähnlich homogen verhält. Die Verwendung der BOLD-Studie als Grundlage für die Schätzung zum Umfang der COPD-Patientenpopulation erscheint daher gerechtfertigt.

Fazit

In die BOLD-Studie wurden nur Probanden im Alter von ≥ 40 Jahren eingeschlossen (Geldmacher et al., 2008). Aktuelle Informationen über die Prävalenz der COPD in unter 40-Jährigen in Deutschland konnten nicht identifiziert werden. Es wurde daher auf die Publikation von de Marco et al. aus dem Jahr 2004 zurückgegriffen. In dieser Studie wurden Patienten im Alter von 20-44 Jahren untersucht (de Marco et al., 2004). Da Spiolto[®] Respimat[®] für die Behandlung von erwachsenen Patienten zugelassen ist, wurden für die Schätzung der COPD-Prävalenz bei unter 40-Jährigen nur Personen im Alter von 18 bis 39 Jahren berücksichtigt. Dadurch kommt es zu keiner genauen Übereinstimmung der Studienpopulationen hinsichtlich des Alters zwischen der Publikation von de Marco et al. und der BOLD-Studie. Die BOLD-Studie wurde im Jahr 2005 durchgeführt. Für die Hochrechnung der COPD-Prävalenz auf das Jahr 2015 wurde die Publikation von Pritzkeleit et al. (2010) herangezogen, in der eine Projektion der Erkrankungszahlen der COPD bis 2060 durchgeführt wurde. Bis 2020 zeigt sich hier ein prozentualer Anstieg der absoluten Fallzahlen gegenüber 2010 für COPD um 11,5%. Diese Projektion stellt jedoch lediglich ein Modell dar; zudem werden keine genauen Bezugswerte für die Berechnung der Prävalenz angegeben. Die Hochrechnung auf das Jahr 2015 kann daher lediglich als Schätzung angesehen werden, die mit Unsicherheiten behaftet ist.

Die auf Basis der BOLD-Studie gemachte Schätzung stellt aufgrund der hier beschriebenen Unsicherheit eine Untergrenze der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels dar. Um diesen Unsicherheiten entgegenzuwirken, wurde eine Obergrenze der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels berechnet, die sowohl die unter 40-jährigen COPD-Patienten als auch die Prävalenzentwicklung seit dem Jahr 2005 berücksichtigt.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-21: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Spiolto® Respimat®	Teilpopulation 1	beträchtlich	Mittel: 2.341.769 Untergrenze: 2.161.160 Obergrenze: 2.522.379

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Angaben beruhen auf den Patientenzahlen in Tabelle 3-9 und dem Ausmaß des Zusatznutzens (siehe Modul 4, Abschnitt 4.4.3). Für Teilpopulation 1 der Zielpopulation ergibt sich basierend auf einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ein beträchtlicher Zusatznutzen.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

Dossiers zur Nutzenbewertung und die dazugehörigen Bewertungen durch das IQWiG im selben Indikationsgebiet (COPD) wurden auf den Internetseiten des G-BA abgerufen.

Zur Identifikation relevanter Publikationen zur Prävalenz und Inzidenz der COPD wurde zudem am 23.01.2015 eine orientierende Literaturrecherche in der Datenbank MEDLINE durchgeführt. Die Suche wurden mit den Suchbegriffen Prävalenz und Inzidenz (prevalen*; inciden*), COPD ("Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"; "COPD"; "(chronic* adj1 obstruct* adj3 (lung* or pulmon* or airway* or bronch*))") und Europa bzw. Deutschland (europ*; german*) durchgeführt und wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Hierbei wurde die Publikation von Pritzkeleit et al. (2010) identifiziert, die als Basis für die Krankheitsentwicklung herangezogen wurde.

Für die Schätzung der COPD-Prävalenz wurde für ≥ 40 -Jährige eine Datenerhebung aus Deutschland (Geldmacher et al., 2008), für < 40 -Jährige die Publikation von de Marco et al. (2004) und für die Verteilung der COPD-Schweregrade die Publikation von Hoogendoorn et al. (2006) herangezogen. Für die Berechnung der Anzahl an COPD-Patienten mit ≥ 2 Exazerbationen wurden die Ergebnisse aus dem DMP COPD in der Region Nordrhein angewendet (Kretschman et al., 2011).

Angaben zur Gesamtbevölkerung und zur Anzahl der gesetzlich Krankenversicherten wurden den veröffentlichten Statistiken des Bundesministeriums für Gesundheit und des statistischen Bundesamtes entnommen.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

- [1] Agh, T., Inotai, A. & Meszaros, A. 2011. Factors associated with medication adherence in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*, 82 (4), 328-34.
- [2] Agusti, A., Calverley, P. M., Celli, B., et al. 2010. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res*, 11, 122.
- [3] Anderson, P. 2006. Use of Respimat Soft Mist inhaler in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 1 (3), 251-9.
- [4] Bakke, P. S., Ronmark, E., Eagan, T., et al. 2011. Recommendations for epidemiological studies on COPD. *Eur Respir J*, 38 (6), 1261-77.
- [5] Balmes, J., Becklake, M., Blanc, P., et al. 2003. American Thoracic Society Statement: Occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 167 (5), 787-97.
- [6] Barker, D. J., Godfrey, K. M., Fall, C., et al. 1991. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *BMJ*, 303 (6804), 671-5.

- [7] Bentsen, S. B., Rokne, B. & Wahl, A. K. 2013. Comparison of health-related quality of life between patients with chronic obstructive pulmonary disease and the general population. *Scand J Caring Sci*, 27 (4), 905-12.
- [8] BI. 2013. Fachinformation Striverdi[®] Respimat[®] 2,5 Mikrogramm/Hub Lösung zur Inhalation. Stand November 2013. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 10.06.2015].
- [9] BI. 2015. Fachinformation Spiolto[®] Respimat[®] 2,5 Mikrogramm/2,5 Mikrogramm pro Hub Lösung zur Inhalation. Stand Juli 2015.
- [10] Bourbeau, J. & Bartlett, S. J. 2008. Patient adherence in COPD. *Thorax*, 63 (9), 831-8.
- [11] Bridevaux, P. O., Gerbase, M. W., Probst-Hensch, N. M., et al. 2008. Long-term decline in lung function, utilisation of care and quality of life in modified GOLD stage 1 COPD. *Thorax*, 63 (9), 768-74.
- [12] Buist, A. S., McBurnie, M. A., Vollmer, W. M., et al. 2007. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet*, 370 (9589), 741-50.
- [13] Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. 2012. Nationale VersorgungsLeitlinie COPD Langfassung. Version 1.9. Januar 2012. Verfügbar: <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/copd/copd-vers1.9-lang.pdf> [Aufgerufen am 10.06.2015].
- [14] Bundesministerium für Gesundheit. 2015. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. Verfügbar: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Januar_2015.pdf [Aufgerufen am 19.01.2015].
- [15] Burkhardt, R. & Pankow, W. 2014. The diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Dtsch Arztebl Int*, 111 (49), 834-46.
- [16] Calverley, P. M., Stockley, R. A., Seemungal, T. A., et al. 2011. Reported pneumonia in patients with COPD: findings from the INSPIRE study. *Chest*, 139 (3), 505-12.
- [17] Chapman, K. R., Fogarty, C. M., Peckitt, C., et al. 2011. Delivery characteristics and patients' handling of two single-dose dry-powder inhalers used in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 6, 353-63.
- [18] Dahl, R., Jadayel, D., Alagappan, V. K., et al. 2013. Efficacy and safety of QVA149 compared to the concurrent administration of its monocomponents indacaterol and glycopyrronium: the BEACON study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 8, 501-8.
- [19] de Marco, R., Accordini, S., Cerveri, I., et al. 2004. An international survey of chronic obstructive pulmonary disease in young adults according to GOLD stages. *Thorax*, 59 (2), 120-5.
- [20] de Miguel-Diez, J. & Jimenez-Garcia, R. 2014. Considerations for new dual-acting bronchodilator treatments for chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Opin Investig Drugs*, 23 (4), 453-6.
- [21] Donaldson, G. C., Seemungal, T. A., Bhowmik, A., et al. 2002. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 57 (10), 847-52.
- [22] Donaldson, G. C., Wilkinson, T. M., Hurst, J. R., et al. 2005. Exacerbations and time spent outdoors in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 171 (5), 446-52.

- [23] EMA. 2015. Start of review of inhaled corticosteroids for chronic obstructive pulmonary disease; Known risk of pneumonia to be examined in detail. 08.05.2015. Verfügbar: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Inhaled_corticosteroids_Article_31/Procedure_started/WC500186690.pdf [Aufgerufen am 16.06.2015].
- [24] Fexer, J., Donnachie, E., Schneider, A., et al. 2014. Effekt von Theophyllin auf Hospitalisierung und Exazerbationen bei Patienten mit COPD. Ergebnisse einer Routedatenanalyse des Disease-Management-Programms in Bayern. *Dtsch Arztebl Int*, 111 (17), 293-300.
- [25] G-BA. 2014. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-Nutzen-V, Beratungsanforderung 2014-B-104. (Data on file) 15.01.2015.
- [26] Geldmacher, H., Biller, H., Herbst, A., et al. 2008. Die Prävalenz der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) in Deutschland. Ergebnisse der BOLD-Studie. *Dtsch Med Wochenschr*, 133 (50), 2609-14.
- [27] Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 2014. Todesursachenstatistik, Statistik der Gestorbenen, Todesursache, Sterbefälle. Sterbefälle für die 10/20/50/100 häufigsten Todesursachen absolut und je 100.000 Einwohner (ab 1998). Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Geschlecht, ICD-10, Art der Standardisierung. Verfügbar: <https://www.gbe-bund.de/glossar/Todesursachenstatistik.html> [Aufgerufen am 10.03.2015].
- [28] Glaab, T., Hohlfeld, J. M., Jörres, R. A., et al. 2006. Pathomechanismen der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD). *Medizinische Klinik*, 101 (12), 951-6.
- [29] GOLD. 2015. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Updated 2015). Verfügbar: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2015.pdf [Aufgerufen am 10.06.2015].
- [30] Greulich, T., Koczulla, A. R. & Vogelmeier, C. 2012. Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung - Neue Optionen in der Arzneimitteltherapie. *Internist (Berl)*, 53 (11), 1364-70, 1373-5.
- [31] Habraken, J. M., ter Riet, G., Gore, J. M., et al. 2009. Health-related quality of life in end-stage COPD and lung cancer patients. *J Pain Symptom Manage*, 37 (6), 973-81.
- [32] Hochrainer, D., Holz, H., Kreher, C., et al. 2005. Comparison of the aerosol velocity and spray duration of Respimat Soft Mist inhaler and pressurized metered dose inhalers. *J Aerosol Med*, 18 (3), 273-82.
- [33] Hoogendoorn, M., Feenstra, T. L., Schermer, T. R., et al. 2006. Severity distribution of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Dutch general practice. *Respir Med*, 100 (1), 83-6.
- [34] Hoogendoorn, M., Hoogenveen, R. T., Rutten-van Molken, M. P., et al. 2011. Case fatality of COPD exacerbations: a meta-analysis and statistical modelling approach. *Eur Respir J*, 37 (3), 508-15.
- [35] Hunninghake, G. M., Cho, M. H., Tesfaigzi, Y., et al. 2009. MMP12, lung function, and COPD in high-risk populations. *N Engl J Med*, 361 (27), 2599-608.
- [36] Hurst, J. R., Vestbo, J., Anzueto, A., et al. 2010. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*, 363 (12), 1128-38.
- [37] IQWiG. 2007. Erstellung von evidenzbasierten Patientinformationen zum Thema: Chronisch obstruktive Atemwegserkrankungen - COPD. Abschlussbericht zur

- Erstellung einer Patienteninformation zum Thema COPD. Auftrag P05-05A, Version 1.0, Stand: 08.02.2007. Verfügbar: https://www.iqwig.de/download/P05-05A_Patienteninformation_zum_Thema_Chronisch_obstruktive_Atemwegserkrankungen_COPD.pdf [Aufgerufen am 16.06.2015].
- [38] IQWiG. 2014. IQWiG-Berichte - Nr. 248: Umeclidinium/Vilanterol – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand: 13.10.2014. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-560/A14-22_Umeclidinium-Vilanterol_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf [Aufgerufen am 28.04.2015].
- [39] Kretschman, J., Hagen, B., Altenhofen, L., et al. 2011. Werden bei COPD-Patienten Stufenpläne der Medikation in Abhängigkeit vom Grad der Obstruktion umgesetzt? Ergebnisse aus dem Disease Management Programm (DMP) COPD in der Region Nordrhein [online]. In: *10 Deutscher Kongress für Versorgungsforschung; 18 GAA-Jahrestagung; 20-22.10.2011; Köln, Deutschland 12.10.2011* [Online]. Verfügbar: <http://www.egms.de/static/en/meetings/dkvf2011/11dkvf245.shtml> [Aufgerufen am 10.03.2015].
- [40] Lavorini, F., Magnan, A., Dubus, J. C., et al. 2008. Effect of incorrect use of dry powder inhalers on management of patients with asthma and COPD. *Respir Med*, 102 (4), 593-604.
- [41] Lawlor, D. A., Ebrahim, S. & Davey Smith, G. 2005. Association of birth weight with adult lung function: findings from the British Women's Heart and Health Study and a meta-analysis. *Thorax*, 60 (10), 851-8.
- [42] Lipson, D. A. 2006. Tiotropium bromide. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 1 (2), 107-14.
- [43] Lopez, A. D., Shibuya, K., Rao, C., et al. 2006. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J*, 27 (2), 397-412.
- [44] Lopez Varela, M. V., Montes de Oca, M., Halbert, R. J., et al. 2010. Sex-related differences in COPD in five Latin American cities: the PLATINO study. *Eur Respir J*, 36 (5), 1034-41.
- [45] Magnussen, H., Disse, B., Rodriguez-Roisin, R., et al. 2014. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med*, 371 (14), 1285-94.
- [46] Mathers, C. D. & Loncar, D. 2006. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*, 3 (11), e442.
- [47] Menn, P., Heinrich, J., Huber, R. M., et al. 2012. Direct medical costs of COPD--an excess cost approach based on two population-based studies. *Respir Med*, 106 (4), 540-8.
- [48] Murray, C. J., Vos, T., Lozano, R., et al. 2012. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 380 (9859), 2197-223.
- [49] Nowak, D., Dietrich, E. S., Oberender, P., et al. 2004. Krankheitskosten von COPD in Deutschland. *Pneumologie*, 58 (12), 837-44.
- [50] O'Donnell, D. E. & Laveneziana, P. 2007. Dyspnea and activity limitation in COPD: mechanical factors. *COPD*, 4 (3), 225-36.
- [51] Ofir, D., Laveneziana, P., Webb, K. A., et al. 2008. Mechanisms of dyspnea during cycle exercise in symptomatic patients with GOLD stage I chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 177 (6), 622-9.
- [52] Orozco-Levi, M., Garcia-Aymerich, J., Villar, J., et al. 2006. Wood smoke exposure and risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*, 27 (3), 542-6.

- [53] Plass, D., Vos, T., Hornberg, C., et al. 2014. Entwicklung der Krankheitslast in Deutschland Ergebnisse, Potenziale und Grenzen der Global Burden of Disease-Studie. *Dtsch Arztebl Int*, 111 (38), 629-38.
- [54] Price, D., Freeman, D., Cleland, J., et al. 2011. Earlier diagnosis and earlier treatment of COPD in primary care. *Prim Care Respir J*, 20 (1), 15-22.
- [55] Pritzkeleit, R., Beske, F. & Katalinic, A. 2010. Erkrankungszahlen in der Pneumologie – eine Projektion bis 2060. *Pneumologie*, 64 (9), 535-40.
- [56] Rau, J. L. 2006. Practical problems with aerosol therapy in COPD. *Respir Care*, 51 (2), 158-72.
- [57] Restrepo, R. D., Alvarez, M. T., Wittnebel, L. D., et al. 2008. Medication adherence issues in patients treated for COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 3 (3), 371-84.
- [58] RKI. 2012. Faktenblatt zu GEDA 2012: Ergebnisse der Studie »Gesundheit in Deutschland aktuell 2012«. Chronische Bronchitis. Verfügbar: http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsF/Geda2012/Chronische_Bronchitis.pdf?blob=publicationFile [Aufgerufen am 10.03.2015].
- [59] Seemungal, T. A. & Wedzicha, J. A. 2009. Acute exacerbations of COPD: the challenge is early treatment. *COPD*, 6 (2), 79-81.
- [60] Sibila, O., Anzueto, A. & Restrepo, M. I. 2013. The Paradoxical Effect on Pneumonia of Chronic Inhaled Corticosteroids. *Clin Pulm Med*, 20 (1).
- [61] Singh, S., Amin, A. V. & Loke, Y. K. 2009. Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Arch Intern Med*, 169 (3), 219-29.
- [62] Statistisches Bundesamt. 2013. Fachserie 12 Reihe 4: Gesundheit - Todesursachen in Deutschland. Verfügbar: <https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen2120400137004.pdf?blob=publicationFile> [Aufgerufen am 10.03.2015].
- [63] Statistisches Bundesamt. 2015a. Bevölkerungsstand nach Altersjahren in Deutschland. Stichtag 31.12.2013. Verfügbar: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/link/tabellen/12411* [Aufgerufen am 02.04.2015].
- [64] Statistisches Bundesamt. 2015b. Bevölkerungsstand nach Altersjahren in Deutschland. Stichtag 31.12.2005. Verfügbar: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/link/tabellen/12411* [Aufgerufen am 02.04.2015].
- [65] Stoller, J. K. & Aboussouan, L. S. 2005. Alpha1-antitrypsin deficiency. *Lancet*, 365 (9478), 2225-36.
- [66] Suissa, S., Dell'Aniello, S. & Ernst, P. 2012. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax*, 67 (11), 957-63.
- [67] Tashkin, D. P. & Murray, R. P. 2009. Smoking cessation in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*, 103 (7), 963-74.
- [68] van der Valk, P., Monninkhof, E., van der Palen, J., et al. 2002. Effect of discontinuation of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the COPE study. *Am J Respir Crit Care Med*, 166 (10), 1358-63.
- [69] Vogelmeier, C., Koczulla, R., Fehrenbach, H., et al. 2006. Pathogenese der COPD. *Internist (Berl)*, 47 (9), 885-6, 888-90, 892-4.
- [70] Vogelmeier, C., Buhl, R., Criece, C. P., et al. 2007. Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und

- Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem. *Pneumologie*, 61 (5), e1-40.
- [71] Vogelmeier, C. F. 2014. Mögliche Folgen von Theophyllin bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung. *Dtsch Arztebl Int*, 111 (17), 291-2.
- [72] Voshaar, T., App, E. M., Berdel, D., et al. 2001. Empfehlungen für die Auswahl von Inhalationssystemen zur Medikamentenverabreichung. *Pneumologie*, 55 (12), 579-86.
- [73] Voshaar, T., Hausen, T., Kardos, P., et al. 2005. Inhalationstherapie mit dem Respimat® Soft Inhaler bei Asthma und COPD. *Pneumologie* 59 (1), 25-32.
- [74] Welte, T. 2013. Wandel eines Krankheitsbilds – Warum die Bedeutung chronisch obstruktiver Atemwegserkrankungen zunimmt. *Klinikerarzt* 42 (4), 159.
- [75] Welte, T. 2014. Chronisch obstruktive Lungenerkrankung - eine Erkrankung auf dem Vormarsch. *Dtsch Arztebl International*, 111 (49), 825-6.
- [76] Yawn, B. P., Colice, G. L. & Hodder, R. 2012. Practical aspects of inhaler use in the management of chronic obstructive pulmonary disease in the primary care setting. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 7 495-502.
- [77] Zervas, E., Samitas, K., Gaga, M., et al. 2013. Inhaled corticosteroids in COPD: pros and cons. *Curr Drug Targets*, 14 (2), 192-224.
- [78] ZuWallack, R. 2007. How are you doing? What are you doing? Differing perspectives in the assessment of individuals with COPD. *COPD*, 4 (3), 293-7.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Zusammenfassung des Abschnitts 3.3

Erwachsene Patienten mit COPD werden kontinuierlich mit einer einmal täglichen Inhalation von zwei Hüben aus dem Spiolto[®] Respimat[®] behandelt. Jeder Hub enthält 2,5 µg Olodaterol und 2,5 µg Tiotropium. Neben den Kosten für das Arzneimittel fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.

Die Jahrestherapiekosten pro Patient für Tiotropium/Olodaterol und die zVT sind wie folgt:

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Spiolto [®] Respimat [®] (Tiotropium/Olodaterol)	917,93
SPIRIVA [®] 18 µg Inhalationspulver mit HandiHaler [®] (Tiotropium)	659,32
Spiriva [®] Respimat [®] 2,5 µg Lösung zur Inhalation (Tiotropium)	670,71
Foradil [®] P 3 Inhalatoren 180 Inhalationskapseln (N3) (Formoterol)	342,33
Serevent [®] Diskus [®] 60 Einzeldos.Pulv. 2 Stück (N2) (Salmeterol)	431,73
Serevent [®] Dosieraerosol 120 Hub 2 Stück (N3) (Salmeterol)	448,16
Novopulmon [®] 200 µg Novolizer [®] Inhalat.+Patr.3x200ED (N3) (Budesonid)	149,33

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

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro**

***Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 3-22: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Spiolto [®] Respimat [®] (Tiotropium/Olodaterol)	Erwachsene Patienten mit COPD (Schweregrad II–IV)	kontinuierlich 1x täglich	kontinuierlich	365 Tage bei täglicher Behandlung
SPIRIVA [®] 18 µg oder Spiriva [®] Respimat [®] (Tiotropium)	Erwachsene Patienten mit COPD (Schweregrad II–IV)	kontinuierlich 1x täglich	kontinuierlich	365 Tage bei täglicher Behandlung
Foradil [®] P Inhalationskapseln (Formoterol)	Erwachsene Patienten mit COPD (Schweregrad II-IV)	kontinuierlich 2x täglich	kontinuierlich	365 Tage bei täglicher Behandlung
Serevent [®] 25 µg (Dosieraerosol) oder 50 µg (Pulverinhalator) (Salmeterol)	Erwachsene Patienten mit COPD (Schweregrad II–IV)	kontinuierlich 2x täglich	kontinuierlich	365 Tage bei täglicher Behandlung
Novopulmon [®] 200 µg Novolizer [®] Inhalat.+Patr.3x200ED (Pulverinhalator) (Budesonid)	Erwachsene Patienten mit COPD (Schweregrad III–IV bei ≥ 2 Exazerbationen)	kontinuierlich 2x täglich	kontinuierlich	365 Tage bei täglicher Behandlung
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

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

Die Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen (BI, 2014a; BI, 2014b; MEDA Pharma GmbH & Co. KG, 2014; Novartis Pharma GmbH, 2014; BI, 2015; GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, 2015).

Zu bewertendes Arzneimittel

Die empfohlene Tagesdosis von Spiolto[®] Respimat[®] (Tiotropium/Olodaterol) besteht aus der einmal täglichen Inhalation von zwei Hüben aus dem Spiolto[®] Respimat[®]. Die Behandlung sollte kontinuierlich bei täglicher Gabe erfolgen (BI, 2015).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Entsprechend der Fachinformationen von SPIRIVA[®] 18 µg sowie Spiriva[®] Respimat[®] (Tiotropium) wird die einmal tägliche Inhalation des Inhaltes von einer Kapsel mit dem HandiHaler[®] bzw. von zwei Hüben des Spiriva[®] Respimat[®] zur jeweils gleichen Tageszeit empfohlen. Die Behandlung sollte kontinuierlich bei täglicher Gabe erfolgen (BI, 2014a; BI, 2014b).

Entsprechend der Fachinformation Foradil[®] P (Formoterol) wird die zweimal tägliche Inhalation des Inhaltes einer Inhalationskapsel jeweils morgens sowie abends empfohlen. Die Behandlung sollte kontinuierlich bei täglicher Gabe erfolgen (Novartis Pharma GmbH, 2014).

Entsprechend der Fachinformationen von Serevent[®] (Salmeterol) wird die zweimal tägliche Inhalation mit dem Diskus[®] (Pulverinhalator) bzw. von zweimal täglich zwei Hüben des Dosieraerosols zur jeweils gleichen Tageszeit empfohlen. Die Behandlung sollte kontinuierlich bei täglicher Gabe erfolgen (GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, 2015).

Entsprechend der Fachinformation Novopulmon[®] 200 mg/400 mg Novolizer[®] (Budesonid) wird bei Erwachsenen die zweimal tägliche Inhalation von ein bis zwei Hüben aus dem Novopulmon[®] 200 µg Novolizer[®] empfohlen. Die Behandlung sollte kontinuierlich bei täglicher Gabe erfolgen (MEDA Pharma GmbH & Co. KG, 2014).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-22). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-23: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Spiolto [®] Respimat [®] (Tiotropium/Olodaterol)	Erwachsene Patienten mit COPD (Schweregrad II–IV)	kontinuierlich	365 Tage
SPIRIVA [®] 18 µg Spiriva [®] Respimat [®] (Tiotropium)	Erwachsene Patienten mit COPD (Schweregrad II–IV)	kontinuierlich	365 Tage
Foradil [®] P Inhalationskapseln (Formoterol)	Erwachsene Patienten mit COPD (Schweregrad II–IV)	kontinuierlich	365 Tage
Serevent [®] 25 µg (Dosieraerosol) oder 50 µg (Pulverinhalator) (Salmeterol)	Erwachsene Patienten mit COPD (Schweregrad II–IV)	kontinuierlich	365 Tage
Novopulmon [®] 200 µg Novolizer [®] (Pulverinhalator) (Budesonid)	Erwachsene Patienten mit COPD (Schweregrad III–IV bei ≥2 Exazerbationen)	kontinuierlich	365 Tage
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-24: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Spiolto® Respimat® (Tiotropium/Olodaterol)	Erwachsene Patienten mit COPD (Schweregrad II–IV)	365 Tage	5 µg / 5 µg	365 DDD Tiotropium: 365 Tage/Jahr x 5 µg/Tag Olodaterol: 365 Tage/Jahr x 5 µg/Tag
SPIRIVA® 18 µg (Tiotropium)	Erwachsene Patienten mit COPD (Schweregrad II–IV)	365 Tage	18 µg	365 DDD 365 Tage/Jahr x 18 µg/Tag
Spiriva® Respimat® (Tiotropium)	Erwachsene Patienten mit COPD (Schweregrad II–IV)	365 Tage	5 µg	365 DDD 365 Tage/Jahr x 5 µg/Tag
Foradil® P Inhalationskapseln (Formoterol)	Erwachsene Patienten mit COPD (Schweregrad II–IV)	365 Tage	12 µg	365 DDD 365 Tage/Jahr x 24 µg/Tag (2x1x 12 µg [Inhalationskapsel])
Serevent® 25 µg (Dosieraerosol) oder 50 µg (Pulverinhalator) (Salmeterol)	Erwachsene Patienten mit COPD (Schweregrad II–IV)	365 Tage	50 µg	365 DDD 365 Tage/Jahr x 100 µg/Tag (2x2x 25 µg [Dosieraerosol] oder 2x1x 50 µg [Pulverinhalator])
Novopulmon® 200 µg Novolizer® (Pulverinhalator) (Budesonid)	Erwachsene Patienten mit COPD (Schweregrad III–IV bei ≥2 Exazerbationen)	365 Tage	200-400 µg	365 DDD 365 Tage/Jahr x 800 µg/Tag (2x2x 200 µg [Pulverinhalator])

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-24 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT wurden den jeweiligen Fachinformationen (BI, 2014a; BI, 2014b; MEDA Pharma GmbH & Co. KG, 2014; Novartis Pharma GmbH, 2014; BI, 2015; GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, 2015) bzw. der amtlichen Fassung des Anatomisch-

Therapeutisch-Chemischen (ATC)-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2015 entnommen (Wissenschaftliches Institut der AOK, 2015).

Die empfohlene Tagesdosis des zu bewertenden Arzneimittels besteht gemäß Fachinformation von Spiolto[®] Respimat[®] (Tiotropium/Olodaterol) aus der einmal täglichen Inhalation von zwei Hüben. Jeder Hub enthält 2,5 µg Olodaterol und 2,5 µg Tiotropium. Die Behandlung sollte kontinuierlich bei täglicher Gabe erfolgen (BI, 2015).

Entsprechend der Fachinformation von SPIRIVA[®] 18 µg (Tiotropium) wird die einmal tägliche Inhalation des Inhaltes von einer Kapsel (18 µg) mit dem HandiHaler[®] zur jeweils gleichen Tageszeit empfohlen. Die Behandlung sollte kontinuierlich bei täglicher Gabe erfolgen (BI, 2014b).

Entsprechend der Fachinformation von Spiriva[®] Respimat[®] (Tiotropium) wird die einmal tägliche Inhalation von zwei Hüben (2x 2,5 µg) mit dem Respimat[®] zur jeweils gleichen Tageszeit empfohlen. Die Behandlung sollte kontinuierlich bei täglicher Gabe erfolgen (BI, 2014a).

Laut amtlicher Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2015 entspricht die definierte Tagesdosis von Tiotropium (ATC-Code: R03BB04) 18 µg Inhalationspulver zur Inhalation bzw. 5 µg Inhalationslösung. Bei täglicher Therapie mit Tiotropium beträgt der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient 365 DDD (365 Tage/Jahr x 18 µg/Tag bzw. 365 Tage/Jahr x 5 µg/Tag) und damit 365 Kapseln/Jahr bzw. 730 Hübe/Jahr (Wissenschaftliches Institut der AOK, 2015).

Entsprechend der Fachinformation von Foradil[®] P (Formoterol) wird die zweimal tägliche Inhalation des Inhaltes einer Inhalationskapsel à 12 µg jeweils morgens sowie abends empfohlen. Die Behandlung sollte kontinuierlich bei täglicher Gabe erfolgen (Novartis Pharma GmbH, 2014).

Laut amtlicher Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2015 entspricht die definierte Tagesdosis von Formoterol (ATC-Code: R03AC13) 24 µg Inhalationspulver zur Inhalation. Bei täglicher Therapie mit Formoterol beträgt der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient 365 DDD (365 Tage/Jahr x 24 µg/Tag) und damit 730 Kapseln/Jahr (Wissenschaftliches Institut der AOK, 2015).

Entsprechend der Fachinformationen von Serevent[®] (Salmeterol) wird die zweimal tägliche Inhalation mit dem Diskus[®] (Pulverinhalator) bzw. von zweimal täglich zwei Hüben des Dosieraerosols zur jeweils gleichen Tageszeit empfohlen. Die Behandlung sollte kontinuierlich bei täglicher Gabe erfolgen (GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, 2015).

Laut amtlicher Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2015 entspricht die definierte Tagesdosis von Salmeterol (ATC-Code: R03AC12) 100 µg. Bei täglicher Therapie mit Salmeterol beträgt der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient 365 DDD (365 Tage/Jahr x 2x 50 µg/Tag bzw. 365 Tage/Jahr x 2x2x 25 µg/Tag) und damit

730 Inhalationsdosen/Jahr bzw. 1.460 Hübe/Jahr (Wissenschaftliches Institut der AOK, 2015).

Entsprechend der Fachinformation Novopulmon[®] 200 mg/400mg Novolizer[®] (Budesonid) wird die zweimal tägliche Inhalation von ein bis zwei Hüben aus dem Novopulmon[®] 200 µg Novolizer[®] empfohlen. Die Behandlung sollte kontinuierlich bei täglicher Gabe erfolgen (MEDA Pharma GmbH & Co. KG, 2014).

Laut amtlicher Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2015 entspricht die definierte Tagesdosis von Budesonid (ATC-Code: R03BA02) 800 µg Inhalationspulver zur Inhalation. Bei täglicher Therapie mit Budesonid beträgt der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient 365 DDD (365 Tage/Jahr x 2x2x 200 µg/Tag) und damit 1.460 Inhalationen/Jahr (Wissenschaftliches Institut der AOK, 2015).

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

Geben Sie in Tabelle 3-25 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-25: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Spiolto® Respimat® 4 mL (30 Tagesdosen)	87,61	81,60 (1,77 ^a ; 4,24 ^b)
Spiolto® Respimat® 3x 4 mL (90 Tagesdosen)	240,84	226,34 (1,77 ^a ; 12,73 ^b)
SPIRIVA® 18 µg Inhalationspulver mit HandiHaler® 30 Kapseln (30 Tagesdosen)	69,15	62,39 (1,77 ^a ; 4,99 ^b)
SPIRIVA® 18 µg Inhalationspulver Nachfüllpack 30 Kapseln (30 Tagesdosen)	67,66	61,03 (1,77 ^a ; 4,86 ^b)
SPIRIVA® 18 µg Inhalationspulver Nachfüllpack 60 Kapseln (60 Tagesdosen)	124,85	111,30 (1,77 ^a ; 11,78 ^b)
SPIRIVA® 18 µg Inhalationspulver Nachfüllpack 90 Kapseln (90 Tagesdosen)	176,30	160,37 (1,77 ^a ; 14,16 ^b)
Spiriva® Respimat® 2,5 µg Lösung zur Inhalation 4 mL (30 Tagesdosen)	67,66	62,75 (1,77 ^a ; 3,14 ^b)
Spiriva® Respimat® 2,5 µg Lösung zur Inhalation 2x 4 mL (60 Tagesdosen)	124,85	116,78 (1,77 ^a ; 6,30 ^b)
Spiriva® Respimat® 2,5 µg Lösung zur Inhalation 3x 4 mL (90 Tagesdosen)	176,30	165,38 (1,77 ^a ; 9,15 ^b)
Foradil® P 3 Inhalatoren 180 Inhalationskapseln (N3) (90 Tagesdosen)	86,18	84,41 (1,77 ^a)
Serevent® 50 µg (Pulverinhalator) 2 Stück (N2) (60 Tagesdosen)	76,36	70,97 (1,77 ^a ; 3,62 ^b)
Serevent® 25 µg (Dosieraerosol) 2 Stück (N3) (60 Tagesdosen)	79,22	73,67 (1,77 ^a ; 3,78 ^b)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Novopulmon® 200 µg Novolizer® Inhalat.+Patr.3x200ED (N3) (150-300 Tagesdosen)	67,66	65,89 (1,77 ^a)
^a Rabatt nach § 130 SGB V ^b Rabatt nach § 130a SGB V (mit Ausnahme der Rabatte nach § 130a Absatz 8 SGB V)		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-25 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zu den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT nach Packungsgröße geben den Stand zum 01.07.2015 wieder und wurden der großen deutschen Spezialitätentaxe (Lauer-Taxe) (Lauer-Fischer GmbH, 2015) entnommen.

Spiolto® Respiamat® (Tiotropium/Olodaterol)

Die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ergeben sich für das zu bewertende Arzneimittel Spiolto® Respiamat® durch Abzug des Pflichtrabatts der Apotheke nach § 130 Absatz 1 Satz 1 SGB V in Höhe von 1,77 EUR pro Packung sowie des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Unternehmers nach § 130a Absatz 1a Satz 1 SGB V in Höhe von 7% auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Umsatzsteuer.

Für die Packung mit 4 mL ergeben sich die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte durch Abzug des Pflichtrabatts der Apotheke in Höhe von 1,77 EUR pro Packung sowie des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Herstellers in Höhe von 4,24 EUR pro Packung.

Für die Packung mit 3 x 4 mL ergeben sich die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte analog durch Abzug des Pflichtrabatts der Apotheke in Höhe von 1,77 EUR pro Packung sowie des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Herstellers in Höhe von 12,73 EUR pro Packung.

SPIRIVA® (Tiotropium)

Die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ergeben sich für die zVT SPIRIVA® 18 µg durch Abzug des Pflichtrabatts der Apotheke nach § 130 Absatz 1 Satz 1 SGB V in Höhe von 1,77 EUR pro Packung sowie des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Unternehmers nach § 130a Absatz 1a Satz 1 SGB V in Höhe von 7% auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Umsatzsteuer und nach § 130a Absatz 3a SGB V (Rabatt durch Preismoratorium).

Für die SPIRIVA[®] Nachfüll-Packung mit 30 Kapseln ergeben sich die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte durch Abzug des Pflichtrabatts der Apotheke in Höhe von 1,77 EUR pro Packung sowie des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Herstellers in Höhe von 4,86 EUR pro Packung (3,14 EUR Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel nach § 130a Absatz 1a SGB V sowie 1,72 EUR Rabatt durch Preismoratorium nach § 130a Absatz 3a SGB V).

Für die SPIRIVA[®] Nachfüll-Packung mit 60 Kapseln ergeben sich die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte analog durch Abzug des Pflichtrabatts der Apotheke in Höhe von 1,77 EUR pro Packung sowie des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Herstellers in Höhe von 11,78 EUR pro Packung (6,30 EUR Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel nach § 130a Absatz 1a SGB V sowie 5,48 EUR Rabatt durch Preismoratorium nach § 130a Absatz 3a SGB V).

Für die SPIRIVA[®] Nachfüll-Packung mit 90 Kapseln ergeben sich die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte durch Abzug des Pflichtrabatts der Apotheke in Höhe von 1,77 EUR pro Packung sowie des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Herstellers in Höhe von 14,16 EUR pro Packung (9,15 EUR Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel nach § 130a Absatz 1a SGB V sowie 5,01 EUR Rabatt durch Preismoratorium nach § 130a Absatz 3a SGB V).

Für die SPIRIVA[®] Packung mit 30 Kapseln inkl. HandiHaler[®] ergeben sich die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte durch Abzug des Pflichtrabatts der Apotheke in Höhe von 1,77 EUR pro Packung sowie des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Herstellers in Höhe von 4,99 EUR pro Packung (3,22 EUR Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel nach § 130a Absatz 1a SGB V sowie 1,77 EUR Rabatt durch Preismoratorium nach § 130a Absatz 3a SGB V).

Für die Spiriva[®] Respimat[®]-Packung mit 4 mL ergeben sich die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte durch Abzug des Pflichtrabatts der Apotheke in Höhe von 1,77 EUR pro Packung sowie des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Herstellers in Höhe von 3,14 EUR pro Packung (Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel nach § 130a Absatz 1a SGB V).

Für die Spiriva[®] Respimat[®]-Packung mit 2x 4 mL ergeben sich die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte durch Abzug des Pflichtrabatts der Apotheke in Höhe von 1,77 EUR pro Packung sowie des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Herstellers in Höhe von 6,30 EUR pro Packung (Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel nach § 130a Absatz 1a SGB V).

Für die Spiriva[®] Respimat[®]-Packung mit 3x 4 mL ergeben sich die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte durch Abzug des Pflichtrabatts der Apotheke in Höhe von 1,77 EUR pro Packung sowie des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Herstellers in Höhe von 9,15 EUR pro Packung (Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel nach § 130a Absatz 1a SGB V).

Foradil® P (Formoterol)

Zur Ermittlung der Jahrestherapiekosten der zVT wird der Festbetrag der größten Packung mit der niedrigsten Wirkstoffmenge herangezogen. Für Formoterol existiert ein Festbetrag (Stufe 2) bei der Dosierung von 12 µg in der Packungsgröße N3 in Höhe von 86,18 EUR.

Für die Foradil® Packung mit drei Inhalatoren ergeben sich die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte durch Abzug des Pflichtrabatts der Apotheke in Höhe von 1,77 EUR pro Packung. Es ist kein Pflichtrabatt des pharmazeutischen Herstellers (Rabatt für patentfreie nicht wirkstoffgleiche Arzneimittel nach § 130a Absatz 3b SGB V) abzuführen.

Serevent® (Salmeterol)

Zur Ermittlung der Jahrestherapiekosten der zVT wird der Festbetrag der größten Packung mit der niedrigsten Wirkstoffmenge herangezogen.

Für Salmeterol existiert ein Festbetrag (Stufe 2) bei der Dosierung von 50 µg in der Packungsgröße N2 in Höhe von 76,36 EUR. Bei der Dosierung von 25 µg in der Packungsgröße N3 beträgt der Festbetrag 79,22 EUR.

Für die Serevent® Diskus® (Pulverinhalator) Packung mit 120 Einzeldosen ergeben sich die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte durch Abzug des Pflichtrabatts der Apotheke in Höhe von 1,77 EUR pro Packung sowie des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Herstellers in Höhe von 3,62 EUR pro Packung (Rabatt für patentfreie nicht wirkstoffgleiche Arzneimittel nach § 130a Absatz 3b SGB V).

Für die Serevent® Packung mit zwei Dosieraerosolen ergeben sich die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte durch Abzug des Pflichtrabatts der Apotheke in Höhe von 1,77 EUR pro Packung sowie des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Herstellers in Höhe von 3,78 EUR pro Packung (Rabatt für patentfreie nicht wirkstoffgleiche Arzneimittel nach § 130a Absatz 3b SGB V).

Novopulmon® 200 µg Novolizer® Inhalat.+Patr.3x200ED (Budesonid)

Zur Ermittlung der Jahrestherapiekosten der zVT wird der Festbetrag der größten Packung mit der niedrigsten Wirkstoffmenge herangezogen. Für ICS existiert ein Festbetrag (Stufe 2) bei der Dosierung von 200 µg in der Packungsgröße N3 in Höhe von 67,66 EUR.

Für die Novopulmon® 200 µg Novolizer® Inhalat.+Patr.3x200ED Packung mit 3x 200 Hüben ergeben sich die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte durch Abzug des Pflichtrabatts der Apotheke in Höhe von 1,77 EUR pro Packung. Es ist kein Pflichtrabatt des pharmazeutischen Herstellers (Rabatt für patentfreie nicht wirkstoffgleiche Arzneimittel nach § 130a Absatz 3b SGB V) abzuführen.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-26 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Spiolto® Respimat® (Tiotropium/Olodaterol)	Gesamt Erwachsene Patienten mit COPD (Schweregrad II–IV)	Keine	-	-
	Teilpopulation 1 (Schweregrad II und Schweregrad III-IV mit <2 Exazerbationen pro Jahr)	Keine	-	-
	Teilpopulation 2 (Schweregrad III-IV mit ≥2 Exazerbationen pro Jahr)	Keine	-	-
SPIRIVA® 18 µg Spiriva® Respimat® (Tiotropium)	Gesamt Erwachsene Patienten mit COPD (Schweregrad II–IV)	Keine	-	-
	Teilpopulation 1 (Schweregrad II und Schweregrad III-IV mit <2 Exazerbationen pro Jahr)	Keine	-	-
	Teilpopulation 2 (Schweregrad III-IV mit ≥2 Exazerbationen pro Jahr)	Keine	-	-
Foradil® P Inhalationskapseln (Formoterol)	Gesamt Erwachsene Patienten mit COPD (Schweregrad II–IV)	Keine ^a	-	-
	Teilpopulation 1 (Schweregrad II und Schweregrad III-IV mit <2 Exazerbationen pro Jahr)	Keine	-	-
	Teilpopulation 2 (Schweregrad III-IV mit ≥2 Exazerbationen pro Jahr)	Keine	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Serevent® 25 µg (Dosieraerosol) oder 50 µg (Pulverinhalator) (Salmeterol)	Gesamt Erwachsene Patienten mit COPD (Schweregrad II–IV)	Keine ^a	-	-
	Teilpopulation 1 (Schweregrad II und Schweregrad III-IV mit <2 Exazerbationen pro Jahr)	Keine	-	-
	Teilpopulation 2 (Schweregrad III-IV mit ≥2 Exazerbationen pro Jahr)	Keine	-	-
Novopulmon® 200 µg Novolizer® Inhalat.+Patr.3x200ED (Pulverinhalator) (Budesonid) ^b	Teilpopulation 2 (Schweregrad III-IV mit ≥2 Exazerbationen pro Jahr)	Keine	-	-
^a Laut G-BA-Beschluss zu Anoro® (G-BA, 2015) und dem G-BA Beschluss zu Ultibro® (G-BA, 2014) ergeben sich hier keine relevanten GKV-Leistungen. ^b Novopulmon ist nur in Teilpopulation 2 Bestandteil der zVT.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-26 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Angaben zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels wurden der Fachinformation von Spiolto® Respimat® entnommen (BI, 2015). Es ergeben sich keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen.

Aus den Fachinformationen von SPIRIVA®, Spiriva® Respimat®, Foradil® P, Serevent® Dosier-Aerosol, Servent® Diskus® und Novopulmon® (BI, 2014a; BI, 2014b; MEDA Pharma GmbH & Co. KG, 2014; Novartis Pharma GmbH, 2014; GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, 2015) sowie unter Berücksichtigung der G-BA-Beschlüsse für Anoro® und Ultibro® (G-BA, 2014; G-BA, 2015) ergeben sich für die zVT ebenfalls keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-27 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-26 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so

zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-27: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Keine	-

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

Es fallen keine zusätzlichen Leistungen an.

Geben Sie in Tabelle 3-28 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-26 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-27 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-9 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-21 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-28: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Spiolto® Respimat® (Tiotropium/Olodaterol)	Gesamt Erwachsene Patienten mit COPD (Schweregrad II–IV)	Keine	-	-
	Teilpopulation 1 (Schweregrad II und Schweregrad III-IV mit <2 Exazerbationen pro Jahr)	Keine	-	-
	Teilpopulation 2 (Schweregrad III-IV mit ≥2 Exazerbationen pro Jahr)	Keine	-	-
Spiriva® (Tiotropium)	Gesamt Erwachsene Patienten mit COPD (Schweregrad II–IV)	Keine	-	-
	Teilpopulation 1 (Schweregrad II und Schweregrad III-IV mit <2 Exazerbationen pro Jahr)	Keine	-	-
	Teilpopulation 2 (Schweregrad III-IV mit ≥2 Exazerbationen pro Jahr)	Keine	-	-
Foradil® P Inhalationskapseln (Formoterol)	Gesamt Erwachsene Patienten mit COPD (Schweregrad II–IV)	Keine	-	-
	Teilpopulation 1 (Schweregrad II und Schweregrad III-IV mit <2 Exazerbationen pro Jahr)	Keine	-	-
	Teilpopulation 2 (Schweregrad III-IV mit ≥2 Exazerbationen pro Jahr)	Keine	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Serevent® 25 µg (Dosieraerosol) oder 50 µg (Pulverinhalator) (Salmeterol)	Gesamt Erwachsene Patienten mit COPD (Schweregrad II–IV)	Keine	-	-
	Teilpopulation 1 (Schweregrad II und Schweregrad III-IV mit <2 Exazerbationen pro Jahr)	Keine	-	-
	Teilpopulation 2 (Schweregrad III-IV mit ≥2 Exazerbationen pro Jahr)	Keine	-	-
Novopulmon® 200 µg Novolizer® Inhalat.+Patr.3x200ED (Pulverinhalator) (Budesonid) ^a	Teilpopulation 2 (Schweregrad III-IV mit ≥2 Exazerbationen pro Jahr)	Keine	-	-

^a Novopulmon ist nur in Teilpopulation 2 Bestandteil der zVT.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-29 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-9, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-21) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-29: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro^a
Spiolto [®] Respimat [®] (Tiotropium/Olodaterol)	Gesamt Erwachsene Patienten mit COPD (Schweregrad II–IV) ^b	Arzneimittelkosten: 917,93 Zusatzkosten: 0,00 Summe: 917,93	Arzneimittelkosten: 2.338.974.679,21 Zusatzkosten: 0,00 Summe: 2.338.974.679,21
	Teilpopulation 1 (Schweregrad II und Schweregrad III-IV mit <2 Exazerbationen pro Jahr)	Arzneimittelkosten: 917,93 Zusatzkosten: 0,00 Summe: 917,93	Arzneimittelkosten: 2.149.580.018,17 Zusatzkosten: 0,00 Summe: 2.149.580.018,17
	Teilpopulation 2 (Schweregrad III-IV mit ≥2 Exazerbationen pro Jahr)	Arzneimittelkosten: 917,93 Zusatzkosten: 0,00 Summe: 917,93	Arzneimittelkosten: 189.394.661,04 Zusatzkosten: 0,00 Summe: 189.394.661,04
SPIRIVA [®] 18 µg Inhalationspulver inkl. HandiHaler [®] (Tiotropium) ^c	Gesamt Erwachsene Patienten mit COPD (Schweregrad II–IV) ^b	Arzneimittelkosten: 659,32 Zusatzkosten: 0,00 Summe: 659,32	Arzneimittelkosten: 1.680.011.314,04 Zusatzkosten: 0,00 Summe: 1.680.011.314,04
	Teilpopulation 1 (Schweregrad II und Schweregrad III-IV mit <2 Exazerbationen pro Jahr)	Arzneimittelkosten: 659,32 Zusatzkosten: 0,00 Summe: 659,32	Arzneimittelkosten: 1.543.975.137,08 Zusatzkosten: 0,00 Summe: 1.543.975.137,08
	Teilpopulation 2 (Schweregrad III-IV mit ≥2 Exazerbationen pro Jahr)	Arzneimittelkosten: 659,32 Zusatzkosten: 0,00 Summe: 659,32	Arzneimittelkosten: 136.036.176,96 Zusatzkosten: 0,00 Summe: 136.036.176,96

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro^a
Spiriva® Respiat® 2,5 µg Lösung zur Inhalation (Tiotropium)	Gesamt Erwachsene Patienten mit COPD (Schweregrad II–IV) ^b	Arzneimittelkosten: 670,71 Zusatzkosten: 0,00 Summe: 670,71	Arzneimittelkosten: 1.709.034.138,87 Zusatzkosten: 0,00 Summe: 1.709.034.138,87
	Teilpopulation 1 (Schweregrad II und Schweregrad III-IV mit <2 Exazerbationen pro Jahr)	Arzneimittelkosten: 670,71 Zusatzkosten: 0,00 Summe: 670,71	Arzneimittelkosten: 1.570.647.885,99 Zusatzkosten: 0,00 Summe: 1.570.647.885,99
	Teilpopulation 2 (Schweregrad III-IV mit ≥2 Exazerbationen pro Jahr)	Arzneimittelkosten: 670,71 Zusatzkosten: 0,00 Summe: 670,71	Arzneimittelkosten: 138.386.252,88 Zusatzkosten: 0,00 Summe: 138.386.252,88
Foradil® P 3 Inhalatoren 180 Inhalationskapseln (N3)	Gesamt Erwachsene Patienten mit COPD (Schweregrad II–IV) ^b	Arzneimittelkosten: 342,33 Zusatzkosten: 0,00 Summe: 342,33	Arzneimittelkosten: 872.290.046,01 Zusatzkosten: 0,00 Summe: 872.290.046,01
	Teilpopulation 1 (Schweregrad II und Schweregrad III-IV mit <2 Exazerbationen pro Jahr)	Arzneimittelkosten: 342,33 Zusatzkosten: 0,00 Summe: 342,33	Arzneimittelkosten: 801.657.781,77 Zusatzkosten: 0,00 Summe: 801.657.781,77
	Teilpopulation 2 (Schweregrad III-IV mit ≥2 Exazerbationen pro Jahr)	Arzneimittelkosten: 342,33 Zusatzkosten: 0,00 Summe: 342,33	Arzneimittelkosten: 70.632.264,24 Zusatzkosten: 0,00 Summe: 70.632.264,24
Serevent® Diskus® 60 Einzeldos.Pulv.	Gesamt Erwachsene Patienten mit COPD	Arzneimittelkosten: 431,73 Zusatzkosten:	Arzneimittelkosten: 1.100.089.917,81 Zusatzkosten:

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro^a
2 Stück (N2)	(Schweregrad II–IV) ^b	0,00 Summe: 431,73	0,00 Summe: 1.100.089.917,81
	Teilpopulation 1 (Schweregrad II und Schweregrad III-IV mit <2 Exazerbationen pro Jahr)	Arzneimittelkosten: 431,73 Zusatzkosten: 0,00 Summe: 431,73	Arzneimittelkosten: 1.011.011.930,37 Zusatzkosten: 0,00 Summe: 1.011.011.930,37
	Teilpopulation 2 (Schweregrad III-IV mit ≥2 Exazerbationen pro Jahr)	Arzneimittelkosten: 431,73 Zusatzkosten: 0,00 Summe: 431,73	Arzneimittelkosten: 89.077.987,44 Zusatzkosten: 0,00 Summe: 89.077.987,44
	Gesamt Erwachsene Patienten mit COPD (Schweregrad II–IV) ^b	Arzneimittelkosten: 448,16 Zusatzkosten: 0,00 Summe: 448,16	Arzneimittelkosten: 1.141.955.151,52 Zusatzkosten: 0,00 Summe: 1.141.955.151,52
Serevent [®] Dosieraerosol 120 Hub 2 Stück (N3)	Teilpopulation 1 (Schweregrad II und Schweregrad III-IV mit <2 Exazerbationen pro Jahr)	Arzneimittelkosten: 448,16 Zusatzkosten: 0,00 Summe: 448,16	Arzneimittelkosten: 1.049.487.195,04 Zusatzkosten: 0,00 Summe: 1.049.487.195,04
	Teilpopulation 2 (Schweregrad III-IV mit ≥2 Exazerbationen pro Jahr)	Arzneimittelkosten: 448,16 Zusatzkosten: 0,00 Summe: 448,16	Arzneimittelkosten: 92.467.956,48 Zusatzkosten: 0,00 Summe: 92.467.956,48
	Gesamt Erwachsene Patienten mit COPD (Schweregrad II–IV) ^b	Arzneimittelkosten: 448,16 Zusatzkosten: 0,00 Summe: 448,16	Arzneimittelkosten: 1.141.955.151,52 Zusatzkosten: 0,00 Summe: 1.141.955.151,52

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Novopulmon® 200 µg Novolizer® Inhalat.+Patr.3x200ED (N3) ^d	Teilpopulation 2 (Schweregrad III-IV mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr) ^b	Arzneimittelkosten: 160,33 Zusatzkosten: 0,00 Summe: 160,33	Arzneimittelkosten: 33.081.049,67 Zusatzkosten: 0,00 Summe: 33.081.049,67

^a Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-9, Tabelle 3-19, Tabelle 3-20, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-21 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.

^b Bei der Ermittlung der Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro wird die in Abschnitt 3.2 hergeleitete Schätzung zur mittleren Anzahl der GKV-versicherten COPD-Patienten in den GOLD-Schweregraden II-IV als Grundlage herangezogen. Die Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels nach Fachinformation unter zusätzlicher Berücksichtigung der Behandlungsempfehlungen der Nationalen VersorgungsLeitlinie COPD (GOLD-Schweregrad II-IV) wurde im Mittel mit **2.548.097** GKV-versicherten COPD-Patienten angegeben (**2.341.769** GKV-Patienten fallen davon auf die Teilpopulation 1 und **206.328** GKV-Patienten auf die Teilpopulation 2).

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

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

Die Jahrestherapiekosten (nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte) der zum Stand vom 01.07.2015 im deutschen Markt verfügbaren Packungen werden im Folgenden kurz aufgeführt.

- Spiolto® Respimat® 4 mL 1x täglich → 992,80 EUR
- Spiolto® Respimat® 3x 4 mL 1x täglich → 917,93 EUR
- SPIRIVA® mit HandiHaler® 30 Kapseln 1x täglich → 759,08 EUR
- SPIRIVA® Nachfüllpack 30 Kapseln 1x täglich → 742,53 EUR
- SPIRIVA® Nachfüllpack 60 Kapseln 1x täglich → 677,08 EUR
- SPIRIVA® Nachfüllpack 90 Kapseln 1x täglich → 650,39 EUR
- Spiriva® Respimat® 4 mL 1x täglich → 763,46 EUR
- Spiriva® Respimat® 2x 4 mL 1x täglich → 710,41 EUR
- Spiriva® Respimat® 3x 4 mL 1x täglich → 670,71 EUR
- Foradil® P Inhalationskapseln 2x täglich → 342,33 EUR
- Serevent® Diskus® 60 Einzeldos.Pulv. 2x täglich → 431,73 EUR
- Serevent® Dosieraerosol 4x täglich → 448,16 EUR
- Novopulmon® 200 µg Novolizer® Inhalat.+Patr.3x200ED 4x täglich → 160,33 EUR

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument

bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Therapie der COPD orientiert sich gemäß der letztgültigen NVL an einem Stufenschema. Daraus ergeben sich diverse Therapiealternativen zu Spiolto® Respimat® in der klinischen Praxis und es resultiert ein kompetitives Marktumfeld. Eine seriöse und fundierte Schätzung der erwarteten Versorgungsanteile und/oder ihrer Veränderungen ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht möglich.

Kontraindikationen

Spiolto® Respimat® ist bei einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile kontraindiziert (BI, 2015).

Es wird jedoch davon ausgegangen, dass Fälle von Kontraindikation nur selten auftreten, so dass die Auswirkungen auf die Patientenzahlen gering ausfallen und nicht weiter betrachtet werden.

Therapieabbrüche

Die hergeleitete maximale Patientenzahl wird des Weiteren durch Therapieabbrüche eingeschränkt. Da keine Daten aus dem Versorgungsalltag zur Verfügung stehen, wird auf Abbruchraten aus klinischen Studien zurückgegriffen. Danach liegen die Abbruchraten nach 52 Wochen Therapie für Spiolto® Respimat® bei 12,9% und für Spiriva® bei 16,3% (BI, 2014c). Da sich diese Rate aber aus einer Studiensituation ableitet, ist die Übertragbarkeit dieses Wertes auf die tägliche Praxis fraglich. Da keine anderen Zahlen vorliegen, wird dennoch von diesen Werten ausgegangen.

Versorgungskontext (ambulant und stationärer Versorgungsbereich)

Der Umsatzanteil wird fast ausschließlich im ambulanten Bereich erwartet. Da für LABA+LAMA-Kombinationstherapien kein Zusatzentgelt von den Krankenhäusern gezahlt wird, entstehen der GKV für den stationären Bereich keine Kosten für Spiolto® Respimat®.

Patientenpräferenzen

Es wurden keine Studien zu Präferenzen der Patienten in Zusammenhang mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt.

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

Nicht zutreffend.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

Grundlage der Angaben zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch sowie zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen waren die jeweiligen Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT (BI, 2014a; BI, 2014b; MEDA Pharma GmbH & Co. KG, 2014; Novartis Pharma GmbH, 2014; BI, 2015; GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, 2015).

Für die Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch wurde teilweise auf Angaben der amtlichen Fassung der ATC-Klassifikation mit DDD zurückgegriffen (Wissenschaftliches Institut der AOK, 2015).

Die Angaben zu den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT basieren auf Informationen, die der großen deutschen Spezialitätentaxe (Lauer-Taxe) entnommen wurden (Stand 01.07.2015) (Lauer-Fischer GmbH, 2015).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

- [1] BI. 2014a. Fachinformation Spiriva® Respimat® 2,5 Mikrogramm Lösung zur Inhalation. Stand November 2014. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 10.06.2015].
- [2] BI. 2014b. Fachinformation Spiriva® 18 Mikrogramm. Stand November 2014. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 17.06.2015].
- [3] BI 2014c. Clinical Trial Report 1237.9991 (1237.5 and 1237.6 combined) - Combined analysis of efficacy data obtained in the twin studies 1237.5 and 1237.6 - Randomised, double-blind, parallel group studies to assess the efficacy and safety of 52 weeks of once daily treatment of orally inhaled tiotropium + olodaterol fixed dose combination (2.5 µg / 5 µg; 5 µg / 5 µg) (delivered by the Respimat® Inhaler) compared with the individual components (2.5 µg and 5 µg tiotropium, 5 µg olodaterol) (delivered by the Respimat® Inhaler) in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) [TOnadoTM 1 and TOnadoTM 2]. (Data on file) 09.04.2014.
- [4] BI. 2015. Fachinformation Spiolto® Respimat® 2,5 Mikrogramm/2,5 Mikrogramm pro Hub Lösung zur Inhalation. Stand Juli 2015.
- [5] G-BA. 2014. G-BA-Beschluss zu Ultibro® vom 08.05.2014. Verfügbar: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/86/> [Aufgerufen am 17.06.2015].
- [6] G-BA. 2015. G-BA Beschluss zu Anoro® vom 08.01.2015 Verfügbar: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/124/> [Aufgerufen am 17.06.2015].
- [7] GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG. 2015. Fachinformation Serevent® Dosier-Aerosol 25 µg/Dosis, Druckgasinhalation, Suspension / Serevent® Diskus® 50 µg/Dosis, einzeldosiertes Pulver zur Inhalation. Stand Februar 2015. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 10.06.2015].
- [8] Lauer-Fischer GmbH. 2015. Auszug Lauer-Taxe.
- [9] MEDA Pharma GmbH & Co. KG. 2014. Novopulmon 200/400 Mikrogramm Novolizer, Pulver zur Inhalation. Stand April 2014. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 01.07.2015].
- [10] Novartis Pharma GmbH. 2014. Fachinformation Foradil® P, 12 Mikrogramm, Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation. Stand August 2014. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 17.06.2015].
- [11] Wissenschaftliches Institut der AOK. 2015. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2015.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die nachfolgenden Informationen zu den Anforderungen für eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation von Spiolto[®] Respimat[®] (BI, 2015a) entnommen.

Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Das Arzneimittel ist nur zur Inhalation bestimmt. Die Patrone kann nur in den Respimat Inhalator eingesetzt und mit diesem verwendet werden.

Eine therapeutische Dosis besteht aus 2 Hüben aus dem Respimat Inhalator.

Erwachsene

Die empfohlene Tagesdosis beträgt 5 Mikrogramm Tiotropium und 5 Mikrogramm Olodaterol, entsprechend der Inhalation von 2 Hüben aus dem Respimat Inhalator einmal täglich zur gleichen Tageszeit.

Die empfohlene Dosis sollte nicht überschritten werden.

Ältere Patienten

Ältere Patienten können Spiolto[®] Respimat[®] in der empfohlenen Dosis anwenden.

Leberfunktionsstörung und Nierenfunktionsstörung

Spiolto[®] Respimat[®] enthält Tiotropium, das vorwiegend renal ausgeschieden wird, sowie Olodaterol, das überwiegend in der Leber metabolisiert wird.

Leberfunktionsstörung

Patienten mit leichter und mittelgradiger Leberfunktionsstörung können Spiolto[®] Respimat[®] in der empfohlenen Dosis anwenden.

Zur Anwendung von Olodaterol bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung liegen keine Daten vor.

Nierenfunktionsstörung

Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung können Spiolto[®] Respimat[®] in der empfohlenen Dosis anwenden.

Für Patienten mit mittelgradiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance ≤ 50 mL/min) bitte die Abschnitte Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und 5.2 „Pharmakokinetische Eigenschaften“ der Fachinformation beachten.

Spiolto[®] Respimat[®] enthält Olodaterol. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung gibt es nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Olodaterol.

Kinder und Jugendliche

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Spiolto[®] Respimat[®] bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren.

Art der Anwendung

Um die richtige Anwendung des Arzneimittels zu gewährleisten, soll der Patient von einem Arzt oder medizinisch-pharmazeutischem Fachpersonal im Gebrauch des Inhalators geschult werden.

Gebrauchsinformation für Patienten



Spiolto[®] Respimat[®] Inhalator und Spiolto[®] Respimat[®] Patrone

Die folgenden Schritte 1 - 6 müssen vor der ersten Anwendung durchgeführt werden:

1) Einsetzen der Patrone

	<p>1. Drücken Sie bei geschlossener hellgrüner Schutzkappe (A) auf den Sicherheitsknopf (E) und ziehen Sie währenddessen das durchsichtige Gehäuseunterteil (G) ab.</p>
	<p>2a. Nehmen Sie die Patrone (H) aus der Schachtel. Schieben Sie das schmale Ende der Patrone in den Inhalator, bis die Patrone einrastet.</p>
	<p>2b. Drücken Sie die Patrone fest gegen eine feste Oberfläche, um sicherzustellen, dass sie vollständig eingerastet ist. Die Patrone schließt nicht bündig mit dem Inhalator ab, so dass der silberne Ring am unteren Ende der Patrone weiterhin sichtbar ist.</p> <p>Die Patrone darf anschließend nicht wieder entfernt werden.</p>
	<p>3. Stecken Sie das durchsichtige Gehäuseunterteil (G) wieder auf.</p> <p>Das durchsichtige Gehäuseunterteil darf anschließend nicht wieder entfernt werden.</p>

2) Vorbereitung des Spiolto® Respimat® Inhalators für die erstmalige Anwendung

	<p>4. Halten Sie den Spiolto® Respimat® Inhalator mit geschlossener hellgrüner Schutzkappe (A) senkrecht. Drehen Sie das durchsichtige Gehäuseunterteil (G) in Pfeilrichtung (schwarze Pfeile auf dem Etikett), bis es einrastet (eine halbe Umdrehung).</p>
	<p>5. Öffnen Sie die hellgrüne Schutzkappe (A) bis zum Anschlag.</p>
	<p>6. Halten Sie den Spiolto® Respimat® Inhalator in Richtung Boden. Drücken Sie den Auslöser (D). Schließen Sie die hellgrüne Schutzkappe (A).</p> <p>Wiederholen Sie die Schritte 4, 5 und 6 solange, bis eine sichtbare Sprühwolke austritt.</p> <p>Wiederholen Sie anschließend die Schritte 4, 5 und 6 noch weitere 3-mal, um sicherzustellen, dass der Inhalator gebrauchsfertig ist.</p> <p><i>Der Spiolto® Respimat® Inhalator ist nun für die Anwendung bereit.</i></p> <p>Die vorbereitenden Schritte 1 - 6 beeinträchtigen nicht die Anzahl der verfügbaren Dosen. Nach dieser Vorbereitung wird der Spiolto® Respimat® Inhalator die vorgesehenen 60 Hübe (30 therapeutische Dosen) abgeben.</p>

Tägliche Anwendung des Spiolto[®] Respimat[®] Inhalators

Wenden Sie den Spiolto[®] Respimat[®] Inhalator NUR EINMAL TÄGLICH an.
Inhalieren Sie dabei jeweils 2 HÜBE.

	<p>I. Halten Sie den Spiolto[®] Respimat[®] Inhalator mit geschlossener hellgrüner Schutzkappe (A) senkrecht, um ein unbeabsichtigtes Auslösen zu verhindern. Drehen Sie das durchsichtige Gehäuseunterteil (G) in Pfeilrichtung (schwarze Pfeile auf dem Etikett), bis es einrastet (eine halbe Umdrehung).</p>
	<p>II. Öffnen Sie die hellgrüne Schutzkappe (A) bis zum Anschlag. Atmen Sie langsam und tief aus, umschließen Sie dann das Ende des Mundstücks mit den Lippen, ohne dass die Luftschlitze (C) verdeckt sind. Halten Sie den Spiolto[®] Respimat[®] Inhalator waagrecht in Richtung Rachen.</p> <p>Atmen Sie langsam und tief durch den Mund ein, drücken Sie gleichzeitig den Auslöser (D) und atmen Sie weiter so lange wie möglich langsam ein. Halten Sie den Atem möglichst 10 Sekunden lang an oder solange, dass es nicht unangenehm wird.</p> <p>III. Wiederholen Sie die Schritte I und II, um die empfohlene therapeutische Dosis (2 HÜBE) zu inhalieren.</p> <p>Wenden Sie diesen Inhalator nur EINMAL TÄGLICH an.</p> <p>Schließen Sie die hellgrüne Schutzkappe bis zur nächsten Anwendung des Spiolto[®] Respimat[®] Inhalators.</p> <p>Wenn der Spiolto[®] Respimat[®] Inhalator länger als 7 Tage nicht verwendet wurde, muss ein Hub in Richtung Boden abgegeben werden.</p> <p>Wurde der Spiolto[®] Respimat[®] Inhalator länger als 21 Tage nicht verwendet, müssen die Schritte 4 - 6 erneut ausgeführt werden, bis eine sichtbare Sprühwolke austritt. Dann müssen die Schritte 4 - 6 noch weitere 3-mal wiederholt werden.</p>

Wann ist ein neuer Spiolto® Respimat® Inhalator zu besorgen?

Der Spiolto® Respimat® Inhalator enthält 60 Hübe (30 therapeutische Dosen). Das Zählwerk zeigt in etwa an, wie viele Hübe noch vorhanden sind.

Wenn der Anzeiger den Anfang des roten Bereiches der Skala erreicht, sind noch etwa 14 Hübe (Dosis für 7 Tage) vorhanden. Zu diesem Zeitpunkt ist die Verordnung eines neuen Spiolto® Respimat® Inhalators notwendig.

Wenn der Anzeiger am Ende der roten Skala angelangt ist (d. h. wenn alle 60 Hübe = 30 therapeutische Dosen aufgebraucht sind), ist der Spiolto® Respimat® Inhalator automatisch gesperrt - es kann keine weitere Dosis freigegeben werden. Das Gehäuseunterteil kann nicht mehr gedreht werden.

Spätestens 3 Monate nach der erstmaligen Anwendung sollte der Spiolto® Respimat® Inhalator entsorgt werden, selbst wenn das Arzneimittel noch nicht vollständig aufgebraucht ist.

Pflege des Inhalators

Reinigen Sie das Mundstück einschließlich der Metalldüse im Inneren des Mundstücks mindestens einmal wöchentlich mit einem feuchten Tuch oder Papiertuch.

Leichte Verfärbungen des Mundstücks haben keine Auswirkungen auf die Funktionsfähigkeit des Spiolto® Respimat® Inhalators.

Falls erforderlich, können Sie die Außenseite des Spiolto® Respimat® Inhalators mit einem feuchten Tuch abwischen.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 „Liste der sonstigen Bestandteile“ der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Anamnestisch bekannte Überempfindlichkeit gegen Atropin oder eines seiner Derivate, z. B. Ipratropium oder Oxitropium.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung***Asthma***

Spiolto® Respimat® darf bei Asthma nicht angewendet werden. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Spiolto® Respimat® bei Asthma wurde nicht untersucht.

Nicht zur Akutbehandlung

Spiolto[®] Respimat[®] darf nicht zur Behandlung akuter Bronchospasmen, d. h. nicht als Notfallmedikament, eingesetzt werden.

Paradoxe Bronchospasmen

Wie andere Inhalativa kann auch Spiolto[®] Respimat[®] paradoxe Bronchospasmen auslösen, die lebensbedrohlich sein können. Falls ein paradoxer Bronchospasmus auftritt, muss Spiolto[®] Respimat[®] sofort abgesetzt und durch eine alternative Therapie ersetzt werden.

Anticholinerge Effekte von Tiotropium***Engwinkelglaukom, Prostatahyperplasie oder Blasenhalsostruktion***

Aufgrund der anticholinergen Aktivität von Tiotropium sollte Spiolto[®] Respimat[®] bei Patienten mit Engwinkelglaukom, Prostatahyperplasie oder Blasenhalsostruktion mit Vorsicht angewendet werden.

Okuläre Symptome

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass das Spray nicht in die Augen gelangen darf. Sie sollten darüber informiert werden, dass dies zur Auslösung oder Verschlimmerung eines Engwinkelglaukoms, zu Augenschmerzen oder Augenbeschwerden, zu vorübergehendem verschwommenen Sehen, zu Augenthalos oder verändertem Farbempfinden, verbunden mit geröteten Augen aufgrund konjunktivaler Stauung oder eines kornealen Ödems, führen kann. Bei Auftreten von zwei oder mehreren dieser Augensymptome sollten die Patienten die Anwendung von Spiolto[®] Respimat[®] beenden und unverzüglich einen Facharzt aufsuchen.

Zahnkaries

Mundtrockenheit, die unter Behandlung mit Anticholinergika beobachtet wurde, kann langfristig mit Zahnkaries assoziiert sein.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Da bei Patienten mit mittelgradiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance ≤ 50 mL/min) die Plasmakonzentration von Tiotropium mit nachlassender Nierenfunktion ansteigt, sollte Spiolto[®] Respimat[®] nur angewendet werden, wenn der zu erwartende Nutzen gegenüber einem potentiellen Risiko überwiegt. Es liegen keine Langzeiterfahrungen bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung vor (siehe Abschnitt 5.2 „Pharmakokinetische Eigenschaften“ der Fachinformation).

Wirkungen auf das Herz-Kreislauf-System

Die Erfahrung mit Spiolto[®] Respimat[®] ist begrenzt 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 pro Minute), da diese

Patienten von den klinischen Studien ausgeschlossen wurden. Spiolto[®] Respimat[®] sollte bei diesen Patientengruppen mit Vorsicht angewendet werden.

Wie andere Beta₂-Adrenozeptor-Agonisten kann auch Olodaterol bei manchen Patienten klinisch relevante kardiovaskuläre Wirkungen zeigen, die sich in beschleunigtem Puls, erhöhtem Blutdruck und/oder anderen Symptomen äußern. In solchen Fällen kann es notwendig sein, die Behandlung abzubrechen. Darüber hinaus wurden unter der Behandlung mit Beta-Adrenozeptor-Agonisten Elektrokardiogramm (EKG) Veränderungen beobachtet, z. B. eine Abflachung der T-Welle und eine Senkung der ST-Strecke. Die klinische Relevanz dieser Beobachtungen ist jedoch nicht bekannt.

Die Anwendung lang-wirksamer Beta₂-Adrenozeptor-Agonisten sollte mit Vorsicht erfolgen 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) sowie bei Patienten, die ungewöhnlich stark auf sympathomimetische Amine ansprechen.

Hypokaliämie

Beta₂-Adrenozeptor-Agonisten können bei manchen Patienten eine signifikante Hypokaliämie auslösen, die zu unerwünschten kardiovaskulären Effekten führen kann. Der Abfall des Serum-Kaliumspiegels ist normalerweise vorübergehend und erfordert keine Supplementierung. Bei Patienten mit schwerer COPD kann eine Hypokaliämie durch Hypoxie und Begleittherapie verstärkt werden (siehe Abschnitt Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen). Dies kann die Anfälligkeit für Herzrhythmusstörungen erhöhen.

Hyperglykämie

Die Inhalation hoher Dosen von Beta₂-Adrenozeptor-Agonisten kann zu einem Anstieg des Blutzuckerspiegels führen.

Anästhesie

Bei einer anstehenden Operation unter Narkose mit halogenierten Kohlenwasserstoffen ist wegen einer erhöhten Anfälligkeit für kardiale Nebenwirkungen durch beta-adrenerge Bronchodilatoren Vorsicht geboten.

Spiolto[®] Respimat[®] sollte nicht zusammen mit anderen lang-wirksamen Beta₂-Adrenozeptor-Agonisten enthaltenden Arzneimitteln angewendet werden.

Patienten, die bisher regelmäßig (z. B. 4 mal täglich) kurz-wirksame Beta₂-Adrenozeptor-Agonisten inhaliert haben, sollten angewiesen werden, diese nur noch zur Linderung akuter respiratorischer Symptome anzuwenden.

Spiolto[®] Respimat[®] sollte nicht häufiger als einmal täglich angewendet werden.

Überempfindlichkeit

Wie bei allen Arzneimitteln sind nach der Anwendung von Spiolto[®] Respimat[®] allergische Reaktionen vom Soforttyp möglich.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden zwar keine formalen *in vivo*-Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen zwischen Spiolto[®] Respimat[®] und anderen Arzneimitteln durchgeführt, doch ergaben sich bei gleichzeitiger Anwendung von inhaliertem Spiolto[®] Respimat[®] mit anderen COPD-Arzneimitteln einschließlich kurz-wirksamer sympathomimetischer Bronchodilatoren und inhalierter Kortikosteroide keine klinischen Hinweise auf Arzneimittelwechselwirkungen.

Anticholinerge Wirkstoffe

Die gleichzeitige Anwendung von Tiotropiumbromid, einem der Wirkstoffe von Spiolto[®] Respimat[®], mit anderen Anticholinergika enthaltenden Arzneimitteln wurde nicht untersucht und wird daher nicht empfohlen.

Adrenerge Wirkstoffe

Die gleichzeitige Anwendung anderer adrenerger Wirkstoffe (allein oder als Bestandteil einer Kombinationstherapie) kann die Nebenwirkungen von Spiolto[®] Respimat[®] verstärken.

Xanthin-Derivate, Steroide und Diuretika

Die gleichzeitige Behandlung mit Xanthin-Derivaten, Steroiden oder nicht-kaliumsparenden Diuretika kann zu einer Verstärkung der hypokaliämischen Wirkung von Adrenozeptor-Agonisten führen (siehe Abschnitt Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Beta-Blocker

Beta-Rezeptorenblocker können die Wirkung von Olodaterol abschwächen oder antagonisieren. Kardioselektive Beta-Rezeptorenblocker können erwogen werden, sind aber mit Vorsicht anzuwenden.

Monoaminoxidase (MAO)-Hemmer, trizyklische Antidepressiva sowie Wirkstoffe, die die frequenzkorrigierte QT (QTc)-Zeit verlängern

Monoaminoxidase-Hemmer, trizyklische Antidepressiva oder andere Arzneimittel, die bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängern, können die Wirkung von Spiolto[®] Respimat[®] auf das Herz-Kreislauf-System verstärken.

Pharmakokinetische Arzneimittelwechselwirkungen

In Arzneimittel-Wechselwirkungsstudien mit gleichzeitiger Anwendung von Fluconazol, als beispielhaftem Inhibitor der Cytochrom P450 (CYP)2C9, wurden keine relevanten Auswirkungen auf die systemische Exposition gegenüber Olodaterol beobachtet.

Die gleichzeitige Anwendung von Ketoconazol, als potentem P-Glykoprotein- und CYP3A4-Inhibitor, erhöhte die systemische Exposition gegenüber Olodaterol um ca. 70 %. Eine Dosisanpassung von Spiolto[®] Respimat[®] ist nicht erforderlich.

In-vitro-Untersuchungen haben gezeigt, dass Olodaterol in den im klinischen Alltag erreichten Plasmakonzentrationen weder CYP-Enzyme noch Wirkstoff-Transportproteine hemmt.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Tiotropium

Die Datenlage zur Anwendung von Tiotropium bei schwangeren Frauen ist sehr begrenzt. Tierexperimentelle Studien ergaben für klinisch relevante Dosen keine Hinweise auf direkte oder indirekte schädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3 „Präklinische Daten zur Sicherheit“ der Fachinformation).

Olodaterol

Für Olodaterol liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangerschaften vor. Präklinische Daten zu Olodaterol zeigten für Dosen, die einem Vielfachen der therapeutischen Dosen entsprachen, die für Beta-Adrenozeptor-Agonisten typischen Wirkungen (siehe Abschnitt 5.3 „Präklinische Daten zur Sicherheit“ der Fachinformation).

Aus Vorsichtsgründen empfiehlt es sich, die Anwendung von Spiolto[®] Respimat[®] während der Schwangerschaft zu vermeiden.

Wie andere Beta₂-Adrenozeptor-Agonisten kann Olodaterol, einer der Bestandteile von Spiolto[®] Respimat[®], aufgrund eines relaxierenden Effekts auf die glatte Uterusmuskulatur die Wehentätigkeit hemmen.

Stillzeit

Es liegen keine klinischen Daten über Tiotropium und/oder Olodaterol-exponierte stillende Mütter vor.

In tierexperimentellen Studien mit Tiotropium und Olodaterol wurden diese Substanzen und/oder ihre Metaboliten in der Milch von laktierenden Ratten nachgewiesen; es ist jedoch nicht bekannt, ob Tiotropium und/oder Olodaterol beim Menschen in die Muttermilch übergeht.

Es sollte eine Entscheidung getroffen werden, ob das Stillen fortgesetzt bzw. unterbrochen oder die Behandlung mit Spiolto[®] Respimat[®] fortgesetzt bzw. unterbrochen werden sollte. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Spiolto[®] Respimat[®]-Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten zur Fertilität für Tiotropium und Olodaterol bzw. die Kombination beider Komponenten vor. In präklinischen Studien mit den individuellen Komponenten Tiotropium und Olodaterol zeigten sich keinerlei Hinweise auf negative Auswirkungen auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3 „Präklinische Daten zur Sicherheit“ der Fachinformation).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Jedoch sollte den Patienten mitgeteilt werden, dass in Zusammenhang mit der Anwendung von Spiolto[®] Respimat[®] über Schwindel und verschwommenes Sehen berichtet wurde. Deshalb sollte beim Autofahren und Bedienen von Maschinen zur Vorsicht geraten werden. Beim Auftreten solcher Symptome sollten die Patienten potenziell gefährliche Tätigkeiten wie Autofahren oder das Bedienen von Maschinen vermeiden.

Nebenwirkungen***Zusammenfassung des Sicherheitsprofils***

Viele der aufgeführten Nebenwirkungen lassen sich auf die anticholinergen Eigenschaften von Tiotropiumbromid bzw. auf die Beta₂-adrenergen Eigenschaften von Olodaterol, der beiden Wirkstoffe in Spiolto[®] Respimat[®], zurückführen.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die den nachstehend aufgeführten Nebenwirkungen zugeordneten Häufigkeitsangaben beruhen auf den Rohinzidenzraten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (d. h. Ereignissen, die Spiolto[®] Respimat[®] zugeschrieben wurden), die in der Dosisgruppe mit Tiotropium 5 Mikrogramm/Olodaterol 5 Mikrogramm (1.302 Patienten) beobachtet wurden. Es handelt sich um gepoolte Daten aus 5 aktiv- oder placebokontrollierten klinischen Parallelgruppenstudien mit COPD-Patienten und einer Behandlungsdauer zwischen 4 bis 52 Wochen.

Nebenwirkungen, die in allen klinischen Studien mit Spiolto[®] Respimat[®] berichtet wurden, sind nachfolgend entsprechend der jeweiligen Systemorganklasse dargestellt.

Enthalten sind auch alle Nebenwirkungen, die zuvor bereits mit einem der Einzelwirkstoffe beobachtet wurden.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$); Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); Sehr selten ($< 1/10.000$); Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nasopharyngitis	selten
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Dehydratation	nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel	gelegentlich
	Insomnie	gelegentlich
	Kopfschmerzen	gelegentlich
Augenerkrankungen	Verschwommenes Sehen	selten
	Glaukom	nicht bekannt
	Erhöhter Augeninnendruck	nicht bekannt
Herzerkrankungen	Vorhofflimmern	gelegentlich
	Palpitationen	gelegentlich
	Tachykardie	gelegentlich
	Supraventrikuläre Tachykardie	selten
Gefäßerkrankungen	Hypertonie	gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten	gelegentlich
	Dysphonie	selten
	Epistaxis	selten
	Laryngitis	selten
	Pharyngitis	selten
	Bronchospasmus	nicht bekannt
	Sinusitis	nicht bekannt

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Mundtrockenheit	häufig
	Obstipation	gelegentlich
	Gingivitis	selten
	Übelkeit	selten
	Oropharyngeale Candidose	selten
	Intestinale Obstruktion paralytischer Ileus	nicht bekannt
	Zahnkaries	nicht bekannt
	Dysphagie	nicht bekannt
	Gastroösophageale Refluxkrankheit	nicht bekannt
	Glossitis	nicht bekannt
	Stomatitis	nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, Erkrankungen des Immunsystems	Angioneurotisches Ödem	selten
	Urtikaria	selten
	Überempfindlichkeit	selten
	Pruritus	selten
	Anaphylaktische Reaktion	nicht bekannt
	Hautausschlag	nicht bekannt
	Trockene Haut	nicht bekannt
	Hautinfektion und Hautgeschwür	nicht bekannt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Rückenschmerzen ¹	selten
	Arthralgie	selten
	Gelenkschwellung	nicht bekannt
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Harnverhalt	selten
	Dysurie	selten
	Harnwegsinfekt	nicht bekannt
¹ Nebenwirkungen, die mit Spiolto [®] Respimat [®] , nicht aber mit den Einzelwirkstoffen berichtet wurden		

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Spiolto[®] Respimat[®] verfügt aufgrund seiner Bestandteile Tiotropium und Olodaterol sowohl über anticholinerge als auch Beta₂-adrenerge Eigenschaften.

Nebenwirkungsprofil von Anticholinergika

In den 52-wöchigen klinischen Langzeitstudien mit Spiolto[®] Respimat[®] war die am häufigsten beobachtete anticholinerge Nebenwirkung Mundtrockenheit, die bei etwa 1,7 % der Patienten unter Behandlung mit Spiolto[®] Respimat[®], bei 2,7 % der Patienten unter Tiotropium 5 Mikrogramm und bei 1 % der Patienten unter Olodaterol 5 Mikrogramm auftrat. Mundtrockenheit führte bei einem von 1.029 Patienten (0,1 %), die mit Spiolto[®] Respimat[®] behandelt wurden, zum Absetzen der Studienbehandlung.

Schwerwiegende Nebenwirkungen passend zu anticholinergen Effekten umfassen Glaukom, Obstipation, intestinale Obstruktion einschließlich paralytischem Ileus und Harnverhalt.

Nebenwirkungsprofil von Beta-adrenergen Substanzen

In den 52-wöchigen klinischen Langzeitstudien mit Spiolto[®] Respimat[®] bestanden die am häufigsten beobachteten Beta-adrenergen Nebenwirkungen in Palpitationen, Tachykardie und Hypertonie.

Olodaterol, einer der Wirkstoffe von Spiolto[®] Respimat[®], gehört zur therapeutischen Klasse der lang-wirksamen Beta₂-Adrenozeptor-Agonisten. Daher ist auf Anzeichen für sonstige, oben nicht aufgeführte Nebenwirkungen von Beta-Adrenozeptor-Agonisten zu achten, wie Arrhythmie, Myokardischämie, Angina pectoris, Hypotonie, Tremor, Nervosität, Muskelkrämpfe, Erschöpfung, Unwohlsein, Hypokaliämie, Hyperglykämie und metabolische Azidose.

Andere spezielle Patientengruppen

Mit zunehmendem Alter kann es zu einer Verstärkung der anticholinergen Wirkungen kommen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Überdosierung

Die Datenlage zur Überdosierung von Spiolto[®] Respimat[®] ist begrenzt. Spiolto[®] Respimat[®] wurde in Dosierungen von bis zu 5 Mikrogramm / 10 Mikrogramm (Tiotropium/Olodaterol) bei COPD-Patienten und von bis zu 10 Mikrogramm / 40 Mikrogramm (Tiotropium/Olodaterol) bei gesunden Probanden untersucht; dabei wurden keine klinisch

relevanten Wirkungen beobachtet. Eine Überdosierung könnte zu übersteigerten antimuskarinischen Wirkungen von Tiotropium und/oder übersteigerten Beta₂-agonistischen Wirkungen von Olodaterol führen.

Symptome

Überdosierung des Anticholinergikums Tiotropium

Hohe Dosen von Tiotropium können zu anticholinergen Anzeichen und Symptomen führen.

Jedoch wurden nach einer einzelnen inhalierten Dosis von bis zu 340 Mikrogramm Tiotropiumbromid bei gesunden Probanden keine systemischen anticholinergen Nebenwirkungen beobachtet. Darüber hinaus wurden nach einer 14-tägigen Behandlung von gesunden Probanden mit Dosen von bis zu 40 Mikrogramm Tiotropium-Lösung zur Inhalation über Mund-/Halstrockenheit und Trockenheit der Nasenschleimhaut hinaus, mit Ausnahme einer ausgeprägten Verminderung des Speichelflusses ab Tag 7, keine relevanten unerwünschten Ereignisse beobachtet.

Überdosierung des Beta₂-Agonisten Olodaterol

Eine Überdosierung von Olodaterol führt voraussichtlich zu den für Beta₂-Adrenozeptor-Agonisten typischen Symptomen in übersteigerter Form, z. B. Myokardischämie, Hypertonie oder Hypotonie, Tachykardie, Arrhythmie, Palpitationen, Schwindel, Nervosität, Insomnie, Angst, Kopfschmerzen, Tremor, Mundtrockenheit, Muskelkrämpfe, Übelkeit, Erschöpfung, Unwohlsein, Hypokaliämie, Hyperglykämie und metabolische Azidose.

Behandlung von Überdosierungen

Die Behandlung mit Spiolto[®] Respimat[®] sollte unterbrochen werden. Eine supportive und symptomatische Behandlung ist indiziert, in schweren Fällen eine Hospitalisierung. Wenn die Anwendung eines kardioselektiven Beta-Blockers erwogen wird, ist größtmögliche Vorsicht geboten, da Beta-Blocker Bronchospasmen auslösen können.

Weitere und ausführlichere Informationen sind der vollständigen, aktuellen und verbindlichen Fachinformation zu entnehmen (BI, 2015a).

Die Gebrauchsinformation enthält keine Informationen bezüglich der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die über die Fachinformation hinausgehen.

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

Für die Patientengruppe mit therapeutischem bedeutsamem Zusatznutzen liegen keine Abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten vor.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Im Zulassungsbescheid des zu bewertenden Arzneimittels ist beschrieben, dass Spiolto[®] Respimat[®] der Verschreibungspflicht unterliegt (BfArM, 2015).

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Der Risk-Management-Plan (RMP) ist Bestandteil der Zulassungsunterlagen und sieht folgende Maßnahmen zur Risikominimierung vor (BI, 2015b):

Für die wichtigsten ermittelten Sicherheitsbedenken bei der Anwendung von Spiolto[®] Respimat[®] sieht der RMP Routine Maßnahmen zur Risikominimierung vor (routinemäßige Pharmakovigilanz Aktivitäten) sowie eine Kennzeichnung in den entsprechenden Abschnitten der Fachinformation. Tabelle 3-30 fasst die geplanten Maßnahmen zur Risikominimierung zusammen.

Tabelle 3-30: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung (Risk-Management-Plan)

Sicherheitsbedenken	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
keine	nicht zutreffend	nicht zutreffend
Wichtige potentielle Risiken		
Blut- und Lymphsystemstörungen	Routine Maßnahmen zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz Aktivitäten	keine
Blutzuckererhöhung	Routine Maßnahmen zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz Aktivitäten und durch Kennzeichnung (SmPC Abschnitte 4.4, 4.8 und 4.9)	keine
Psychiatrische Störungen	Routine Maßnahmen zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz Aktivitäten	keine
Ohnmachtsanfälle (Synkopen)	Routine Maßnahmen zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz Aktivitäten	keine
Herzerkrankungen (Myokardischämie, Herzrhythmusstörungen, Herzversagen)	Routine Maßnahmen zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz Aktivitäten und durch Kennzeichnung (SmPC Abschnitte 4.4, 4.8 und 4.9)	keine
Kardiale Mortalität	Routine Maßnahmen zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz Aktivitäten und durch Kennzeichnung (SmPC Abschnitte 4.4, 4.8 und 4.9)	keine
Vaskuläre-Störungen (Aneurysma)	Routine Maßnahmen zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz Aktivitäten und durch Kennzeichnung (SmPC Abschnitte 4.4, 4.8 und 4.9)	keine
Nierenversagen	Routine Maßnahmen zur Risikominimierung durch	keine

Sicherheitsbedenken	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	routinemäßige Pharmakovigilanz Aktivitäten und durch Kennzeichnung (SmPC Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.9)	
Überdosierung	Routine Maßnahmen zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz Aktivitäten und durch Kennzeichnung (SmPC Abschnitt 4.9)	keine
Kaliummangel (Hypokaliämie)	Routine Maßnahmen zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz Aktivitäten und durch Kennzeichnung (SmPC Abschnitte 4.4, 4.5 und 4.9)	keine
Off-Label-Gebrauch bei Asthma	Routine Maßnahmen zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz Aktivitäten und durch Kennzeichnung (SmPC Abschnitt 4.4)	keine
Fehlende Informationen		
Langzeitdaten über 1 Jahr der Anwendung hinaus (unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse)	Routine Maßnahmen zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz Aktivitäten	keine
Schwangere und stillenden Frauen	Routine Maßnahmen zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz Aktivitäten und durch Kennzeichnung (SmPC Abschnitt 4.6)	keine
Patienten mit: frischem Myokardinfarkt instabiler oder lebensbedrohlicher Herzrhythmusstörung einer frischen paroxysmalen Tachykardie einer kürzlichen dekompensierten Herzinsuffizienz	Routine Maßnahmen zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz Aktivitäten und durch Kennzeichnung (SmPC Abschnitt 4.4)	keine
Patienten mit einer Leberfunktionsstörungen	Routine Maßnahmen zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz Aktivitäten und durch Kennzeichnung	keine

Sicherheitsbedenken	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	(SmPC Abschnitt 4.2)	
Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung	Routine Maßnahmen zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz Aktivitäten und durch Kennzeichnung (SmPC Abschnitte 4.2 und 4.4)	keine

Quelle: (BI, 2015b)

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

Für die Patientengruppe mit therapeutischem Zusatznutzen liegen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten vor.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Es liegen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung als die zuvor genannten vor.

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

Für die Patientengruppe mit therapeutischem Zusatznutzen liegen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten vor.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Angaben für Abschnitt 3.4 wurden der Fachinformation sowie dem RMP zu Spiolto[®] Respimat[®] entnommen (BI, 2015a; BI, 2015b).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

- [1] BfArM. 2015. Zulassungsbescheid für ein Arzneimittel zur Anwendung am Menschen. Zulassungsnummer 92213.00.00. Spiolto Respimat 2,5 Mikrogramm/2,5 Mikrogramm pro Hub Lösung zur Inhalation. (Data on file) 01.07.2015.
- [2] BI. 2015a. Fachinformation Spiolto[®] Respimat[®] 2,5 Mikrogramm/2,5 Mikrogramm pro Hub Lösung zur Inhalation. Stand Juli 2015.
- [3] BI. 2015b. Risk Management Plan (Version 1.1). Document Number: s00018985-02. (Data on file) 17.03.2015. Document Number: 1.1. (Data on file) 17.03.2015.