



Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tiotropium/Olodaterol

Vom 4. Februar 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 4. Februar 2016 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 7. Januar 2016 (BAnz AT 16.02.2016 B3), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um die Wirkstoffkombination Tiotropium/Olodaterol wie folgt ergänzt:**

*Nutzenbewertungsverfahren umfasst mehrere Beschlüsse
Bitte geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII beachten.*

Tiotropium/Olodaterol

Beschluss vom: 4. Februar 2016
In Kraft getreten am: 4. Februar 2016
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Zugelassenes Anwendungsgebiet¹

Spiolto[®] Respimat[®] ist indiziert als Bronchodilatator zur Dauerbehandlung, um bei erwachsenen Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) die Symptome zu lindern.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Erwachsene Patienten mit COPD ab einem mittleren Schweregrad ($50 \% \leq FEV1^2 < 80 \%$ Soll)³:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

langwirksame Beta-2-Sympathomimetika oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropium) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Tiotropium:

Hinweis für einen geringen Zusatznutzen.

- b) bei darüberhinausgehenden Schweregraden ($30 \% \leq FEV1 < 50 \%$ Soll bzw. $FEV1 < 30 \%$ oder respiratorische Insuffizienz) mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

langwirksame Beta-2-Sympathomimetika oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropium) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen und zusätzlich inhalative Corticosteroide (ICS)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Tiotropium und zusätzlich ICS:

Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen.

¹ laut Zulassung vom 01. Juli 2015

² FEV1: expiratorische Einsekundenkapazität

³ Diese Population enthält Patienten mit COPD-Schweregrad II (keine Einschränkung über die Anzahl der Exazerbationen) und Patienten mit COPD-Schweregraden \geq III mit < 2 Exazerbationen pro Jahr.

Studienergebnisse

- a) Erwachsene Patienten mit COPD ab einem mittleren Schweregrad ($50\% \leq FEV1 < 80\%$ Soll):

Endpunkt- kategorie Endpunkt Studie	Interventions- gruppe Tiotropium/ Olodaterol		Kontrollgruppe Tiotropium		Intervention vs. Kontrolle RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamtmortalität					
<i>Woche 24</i>					
TONADO 1 TONADO 2	keine Daten verfügbar				
<i>Woche 52</i>					
TONADO 1 TONADO 2	229 243	4 (1,7) 3 (1,2)	264 252	3 (1,1) 4 (1,6)	1,54 [0,35; 6,80]; 0,571 0,78 [0,18; 3,44]; 0,740
Gesamt	1,09 [0,38; 3,13]; 0,868 ^a				
Morbidität					
COPD-Symptome (TDI-Responder) ^b					
<i>Woche 24</i>					
TONADO 1 TONADO 2	223 233	124 (55,6) ^c 130 (55,8) ^c	248 236	126 (50,8) ^c 119 (50,4) ^c	1,09 [0,92; 1,30] ^d ; k. A. 1,11 [0,93; 1,31] ^d ; k. A.
Gesamt	1,10 [0,98; 1,24]; 0,119 ^a				
<i>Woche 52</i>					
TONADO 1 TONADO 2	223 233	122 (54,7) ^c 129 (55,4) ^c	248 236	131 (52,8) ^c 111 (47,0) ^c	1,04 [0,88; 1,23] ^d ; k. A. 1,18 [0,99; 1,41] ^d ; k. A.
Gesamt	1,10 [0,98; 1,25]; 0,116 ^a				
Moderate und schwere Exazerbationen					
<i>Woche 24</i>					
TONADO 1 TONADO 2	keine Daten verfügbar				
<i>Woche 52</i>					
TONADO 1 TONADO 2	229 243	45 (19,7) 46 (18,9)	264 252	60 (22,7) 52 (20,6)	0,86 [0,61; 1,22] ^a ; k. A. 0,92 [0,64; 1,31] ^a ; k. A.
Gesamt	0,89 [0,69; 1,14]; 0,354 ^a				

Endpunkt- kategorie	Interventions- gruppe Tiotropium/ Olodaterol		Kontrollgruppe Tiotropium		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Schwere Exazerbationen					
Woche 24					
TONADO 1 TONADO 2	keine Daten verfügbar				
Woche 52					
TONADO 1 TONADO 2	229 243	6 (2,6) 11 (4,5)	264 252	11 (4,2) 5 (2,0)	0,63 [0,24; 1,67] ^a ; k. A. 2,28 [0,80; 6,47] ^a ; k. A.
Gesamt	Heterogenität: Q = 3,12; df = 1; p = 0,077; I ² = 68 % ^a				
Gesundheitszustand (PGR) ^e					
	N ^h	Wert zu Studienende MW ^a (SE)	N ^h	Wert zu Studienende MW ^a (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert
Woche 24					
TONADO 1 TONADO 2	226 237	2,99 (0,07) 3,05 (0,07)	257 242	3,21 (0,06) 3,13 (0,07)	-0,22 [-0,40; -0,04]; k. A. -0,08 [-0,26; 0,11]; k. A.
Gesamt	-0,15 [-0,28; -0,01]; 0,032 ^a				
Woche 52					
TONADO 1 TONADO 2	226 237	2,98 (0,07) 2,89 (0,07)	257 242	3,05 (0,07) 3,20 (0,07)	-0,08 [-0,26; 0,11]; k. A. -0,30 [-0,49; -0,11]; k. A.
Gesamt	Heterogenität: Q = 2,64; df = 1; p = 0,104; I ² = 62,2 %				
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)					
	N ^h	Wert zu Studienende MW ^a (SE)	N ^h	Wert zu Studienende MW ^a (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert
Woche 24					
TONADO 1 TONADO 2	222 237	71,33 (0,89) 70,92 (0,86)	259 237	69,98 (0,84) 69,70 (0,85)	1,35 [-1,04; 3,75]; k. A. 1,22 [-1,15; 3,59]; k. A.
Gesamt	1,28 [-0,40; 2,97]; 0,135 ^a				
Woche 52					
TONADO 1 TONADO 2	222 237	72,21 (0,91) 71,04 (0,88)	259 237	71,32 (0,85) 68,24 (0,87)	0,89 [-1,55; 3,33]; k. A. 2,80 [0,38; 5,23]; k. A.
Gesamt	1,85 [-0,02; 3,72]; 0,052 ^a				

Endpunkt- kategorie	Interventions- gruppe Tiotropium/ Olodaterol		Kontrollgruppe Tiotropium		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Endpunkt Studie	RR [95 %-KI]; p-Wert				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
SGRQ-Responder ^f					
<i>Woche 24</i>					
TONADO 1	221	140 (63,3) ^c	247	114 (46,2) ^c	1,37 [1,16; 1,62] ^d ; <0,001 ^j
TONADO 2	228	135 (59,2) ^c	233	123 (52,8) ^c	1,12 [0,95; 1,32] ^d ; 0,212 ^j
Gesamt	Heterogenität: Q = 2,87; df = 1; p = 0,090; I ² = 65,2 % ^a				
<i>Woche 52</i>					
TONADO 1	221	119 (53,8) ^c	247	123 (49,8) ^c	1,08 [0,91; 1,29] ^d ; k. A.
TONADO 2	228	120 (52,6) ^c	233	116 (49,8) ^c	1,06 [0,89; 1,26] ^d ; k. A.
Gesamt	1,07 [0,95; 1,21]; 0,282 ^a				
Nebenwirkungen					
UE					
<i>Woche 24</i>					
TONADO 1	keine Daten verfügbar				
TONADO 2					
<i>Woche 52</i>					
TONADO 1	229	163 (71,2)	264	179 (67,8)	
TONADO 2	243	168 (69,1)	252	185 (73,4)	
SUE					
<i>Woche 24</i>					
TONADO 1	keine Daten verfügbar				
TONADO 2					
<i>Woche 52</i>					
TONADO 1	229	21 (9,2)	264	39 (14,8)	0,62 [0,38; 1,02]; k. A.
TONADO 2	243	36 (14,8)	252	39 (15,5)	0,96 [0,63; 1,45]; k. A.
Gesamt	Heterogenität: Q = 1,70; df = 1; p = 0,192; I ² = 41,3 % ^a				
Abbruch wegen UE					
<i>Woche 24</i>					
TONADO 1	keine Daten verfügbar				
TONADO 2					
<i>Woche 52</i>					

Endpunkt-kategorie Endpunkt Studie	Interventions-gruppe Tiotropium/ Olodaterol		Kontrollgruppe Tiotropium		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
TONADO 1	229	8 (3,5)	264	18 (6,8)	0,51 [0,23; 1,16]; k. A.
TONADO 2	243	16 (6,6)	252	27 (10,7)	0,61 [0,34; 1,11]; k. A.
Gesamt					0,58 [0,36; 0,93]; 0,024 ^a

a: Meta-Analyse mit zufälligen Effekten nach DerSimonian und Laird
b: Patienten mit TDI-Gesamtscore von ≥ 1 Punkt
c: Berechnung des IQWiG
d: Berechnung aus GLM
e: PGR bildet den Gesundheitsstatus auf einer Skala von 1 (sehr viel besser) über 4 (keine Änderung) bis 7 (sehr viel schlechter) ab
f: Patienten mit einer Reduktion des SGRQ-Gesamtscore um ≥ 4 Punkte
g: Berechnung basierend auf den Änderungen zu Studienende (Mittelwerten und Standardfehlern) des MMRM
h: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren
j: unbedingter exakter Test (CZM-Methode nach Andrés)

COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; EQ-5D: European Quality of Life 5-Dimensions; GLM: generalisiertes lineares Modell; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: Mixed Models for Repeated Measurements; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PGR: Patient's Global Rating; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; SE: Standardfehler; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TDI: Transition-Dyspnea-Index; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

Bitte geltende Fassung der Arzneimittel-Fachinformation/Anlage XII beachten.

- b) Erwachsene Patienten mit COPD bei darüberhinausgehenden Schweregraden (30 % ≤ FEV1 < 50 % Soll bzw. FEV1 < 30 % oder respiratorische Insuffizienz) mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr:

Endpunkt-kategorie Endpunkt Studie	Interventions-gruppe Tiotropium/ Olodaterol		Kontrollgruppe Tiotropium		Intervention vs. Kontrolle RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamtmortalität					
Woche 24					
TONADO 1 TONADO 2	keine Daten verfügbar				
Woche 52					
TONADO 1 TONADO 2	45 31	1 (2,1) 1 (3,2)	28 40	2 (7,1) 0 (0)	0,31 [0,03; 3,27]; 0,331 3,84 [0,16; 91,24]; k.A.
Gesamt	0,87 [0,08; 9,87]; 0,909 ^a				
Morbidität					
COPD-Symptome (TDI-Responder) ^b					
Woche 24					
TONADO 1 TONADO 2	44 28	26 (59,1) ^c 15 (53,6) ^c	26 38	14 (53,8) ^c 20 (52,6) ^c	1,10 [0,71; 1,69] ^d ; k. A. 1,02 [0,64; 1,61] ^d ; k. A.
Gesamt	1,06 [0,77; 1,45]; 0,720 ^a				
Woche 52					
TONADO 1 TONADO 2	44 28	25 (56,8) ^c 17 (60,7) ^c	26 38	10 (38,5) ^c 21 (55,3) ^c	1,48 [0,85; 2,56] ^d ; k. A. 1,10 [0,73; 1,66] ^d ; k. A.
Gesamt	1,22 [0,88; 1,70]; 0,231 ^a				
Moderate und schwere Exazerbationen					
Woche 24					
TONADO 1 TONADO 2	keine Daten verfügbar				
Woche 52					
TONADO 1 TONADO 2	45 31	23 (51,1) 18 (58,1)	28 40	12 (42,9) 22 (55,0)	1,19 [0,71; 1,99] ^a ; k. A. 1,06 [0,70; 1,59] ^a ; k. A.
Gesamt	1,11 [0,80; 1,53]; 0,535 ^a				
Schwere Exazerbationen					
Woche 24					
TONADO 1 TONADO 2	keine Daten verfügbar				

Endpunkt- kategorie Endpunkt Studie	Interventions- gruppe Tiotropium/ Olodaterol		Kontrollgruppe Tiotropium		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Woche 52					
TONADO 1	45	8 (17,8)	28	0 (0)	10,72 [0,64; 178,74] ^a ; k. A.
TONADO 2	31	6 (19,4)	40	3 (7,5)	2,58 [0,70; 9,51] ^a ; k. A.
Gesamt	3,32 [1,02; 10,84]; 0,047 ^a				
Gesundheitszustand (PGR)^e					
	N ^h	Wert zu Studienende MW ^a (SE)	N ^h	Wert zu Studienende MW ^a (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert
Woche 24					
TONADO 1	45	3,24 (0,17)	26	3,30 (0,23)	-0,06 [-0,62; 0,49]; k. A. Hedge's g: -0,06 [-0,54; 0,43] ^g ; k. A.
TONADO 2	30	2,77 (0,22)	40	3,57 (0,19)	-0,80 [-1,38; -0,23]; k. A. Hedge's g: -0,66 [-1,14; -0,17] ^g ; k. A.
Gesamt	Heterogenität: Q = 3,28; df = 1; p = 0,070; I ² = 69,5 % ^a				
Woche 52					
TONADO 1	45	3,35 (0,18)	26	3,42 (0,24)	-0,07 [-0,65; 0,52]; k. A.
TONADO 2	30	3,05 (0,26)	40	3,18 (0,20)	-0,13 [-0,72; -0,46]; k. A.
Gesamt	-0,10 [-0,52; 0,32]; 0,638 ^a				
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)					
Woche 24 und 52					
TONADO 1	keine Daten verfügbar				
TONADO 2	keine Daten verfügbar				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
SGRQ-Responder^f					
Woche 24					
TONADO 1	43	24 (55,8) ^c	24	9 (37,5) ^c	1,49 [0,83; 2,66] ^d ; k. A.
TONADO 2	30	15 (50,0) ^c	36	15 (41,7) ^c	1,20 [0,71; 2,03] ^d ; k. A.
Gesamt	1,32 [0,90; 1,95]; 0,160 ^a				
Woche 52					
TONADO 1	43	20 (46,5) ^c	24	11 (45,8) ^c	1,02 [0,59; 1,74] ^d ; k. A.
TONADO 2	30	11 (36,7) ^c	36	18 (50,0) ^c	0,73 [0,41; 1,30] ^d ; k. A.
Gesamt	0,87 [0,59; 1,29]; 0,497 ^a				

Endpunkt- kategorie	Interventions- gruppe Tiotropium/ Olodaterol		Kontrollgruppe Tiotropium		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Endpunkt Studie					RR [95 %-KI]; p-Wert
Nebenwirkungen					
UE					
Woche 24					
TONADO 1 TONADO 2	keine Daten verfügbar				
Woche 52					
TONADO 1 TONADO 2	45 31	35 (77,8) 30 (96,8)	28 40	24 (85,7) 35 (87,5)	
SUE					
Woche 24					
TONADO 1 TONADO 2	keine Daten verfügbar				
Woche 52					
TONADO 1 TONADO 2	45 31	12 (26,7) 9 (29,0)	28 40	9 (32,1) 7 (17,5)	0,83 [0,40; 1,71]; k. A. 1,66 [0,70; 3,96]; k. A.
Gesamt	1,12 [-0,57; 2,21]; 0,735 ^a				
Abbruch wegen UE					
Woche 24					
TONADO 1 TONADO 2	keine Daten verfügbar				
Woche 52					
TONADO 1 TONADO 2	45 31	7 (15,6) 5 (16,1)	28 40	5 (17,9) 2 (5,0)	0,87 [0,31; 2,48]; k. A. 3,23 [0,67; 15,53]; k. A.
Gesamt	Heterogenität: $Q = 1,87$; $df = 1$; $p = 0,172$; $I^2 = 46,5\%$ ^a				
<p>a: Meta-Analyse mit zufälligen Effekten nach DerSimonian und Laird b: Patienten mit TDI-Gesamtscore von ≥ 1 Punkt c: Berechnung des IQWiG d: Berechnung aus GLM e: PGR bildet den Gesundheitsstatus auf einer Skala von 1 (sehr viel besser) über 4 (keine Änderung) bis 7 (sehr viel schlechter) ab f: Patienten mit einer Reduktion des SGRQ-Gesamtscore um ≥ 4 Punkte g: Berechnung basierend auf den Änderungen zu Studienende (Mittelwerten und Standardfehlern) des MMRM h: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren</p> <p>COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; EQ-5D: European Quality of Life 5-Dimensions; GLM: generalisiertes lineares Modell; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: Mixed Models for Repeated Measurements; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PGR: Patient's Global Rating; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; SE: Standardfehler; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TDI: Transition-Dyspnea-Index; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>					

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

- a) Erwachsene Patienten mit COPD ab einem mittleren Schweregrad ($50 \% \leq FEV1 < 80 \%$ Soll):
ca. 2.160.000 bis 2.550.000
- b) bei darüberhinausgehenden Schweregraden ($30 \% \leq FEV1 < 50 \%$ Soll bzw. $FEV1 < 30 \%$ oder respiratorische Insuffizienz) mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr:
ca. 182.000 bis 230.000

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

4. Therapiekosten

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Tiotropium/Olodaterol	917,93 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
a) Erwachsene Patienten mit COPD ab einem mittleren Schweregrad	
Tiotropium	659,32 €
Und/oder langwirksame Beta-2-Sympathomimetika	
Formoterol	318,21 €
Indacaterol	259,88 € - 387,79 €
Olodaterol	540,52 €
Salmeterol	438,32 €
b) Erwachsene Patienten mit darüberhinausgehenden Schweregraden mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr	
zusätzlich inhalative Corticosteroide	
Beclometason	108,47 €
Fluticason	247,85 €

Arzneimittelkosten abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte. Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2016

II. Inkrafttreten

1. **Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 4. Februar 2016 in Kraft.**
2. **Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 15. August 2016 befristet.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 4. Februar 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Nutzenbewertungsverfahren umfasst mehrere Beschlüsse
Bitte geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII beachten.