

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum 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

Inhalt

1. Rechtsgrundlage.....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Bürokratiekosten.....	16
4. Verfahrensablauf.....	16

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Tiotropium/Olodaterol ist der 15. August 2015. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 13. August 2015 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 16. November 2015 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Tiotropium/Olodaterol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung, des erstellten Addendums und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Tiotropium/Olodaterol nicht abgestellt.

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Tiotropium/Olodaterol (Spiolto[®] Respimat[®]) gemäß Fachinformation²:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die Zweckmäßige Vergleichstherapie für die Wirkstoffkombination Tiotropium/Olodaterol als bronchialerweiternde Erhaltungstherapie bei Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) ist:

- ab einem mittleren Schweregrad³ ($50 \% \leq FEV1^4 < 80 \% \text{ Soll}$)⁵:
langwirksame Beta-2-Sympathomimetika oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropium) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen
- bei darüberhinausgehenden Schweregraden ($30 \% \leq FEV1 < 50 \% \text{ Soll}$ bzw. $FEV1 < 30 \%$ oder respiratorische Insuffizienz) mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr:
zusätzlich inhalative Corticosteroide (ICS)

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO 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 nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

² laut Zulassung vom 01. Juli 2015

³ Zur besseren Verständlichkeit und Lesbarkeit werden im Text die Schweregrade der COPD entsprechend der spirometrischen Einteilung mit Stufe II, III und IV dargestellt. Diese Stufen orientieren sich an der Stufeneinteilung der NVL zu COPD, die derzeit überarbeitet wird und daher außer Kraft gesetzt ist.

⁴ FEV1: expiratorische Einsekundenkapazität

⁵ 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

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Für die Behandlung von Patienten mit COPD grundsätzlich zugelassene Wirkstoffe:

- Selektive Beta-2-Sympathomimetika: Bambuterol, Clenbuterol, Fenoterol, Formoterol, Indacaterol, Salbutamol, Salmeterol, Terbutalin, Reproterol, Olodaterol
- Anticholinergika: Acridinium, Glycopyrronium, Ipratropium, Tiotropium
- Corticosteroide: Beclometason, Budesonid, Fluticason, Methylprednisolon, Prednisolon, Prednison, Triamcinolon
- Xanthine: Aminophyllin, Theophyllin
- Phosphodiesterase-Inhibitoren: Roflumilast

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.

zu 3. Es liegen im Anwendungsgebiet COPD folgende G-BA-Beschlüsse vor:

Es liegen folgende Beschlüsse des G-BA vor über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

- Acridiniumbromid – Beschluss vom 21. März 2013 (Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: nicht belegt)
- Indacaterol/Glycopyrronium – Beschluss vom 8. Mai 2014 (Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten in Stufe II: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen; für Patienten in Stufe III mit 1 Exazerbation pro Jahr: Hinweis für einen geringen Zusatznutzen; für alle weiteren Patienten: Zusatznutzen ist nicht belegt)
- Umeclidinium/Vilanterol – Beschluss vom 8. Januar 2015 (Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: nicht belegt)
- Acridiniumbromid/Formoterol – Beschluss vom 16. Juli 2015 (Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten in Stufe II: Hinweis für einen geringen Zusatznutzen; für Patienten in Stufe III mit 1 Exazerbation pro Jahr: Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen; für alle weiteren Patienten: Zusatznutzen ist nicht belegt)

Mit folgenden Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V und über die Änderung in Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie wurden Wirkstoffe in bestehende Festbetragsgruppen eingruppiert:

- Fluticasonfuroat / Vilanterol – Beschluss vom 20. März 2014
- Olodaterol – Beschluss vom 17. Juli 2014

Es liegt ein Beschluss des G-BA vom 16. Februar 2012 über Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patientinnen und Patienten mit chronischen obstruktiven Atemwegserkrankungen – Teil II: COPD vor.

Es liegt eine Nutzenbewertung des IQWiG zu Tiotropium (A05-18 vom 26. Juni 2012) bei COPD vor.

- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine Leitlinienrecherche und eine Evidenzrecherche abgebildet. Zur Behandlung der Patienten mit COPD stehen entsprechend dem zugelassenen Anwendungsgebiet und dem Schweregrad der Erkrankung diverse Wirkstoffklassen zur Verfügung.

Kurzwirksame inhalative Bronchodilatoren wie selektive Beta-2-Sympathomimetika oder Anticholinergika gehören zur Basistherapie in der Behandlung der COPD und werden in allen Therapiestufen nach Bedarf hauptsächlich zur kurzfristigen Symptombehandlung eingesetzt. Somit kommen diese Substanzen als alleinige Vergleichstherapie für die zur bronchialerweiternden Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung kontinuierlich einzusetzenden Bronchodilatatorenkombination Tiotropium/Olodaterol nicht in Betracht. Xanthine (insbesondere Theophyllin) haben im Vergleich zu Beta-2-Sympathomimetika und Anticholinergika schwach ausgeprägte bronchodilatatorische Effekte. Hinzu kommt die relativ geringe therapeutische Breite des Wirkstoffes. Gemäß Leitlinien wird eine Anwendung von Theophyllin erst nach Einsatz von Beta-2-Sympathomimetika und Anticholinergika empfohlen und kommt folglich nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage. Roflumilast ist gemäß Zulassung für Patienten mit schwerer COPD und chronischer Bronchitis sowie häufigen Exazerbationen in der Vergangenheit, begleitend zu einer bronchodilatatorischen Therapie, indiziert. Da im vorliegenden Fall nur ein kleiner Teil des Anwendungsgebietes umfasst ist, kommt Roflumilast als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.

Es stehen für die Behandlung der COPD langwirksame Bronchodilatoren mit guter Evidenzlage zur Verfügung.

Sowohl für langwirksame selektive Beta-2-Sympathomimetika als auch für Tiotropium konnte in prospektiven randomisierten kontrollierten Studien eine Steigerung der Lebensqualität und Reduktion von Exazerbationen gezeigt werden. Aufgrund prospektiver randomisierter Studien, ihrer vergleichbaren Wirksamkeit, sowie ihres günstigen Nebenwirkungsprofils, werden diese Wirkstoffe gleichermaßen für die Therapie der COPD eingesetzt und stehen somit gleichwertig zur Auswahl bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Nach dem Beschluss des G-BA vom 17. Juli 2014 über eine Festbetragsgruppenbildung für die Wirkstoffklasse der langwirksamen selektiven Beta-2-Sympathomimetika (Beta2-Sympathomimetika, inhalativ oral) können die darin enthaltenen Wirkstoffe Formoterol, Indacaterol, Olodaterol und Salmeterol als pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar angesehen werden.

Vor diesem Hintergrund, dass durch die Festbetragsgruppenbildung eine pharmakologisch-therapeutische Vergleichbarkeit der langwirksamen selektiven Beta-2-Sympathomimetika vorliegt, bestimmt der G-BA alle Vertreter der Festbetragsgruppe der langwirksamen selektiven Beta-2-Sympathomimetika (Beta2-Sympathomimetika, inhalativ oral) als gleichermaßen zweckmäßig zur Behandlung der COPD. Diese Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erweitert die in der Beratung des pharmazeutischen Unternehmers übermittelte Position des G-BA insofern, als dass die in der Versorgung der Versicherten am häufigsten eingesetzten Wirkstoffe Salmeterol und Formoterol nicht als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt werden können.

Aus der Wirkstoffklasse der langwirksamen Anticholinergika wird Tiotropiumbromid als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt, weil es unter den Anticholinergika ein Standardmittel darstellt.

Inhalative Corticosteroide werden gemäß Leitlinien erst bei symptomatischer COPD – Patienten ab Schweregrad III und einer erhöhten Exazerbationsrate (mindestens 2 pro Jahr) – empfohlen. Demnach ist der Einsatz dieser Arzneimittel für diese Patientengruppe Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Therapie der COPD erfolgt eskalierend und orientiert sich an einem Stufenschema, welches die Ausprägung der Symptomatik der Patienten und der respiratorischen Insuffizienz als diagnostisches Kriterium berücksichtigt. In der Dauertherapie werden langwirksame Beta-2-Sympathomimetika und/oder langwirksame Anticholinergika als Therapiestandard eingesetzt.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden die unterschiedlichen Therapiestufen der COPD berücksichtigt. Im vorliegenden Anwendungsgebiet von Tiotropium/Olodaterol liegt keine Einschränkung hinsichtlich der Schweregrade der COPD vor. Jedoch wird eine Behandlung mit Tiotropium/Olodaterol unter Berücksichtigung der empfohlenen Stufentherapie aufgrund der im zugelassenen Indikationsgebiet formulierten Anwendung erst ab Therapiestufe II indiziert sein. Folglich ist eine Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Therapiestufe I entbehrlich.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Tiotropium/Olodaterol wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene Patienten mit COPD ab einem mittleren Schweregrad ($50 \% \leq FEV1 < 80 \% \text{ Soll}$)⁶

Hinweis für einen geringen Zusatznutzen.

- b) Erwachsene Patienten mit COPD bei darüberhinausgehenden Schweregraden ($30 \% \leq FEV1 < 50 \% \text{ Soll}$ bzw. $FEV1 < 30 \%$ oder respiratorische Insuffizienz) mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr⁷

Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen.

Begründung:

Für den direkten Vergleich von Tiotropium/Olodaterol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden 2 doppelblinde, multizentrische, randomisierte kontrollierte Zulassungsstudien (TONADO 1 und TONADO 2) mit einer jeweiligen Studiendauer von 52 Wochen eingeschlossen. Die beiden 5-armigen Studien wiesen ein Randomisierungsverhältnis von 1:1:1:1:1 (Studienarme: Tiotropium/Olodaterol (5 µg / 5 µg), Tiotropium/Olodaterol (2,5 µg / 5 µg), Tiotropium (5 µg), Tiotropium (2,5 µg) und Olodaterol (5 µg)) auf und folgten einem identischen Protokoll. Die Durchführung der Studien erfolgte zur selben Zeit und in überwiegend denselben geografischen Regionen, jedoch in z. T. unterschiedlichen Ländern. In den Studien wurden Patienten im Alter von mindestens 40 Jahren mit mittelschwerer bis sehr schwerer COPD (GOLD⁸ Schweregrade II bis IV) eingeschlossen. Die Patienten mussten zudem beim Studieneinschluss eine Raucheranamnese von mehr als 10 Packungsjahren aufweisen.

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Auswertungen der Studien nach 52 Wochen vor. Da es sich bei COPD um eine chronische Erkrankung handelt, wird eine längere Beobachtung der Ereignisse befürwortet um langfristige Effekte zu zeigen. Aus diesem Grund wurden die Studien nach 52 Wochen ausgewertet und diese Ergebnisse zur Bewertung des Zusatznutzens von Tiotropium/Olodaterol (+ICS) im Vergleich zu Tiotropium

⁶ Zur besseren Lesbarkeit wird im folgenden Text auf „Patientenpopulation a“ verwiesen

⁷ Zur besseren Lesbarkeit wird im folgenden Text auf „Patientenpopulation b“ verwiesen

⁸ Global Initiative for Obstructive Lung Disease

(+ICS) herangezogen. Vorliegende Daten zu Endpunkten nach 24 Wochen wurden in dieser Bewertung ergänzend dargestellt, haben jedoch keinen weiteren Einfluss auf das Ergebnis zum Ausmaß des Zusatznutzens.

Der pharmazeutische Unternehmer hat für die Nutzenbewertung von Tiotropium/Olodaterol als Vergleich die zweckmäßige Vergleichstherapie Tiotropium gewählt. Die für diese Bewertung relevanten Studienarme verglichen die morgendliche Inhalation der Fixkombination aus Tiotropium und Olodaterol (jeweils 5 µg) gegenüber Tiotropium (5 µg). Während der gesamten Studiendauer konnten die Patienten zusätzlich zur randomisierten Studienmedikation das kurzwirksame Beta-2-Sympathomimetikum Salbutamol als Notfallmedikation ihrer COPD verwenden. Orale und parenterale Kortikosteroide, kardioselektive Betablocker, Mukolytika, Cromoglicinsäure, Nedocromil, Antihistaminika, Leukotrienantagonisten und Methylxanthine durften als Begleittherapie bedingt fortgeführt werden. Jedoch war es nicht möglich andere Medikamente zur Behandlung der COPD zu verwenden, so mussten Bronchodilatoren wie Anticholinergika und Beta-2-Sympathomimetika, sowie PDE-4-Hemmer vor dem Studienanfang abgesetzt werden.

Da die Patienten in den Studien TONADO 1 und TONADO 2 eine vorher begonnene Therapie mit ICS unabhängig vom Schweregrad fortführen konnten, wurde für die Beantwortung der Fragestellung a eine Teilpopulation bewertet, die nicht mit ICS behandelt worden war.

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

Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Für die Bewertung von Tiotropium/Olodaterol liegen die Ergebnisse aus den beiden Zulassungsstudien (TONADO 1 und TONADO 2) vor. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird für beide Fragestellungen in den Studien TONADO 1 und TONADO 2 als niedrig eingestuft. Weiterhin ist das Verzerrungspotential auf Endpunktebene für die Mehrzahl der Endpunkte ebenfalls gering.

Im vorliegenden Dossier werden nur Gesamtschätzer für Subgruppen, zusammenfassend für die Studien TONADO 1 und TONADO 2, angegeben, nicht jedoch für die jeweils einzelnen Studien. Da die Homogenität der Ergebnisse innerhalb der Subgruppen nicht beurteilt werden kann, bestehen für die Interpretierbarkeit dieser Ergebnisse Unsicherheiten. Des Weiteren weisen die zwei Studien TONADO 1 und TONADO 2 teilweise inhomogene Ergebnisse auf, die dazu führen, dass aus den Daten keine Belege für einen Zusatznutzen abgeleitet werden können. Die Aussagewahrscheinlichkeit kann maximal als Hinweis eingestuft werden.

Ausmaß des Zusatznutzens

Mortalität

Für Patientenpopulation a zeigte sich für den patientenrelevanten Endpunkt Gesamtmortalität in der Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Folglich ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tiotropium/Olodaterol im Vergleich zu Tiotropium. Ein Zusatznutzen für das Gesamtüberleben ist damit nicht belegt.

Morbidität

Die Morbidität wird in der vorliegenden Bewertung anhand von COPD-Symptomen (TDI (Transition-Dyspnea-Index) - Responder), moderate und schwere Exazerbationen zusammengenommen sowie schwere Exazerbationen gesondert betrachtet, des Weiteren wird der Gesundheitszustand (PGR und EQ-5D VAS) dargestellt. Die Gesamtraten der Exazerbationen wurden nicht in die Bewertung eingeschlossen. Die Endpunkte Einsatz von Notfallmedikation und Lungenfunktion (FEV1) werden als Surrogatendpunkte beurteilt und fließen nicht mit in die Bewertung ein.

COPD-Symptome (TDI-Responder)

In der Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zeigte sich für Patientenpopulation a für den Endpunkt COPD-Symptome (TDI-Responder) zu Woche 52 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Darüber hinaus ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht für die Patientenpopulation a: Für Frauen zeigte sich dabei ein statistisch signifikanter Vorteil (RR 1,50 [95 %-KI: 1,17; 1,91]; $p = 0,001$), jedoch waren die Ergebnisse für Männer nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Die Ergebnisse dieser Subgruppenanalysen haben keine Auswirkungen auf das Gesamtergebnis der Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen ist daher für diesen Endpunkt für die gesamte Patientengruppe a nicht belegt.

moderate und schwere Exazerbationen

In der Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zeigte sich nach 52 Wochen für den Endpunkt Anteil der Patienten mit moderaten und schweren Exazerbationen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergab sich für die Patientenpopulation a eine Effektmodifikation hinsichtlich des Merkmals COPD-Schweregrad, welche jedoch keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ergeben. Ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientenpopulation nicht belegt.

schwere Exazerbationen

Für die Patientenpopulation a ergab sich in der Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Zeitpunkt 52 Wochen für den Endpunkt Anteil der Patienten mit schweren Exazerbationen eine bedeutsame nicht erklärte Heterogenität ($Q = 3,12$; $df = 1$; $p = 0,077$; $I^2 = 68\%$). Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (PGR)

In der Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zeigte sich nach 52 Wochen für die Patientenpopulation a für den Endpunkt Gesundheitszustand (PGR) eine bedeutsame nicht erklärte Heterogenität ($Q = 2,64$; $df = 1$; $p = 0,104$; $I^2 = 62,2\%$). Es zeigte sich zwar ein Hinweis auf Effektmodifikation hinsichtlich des Geschlechts, jedoch resultierte weder für Männer noch für Frauen ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen. Ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientenpopulation nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)

In der Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien ergab sich zum Zeitpunkt 52 Wochen für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in der Patientenpopulation a. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tiotropium/Olodaterol im Vergleich zu Tiotropium. Damit ist ein Zusatznutzen für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire) - Responder

In der Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zeigte sich für den Endpunkt SGRQ-Responder zu Woche 52 für beide Patientenpopulationen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Jedoch ergibt sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation hinsichtlich des Merkmals Geschlecht: Für Frauen zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil (RR 1,38 [95 %-KI: 1,08; 1,75]; $p = 0,009$), wohingegen bei den Männern kein statistisch signifikanter Unterschied vorlag. Da sich insgesamt für den Endpunkt SGRQ-Responder kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigt, ist ein Zusatznutzen von Tiotropium/Olodaterol im Vergleich zu Tiotropium für diesen Endpunkt für die gesamte Patientengruppe a nicht belegt.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens reichte der pharmazeutische Unternehmer zusätzliche Auswertungen für den Endpunkt SGRQ-Responder nach, welche jedoch nicht konsistent zu den ursprünglichen Ergebnissen waren. Infolgedessen wurden die nachgereichten Auswertungen nicht für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

Nebenwirkungen

In der vorliegenden Bewertung werden folgende Endpunkte als Nebenwirkungen eingeschlossen: Gesamtrate schwerwiegender unerwünschte Ereignisse (SUE) und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE). Da im Dossier keine differenzierte Auflistung spezifischer UE mit zugehörigen Häufigkeitsdaten dargestellt wurde, wird der Endpunkt Gesamtraten UE nicht mit in die Bewertung eingeschlossen.

SUE

Für die Patientenpopulation a ergab sich in der Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien für den Endpunkt Gesamtrate SUE zum Zeitpunkt 52 Wochen eine bedeutsame nicht erklärte Heterogenität ($Q = 1,70$; $df = 1$; $p = 0,192$; $I^2 = 41,3 \%$). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen. Ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientenpopulation nicht belegt.

Abbruch wegen UE

In der Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zeigte sich nach 52 Wochen für den Endpunkt Abbruch wegen UE in der Patientenpopulation a ein statistisch signifikanter Vorteil von Tiotropium/Olodaterol gegenüber Tiotropium (RR 0,58 [95 %-KI: 0,36; 0,93]; $p = 0,024$). Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse sind patientenrelevant. Da unter Tiotropium/Olodaterol weniger Therapieabbrüche als unter der Behandlung mit Tiotropium auftraten, lässt sich ein geringer Zusatznutzen hinsichtlich des Endpunktes Abbrüche wegen UE für diese Teilpopulation ableiten.

Fazit zu Teilpopulation a

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität, zur Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen ergibt sich für Tiotropium/Olodaterol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tiotropium bei dieser Teilpopulation keine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere keine Abschwächung schwerwiegender Symptome, keine moderate Verlängerung der Lebensdauer, keine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder keine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen. Deshalb ist eine Einstufung als beträchtlicher Zusatznutzen nicht gerechtfertigt.

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Tiotropium/Olodaterol für diese Teilpopulation auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein. Hierbei wird den Ergebnissen des Endpunktes „Therapieabbrüche aufgrund von UE“ Rechnung getragen, welche einen Vorteil für Tiotropium/Olodaterol verglichen mit Tiotropium zeigen. In der vorliegenden Bewertung zeigten sich für die Endpunkte TDI- und SGRQ-Responder statistisch signifikante Unterschiede für Frauen zugunsten der Wirkstoffkombination Tiotropium/Olodaterol. Da die Bedeutung dieser Effektmodifikation zum derzeitigen Stand unklar bleibt und sich nicht in weiteren Wirksamkeitsendpunkten widerspiegelt, werden aus diesen Daten keine Schlussfolgerungen für die Bewertung des Zusatznutzens gezogen. Infolgedessen wird eine getrennte Bewertung anhand des Merkmals Geschlecht nicht vorgenommen, sodass die Ergebnisse dieser Subgruppenanalysen keine Auswirkungen auf das Gesamtergebnis der Behandlungsgruppen haben.

Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung und des Addendums, sowie der Stellungnahmen, stellt der G-BA für erwachsene Patienten mit COPD ab einem mittleren Schweregrad ($50 \% \leq FEV1 < 80 \%$ Soll) einen Hinweis für einen geringen Zusatznutzen von Tiotropium/Olodaterol gegenüber Tiotropium fest.

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

Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Für die Bewertung von Tiotropium/Olodaterol für diese Patientenpopulationen liegen ebenfalls Ergebnisse aus den beiden Studien TONADO 1 und TONADO 2 vor.

Für diese Patientenpopulation wurde der Endpunkt Gesundheitszustand mittels PGR und EQ-5D VAS erhoben, jedoch wurden vom pharmazeutischen Unternehmer nur die Ergebnisse des PGR dargestellt. Vor diesem Hintergrund wird der Endpunkt Gesundheitszustand (PGR) als potentiell hoch verzerrt eingestuft. Weiterhin wurde im Dossier für die Patientenpopulation b eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips für die Endpunkte Gesundheitszustand (PGR) in der Studie TONADO 1 und Lebensqualität (SGRQ-Responder) in beiden Studien nicht berücksichtigt und aus diesem Grund werden beide Endpunkte in dieser Patientenpopulation als potentiell hoch verzerrt eingestuft.

Um den Vorgaben des G-BA zur Einteilung der Patientenpopulationen zu entsprechen, wurden aus den beiden Studien TONADO 1 und TONADO 2 die Patienten der Teilpopulation b vom pharmazeutischen Unternehmer post hoc ausgewählt und beschränkten sich auf Patienten, die 2 oder mehr Exazerbationen pro Jahr hatten sowie bereits mit ICS therapiert wurden. Diese Kriterien führten dazu, dass aus den beiden Studien TONADO 1 und TONADO 2 insgesamt 144 Patienten identifiziert wurden, die der Patientengruppe b entsprachen. Die Anzahl der Exazerbationen im Jahr vor Studieneinschluss wurde vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier abgebildet, jedoch nicht die Anzahl der Exazerbationen im Jahr vor Beginn der Therapie mit ICS. Um diese Patientenpopulationen entsprechend abzubilden, ist jedoch die Operationalisierung anhand der Exazerbationen im Vorjahr angemessen, und es wird davon ausgegangen, dass valide Aussagen für die Teilpopulation b möglich sind.

Darüber hinaus ergibt sich durch länderspezifische Unterschiede in der Zugänglichkeit zu Krankenhäusern eine große Unsicherheit über die Aussagekraft des Endpunktes „schwere Exazerbationen“. Da insbesondere eine statistische Signifikanz in diesem Endpunkt nur

durch die Metaanalyse erreicht wurde, nicht aber durch die Einzelstudien gezeigt werden konnte, ergibt sich zusammengenommen ein erhöhtes Verzerrungspotential für die Aussagekraft der Ergebnisse, dass die Aussagewahrscheinlichkeit als Anhaltspunkt eingestuft werden kann.

Ausmaß des Zusatznutzens

In beiden Studien zeigten sich außer für den Endpunkt „Schwere Exazerbationen“ für keinen weiteren Endpunkt statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Somit lassen sich aus den Ergebnissen der Endpunktkategorien Mortalität, Lebensqualität und Nebenwirkungen keine Aussagen hinsichtlich eines Zusatznutzens oder hinsichtlich eines größeren oder geringeren Schadens ableiten.

Für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit schweren Exazerbationen“ in der Kategorie Morbidität ergab sich in der Meta-Analyse der Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von Tiotropium/Olodaterol + ICS gegenüber Tiotropium + ICS (RR 3,32 [95 %-KI: 1,02; 10,84]; $p = 0,047$). Dabei betrug der Anteil der Patienten, welche mit Tiotropium/Olodaterol + ICS behandelt wurden und schwere Exazerbationen aufwiesen 17,8 % (TONADO 1) und 19,4 % (TONADO 2). Im Gegensatz dazu war der Anteil der Patienten, welche mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tiotropium + ICS behandelt wurden und von schweren Exazerbationen betroffen waren, deutlich geringer: In der Studie TONADO 1 wies kein Patient und in der Studie TONADO 2 wiesen 7,5 % der Patienten schwere Exazerbationen auf. Aus diesen Ergebnissen ergibt sich für die Teilpopulation b ein geringerer Nutzen von Tiotropium/Olodaterol + ICS gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tiotropium + ICS hinsichtlich des Endpunktes schwere Exazerbationen.

Fazit zu Teilpopulation b

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität, zur Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen verbleiben für Tiotropium/Olodaterol + ICS gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tiotropium + ICS bei dieser Teilpopulation keine positiven Ergebnisse hinsichtlich einer Verbesserung des therapie relevanten Nutzens, insbesondere keine Verlängerung der Lebensdauer, keine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder keine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen. Zusammenfassend traten unter der Behandlung mit Tiotropium/Olodaterol + ICS statistisch signifikant mehr schwere Exazerbationen auf als unter der Behandlung mit Tiotropium + ICS allein, sodass sich für Tiotropium/Olodaterol + ICS eine Zunahme schwerwiegender Symptome zeigte.

Auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung stuft der G-BA den Nutzen von Tiotropium/Olodaterol + ICS im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Tiotropium + ICS für die Patientenpopulation b als geringer ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tiotropium + ICS liegt gemäß § 5 Absatz 7 i.V.m. § 2 Absatz 3 AM-NutzenV ein geringerer Nutzen vor, da eine Zunahme schwerwiegender Symptome (Endpunkt: schwere Exazerbationen) beobachtet wird.

Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung sowie der Stellungnahmen stellt der G-BA für erwachsene Patienten mit COPD bei darüberhinausgehenden Schweregraden ($30 \% \leq FEV_1 < 50 \%$ Soll bzw. $FEV_1 < 30 \%$ oder respiratorische Insuffizienz) mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Tiotropium/Olodaterol + ICS gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tiotropium + ICS fest.

Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Tiotropium/Olodaterol findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Abs. 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen.

Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Abs.1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt. Dabei soll das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie verglichen werden, die zuvor vom G-BA gemäß 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO bestimmt wird. Maßstab für die Beurteilung der Zweckmäßigkeit einer medizinischen Intervention ist der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse gemäß § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V. Im hier vorliegenden Anwendungsgebiet wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie vom Unterausschuss Arzneimittel dahingehend erweitert, dass nicht ausschließlich die in der praktischen Anwendung bewährten Wirkstoffe Salmeterol und Formoterol als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt wurden, sondern die gesamte Festbetragsgruppe der langwirksamen selektiven Beta-2-Sympathomimetika (Beta-2-Sympathomimetika, inhalativ oral, Gruppe 1) als zweckmäßig im Anwendungsgebiet benannt wird. Diese Entscheidung hat der G-BA nach Einreichung des hier vorliegenden Dossiers getroffen.

Der pharmazeutische Unternehmer legte mit seinem Dossier vom 13. August 2015 zwei 5-armige Studien (TONADO 1 und TONADO 2) vor, in welchen das zu bewertende Arzneimittel Tiotropium/Olodaterol sowohl gegenüber Tiotropium als auch gegenüber Olodaterol verglichen wurde. Im Dossier wurden für den Nachweis des Zusatznutzens die Ergebnisse des Vergleichs von Tiotropium/Olodaterol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tiotropium für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen und ausführlich dargestellt. Durch die nun vorliegende Erweiterung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und vor dem Hintergrund, dass der pharmazeutische Unternehmer mit seinen Studien TONADO 1 und TONADO 2 aussagekräftige Daten zum Vergleich von Tiotropium/Olodaterol sowohl gegenüber Tiotropium als auch gegenüber Olodaterol vorweisen kann, erachtet der G-BA es als sachgerecht den Beschluss über den Zusatznutzen von Tiotropium/Olodaterol zu befristen. Die Befristung ermöglicht es dem pharmazeutischen Unternehmer, die vorhandenen Daten aus den beiden Studien für einen Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels Tiotropium/Olodaterol gegenüber der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie in einem neuen Dossier einzureichen. Der G-BA erachtet eine Frist von 6 Monaten als angemessen.

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel Tiotropium/Olodaterol aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 VerfO) durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

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

Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer hergeleiteten Patientenzahlen sind plausibel, dennoch ist die Herleitung der Patientenzahlen aufgrund der Verwendung von regionalen Quellen aus den Jahren 1991-1993 und 2005 mit Unsicherheiten behaftet. Aus diesem Grund wurden die Angaben, auch unter Berücksichtigung der vorangegangenen Beschlüsse in der Indikation COPD, entsprechend gerundet.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Spiolto® Respimat® wurde dezentral zugelassen. Die Inhalte der Fachinformation stehen unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 11. Januar 2016):

http://mri.medagencies.org/download/NL_H_3157_001_PAR.pdf

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Januar 2016).

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tiotropium/ Olodaterol	1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
a) Erwachsene Patienten mit COPD ab einem mittleren Schweregrad:				
Tiotropium	1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Und/oder langwirksame Beta-2-Sympathomimetika				
Formoterol	2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Indacaterol	1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Olodaterol	1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Salmeterol	2 x täglich	kontinuierlich	365	365
b) Erwachsene Patienten mit darüber hinausgehenden Schweregraden mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr:				
zusätzlich inhalative Corticosteroide⁹				
Beclometason	2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Fluticason	2 x täglich	kontinuierlich	365	365

⁹ Darstellung der Behandlungsdauer, des Verbrauchs und der Kosten für inhalative Corticosteroide exemplarisch für die Wirkstoffe Beclometason und Fluticason.

Verbrauch:

Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen (Tages-)Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Wirkstärke (µg)	Menge pro Packung (Einzeldosen ¹⁰) ¹¹	Jahresdurchschnittsverbrauch (Einzeldosen)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tiotropium/ Olodaterol ¹²	1 x 5 µg / 5 µg	2,5 / 2,5	180	730
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
a) Erwachsene Patienten mit COPD ab einem mittleren Schweregrad				
Tiotropium ¹³	1 x 18 µg	18	90 30	335 30
Und/oder langwirksame Beta-2-Sympathomimetika				
Formoterol ¹⁴	2 x 12 µg	12	180	730
Indacaterol ¹⁵	1 x 150 µg	150	90	365
	1 x 300 µg	300	90	365
Olodaterol ¹⁶	1 x 5 µg	2,5	180	730
Salmeterol ¹⁷	2 x 50 µg	25	240	1 460
b) Erwachsene Patienten mit darüber hinausgehenden Schweregraden mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr				
zusätzlich inhalative Corticosteroide				
Beclometason ¹⁸	2 x 200 µg	200	400	730
Fluticason ¹⁹	2 x 500 µg	500	120	730

¹⁰ Kapseln zur Inhalation (Pulverinhalator) bzw. Hübe (Druckgasinhalator).

¹¹ Jeweils größte Packung.

¹² Die empfohlene Dosierung von Tiotropium/Olodaterol liegt gemäß Fachinformation bei einmal täglich je 5 µg (entspricht 2 Sprühstöße) (Fachinformation Spiolto[®] Respimat[®]; Stand: Juli 2015).

¹³ Für Tiotropium fällt einmal jährlich die Kombinationspackung mit 30 Einzeldosen und einem Inhalator an (Fachinformation Spiriva[®]; Stand: November 2014).

¹⁴ Die Dosierung von Formoterol beträgt 24 µg verteilt auf zwei Gaben. Die Maximaldosis von 48 µg pro Tag wird nicht berücksichtigt (Fachinformation Formoterol-CT; Stand: Juni 2015).

¹⁵ Die Dosierung von Indacaterol liegt gemäß Fachinformation bei einmal täglich 150 µg sowie bei Patienten mit schwerer COPD 300 µg pro Tag (Fachinformation Onbrez[®] Breezhaler[®], Stand Oktober 2014).

¹⁶ Die empfohlene Tagesdosis von Olodaterol beträgt 5 µg täglich zur gleichen Tageszeit (Fachinformation Striverdi[®] Respimat[®]; Stand: November 2013).

¹⁷ Die Dosierung von Salmeterol liegt gemäß Fachinformation bei zweimal täglich 50 µg. Bei der Berechnung wird hier von jeweils zwei Sprühstößen (à 25 µg) ausgegangen. Die Maximaldosis von 200 µg pro Tag wird nicht berücksichtigt (Fachinformation Serevent[®] Dosier-Aerosol; Stand: Februar 2015).

¹⁸ Die empfohlene Dosierung von Beclometason liegt gemäß Fachinformation zwischen 0,4 mg pro Tag und 0,8 mg pro Tag, verteilt auf zwei Gaben. Die Maximaldosis von 2 mg pro Tag wird nicht berücksichtigt. Bei der Berechnung wird hier exemplarisch von 2 Sprühstößen à 0,2 mg täglich ausgegangen (Fachinformation Beclometason; Stand: Juli 2014).

¹⁹ Die empfohlene Dosierung von Fluticason liegt gemäß Fachinformation bei 500 µg zweimal täglich (Fachinformation Flutide[®] Diskus[®]; Stand: Oktober 2014).

Kosten:

Bei der Kostenermittlung wurden für Tiotropium/Olodaterol der Taxe-Verkaufspreis, zusammengesetzt aus dem Erstattungsbetrag zuzüglich der Großhandels- und Apothekenzuschläge und der Mehrwertsteuer, sowie für die Beta-2-Sympathomimetika und die inhalativen Corticosteroide der jeweilige Festbetrag zugrunde gelegt.

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Einzeldosen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der ermittelten Anzahl der benötigten Einzeldosen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro (jeweils größter) Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Abs. 1, 1a, 3a) und nach § 130 Abs. 1 SGB V, erhoben. Für Indacaterol und Olodaterol gilt § 130a Abs. 3 SGB V, weshalb kein Rabatt nach § 130a SGB V anfällt.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Tiotropium/ Olodaterol	240,84 €	226,34 € [1,77 € ²⁰ ; 12,73 € ²¹]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
a) Erwachsene Patienten mit COPD ab einem mittleren Schweregrad		
Tiotropium	176,30 €	160,37 € [1,77 € ²⁰ ; 14,16 € ²¹]
	69,15 €	62,39 € [1,77 € ²⁰ ; 4,99 € ²¹]
Und/oder langwirksame Beta-2-Sympathomimetika		
Formoterol	86,18 € ²²	78,46 € [1,77 € ²⁰ ; 5,95 € ²¹]
Indacaterol	65,85 € ²²	64,08 € [1,77 € ²⁰]
	97,39 € ²²	95,62 € [1,77 € ²⁰]
Olodaterol	135,05 € ²²	133,28 € [1,77 € ²⁰]
Salmeterol	79,22 € ²²	72,05 € [1,77 € ²⁰ ; 5,40 € ²¹]
b) Erwachsene Patienten mit darüberhinausgehenden Schweregraden mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr		
zusätzlich inhalative Corticosteroide		
Beclometason	65,52 € ²²	59,44 € [1,77 € ²⁰ ; 4,31 € ²¹]
Fluticason	45,22 € ²²	40,74 € [1,77 € ²⁰ ; 2,71 € ²¹]

Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2016

²⁰ Rabatt nach § 130 SGB V

²¹ Rabatt nach § 130a SGB V

²² Festbetrag Stufe II

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Für die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der 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 bestehen. Regelhafte Laborleistungen, wie z.B. Blutbildbestimmungen, oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 21. Oktober 2014 eingegangen am 23. Oktober 2014 eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 25. November 2014 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 10. Dezember 2014 statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 14. Juli 2015 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 VerfO eine Vorprüfung auf formale Vollständigkeit des Dokuments vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 13. August 2015 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Tiotropium/Olodaterol ist der 15. August 2015.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 13. August 2015 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dokuments zum Wirkstoff Tiotropium/Olodaterol beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 12. November 2015 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 16. November 2015 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 7. Dezember 2015.

Die mündliche Anhörung fand am 21. Dezember 2015 statt.

Mit Schreiben vom 22. Dezember 2015 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 14. Januar 2016 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 26. Januar 2016 die zweckmäßige Vergleichstherapie geändert. Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 26. Januar 2016 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 4. Februar 2016 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	25. November 2014	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	22. September 2015	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	15. Dezember 2015	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	21. Dezember 2015 22. Dezember 2015	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	5. Januar 2016 19. Januar 2016	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	26. Januar 2016	Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	26. Januar 2016	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	4. Februar 2016	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 4. Februar 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken