

IQWiG-Berichte – Nr. 307

**Tafluprost/Timolol**  
**(Addendum zum Auftrag A14-49)**

**Addendum**

Auftrag: A15-19  
Version: 1.0  
Stand: 29.05.2015

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Tafluprost/Timolol

(Addendum zum Auftrag A14-49)

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

26.05.2015

**Interne Auftragsnummer:**

A15-19

**Anschrift des Herausgebers:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Im Mediapark 8 (KölnTurm)

50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG<sup>1</sup>:**

- Katharina Biester
- Corinna Kiefer
- Volker Vervölgyi

**Schlagwörter:** Tafluprost, Timolol, Glaukom – Weitwinkel-, Okuläre Hypertension, Nutzenbewertung

**Keywords:** Tafluprost, Timolol, Glaucoma – Open-Angle, Ocular Hypertension, Benefit Assessment

---

<sup>1</sup> Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

# Inhaltsverzeichnis

|                                   | <b>Seite</b> |
|-----------------------------------|--------------|
| <b>Abkürzungsverzeichnis.....</b> | <b>iv</b>    |
| <b>1 Hintergrund .....</b>        | <b>1</b>     |
| <b>2 Bewertung.....</b>           | <b>2</b>     |
| <b>3 Zusammenfassung .....</b>    | <b>3</b>     |
| <b>4 Literatur .....</b>          | <b>4</b>     |

**Abkürzungsverzeichnis**

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>   |
|------------------|--|
| G-BA             | Gemeinsamer Bundesausschuss                                      |
| IQWiG            | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| pU               | pharmazeutischer Unternehmer                                     |
| UE               | unerwünschtes Ereignis   |
| SUE              | schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis                           |

## 1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 26.05.2015 mit einer ergänzenden Bewertung zum Auftrag A14-49 (Tafluprost/Timolol – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [1]) beauftragt.

Mit seiner Stellungnahme hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) weitere Analysen zur Studie 201051 zum Vergleich der fixen Kombination aus Tafluprost und Timolol (im Folgenden Tafluprost/Timolol) mit der freien Kombination dieser Wirkstoffe vorgelegt [2]. Diese Studie war bereits im Dossier des pU enthalten [3] und wurde in der Dossierbewertung A14-49 als relevant eingeschlossen [1]. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der eingereichten Unterlagen beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2 Bewertung

Mit seiner Stellungnahme legte der pU weitere Analysen zur Studie 201051 zum Vergleich der fixen Kombination aus Tafluprost/Timolol bei erwachsenen Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, die auf eine topische Monotherapie mit Betablockern oder Prostaglandinanaloga nur unzureichend ansprechen und eine Kombinationstherapie benötigen, und die von konservierungsmittelfreien Augentropfen profitieren, vor.

Die Patienten der Studie 201051 waren unter anderen zum Teil behandlungsnaiv und entsprachen somit nicht der zugelassenen Population. Der pU hat in Modul 4A des Dossiers jedoch die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie vorgelegt. Aus Subgruppenanalysen lagen für die Dossierbewertung A14-49 verwertbare Auswertungen nur zu solchen Patienten vor, die eine Vorbehandlung mit Prostaglandinanaloga als Monotherapie zu Studieneinschluss erhalten hatten. Diese Auswertungen, die nur einen Teil des zugelassenen Anwendungsgebietes abdecken, wurden mit einer erhöhten Unsicherheit bewertet, da bezogen auf die gesamte Studie die Ergebnisse von insgesamt 58 Patienten fehlten und unklar war, wie sich diese auf die verschiedenen Subgruppen nach Vorbehandlung verteilen [1].

Die mit der Stellungnahme nachgereichten Auswertungen wurden vom pU getrennt für Patienten mit vorangegangener Monotherapie Betablocker, Monotherapie Prostaglandinanaloga sowie Monotherapie Betablocker oder Prostaglandinanaloga vorgelegt. Laut pU umfassen diese Analysen Patienten mit den genannten Vorbehandlungen im Verlauf der letzten 2 Jahre vor Studienbeginn. Die neuen Analysen des pU umfassen die Endpunkte Augenoberflächenerkrankung, Gesichtsfeldausfall, Sehschärfe (Verbesserung und Verschlechterung), unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende UE (SUE), Abbruch wegen UE sowie okuläre UE, okuläre SUE und Abbruch wegen okulärer UE.

Die vom pU nachgereichten Auswertungen sind nicht verwertbar, da sie mehrere, nicht nachvollziehbare Inkonsistenzen enthalten. Der pU liefert auf Seite 20 seiner Stellungnahme eine Darstellung der Patienten nach Vorbehandlungen [2], mit der er die oben beschriebene Unklarheit hinsichtlich der 58 fehlenden Patienten auflösen möchte. Er beschreibt zudem, dass die in seiner Stellungnahme gelieferten Daten sich auf Vorbehandlungen im Verlauf der letzten 2 Jahre beziehen. Auch das Dossier enthält Angaben zu Vorbehandlungen der letzten 2 Jahre (siehe Modul 4A, Tabelle 4-14 und Dossierbewertung, Tabelle 6). Auffällig hierbei ist, dass die Angaben im Dossier (inklusive des Studienberichts) Mehrfachnennungen enthalten, einige Patienten also mehrere Vorbehandlungen in den letzten 2 Jahren erhalten hatten. Die Angaben in der Stellungnahme enthalten jedoch keine Mehrfachnennungen (die Angaben pro Vorbehandlung summieren sich zur Summe der randomisierten Patienten auf). Dadurch erscheinen die Angaben in der Stellungnahme inkonsistent. Die Angaben sind nicht plausibel und lassen sich auch nicht anhand des Studienberichts nachvollziehen. Da die Aufteilung der Gruppen nach Vorbehandlung in der Stellungnahme einer anderen Kategorisierung folgt als im Dossier, lassen sich die Unterschiede nicht nachvollziehen.

Die Daten in der Stellungnahme stimmen darüber hinaus zum Teil nicht mit den Angaben im Dossier überein. Ein Beispiel für solche inkonsistenten Angaben liefert die Anzahl der behandlungsnaiven Patienten. So entspricht die Zahl der behandlungsnaiven Patienten für den Zeitraum der letzten 2 Jahre in der Stellungnahme (Intervention: N = 63, Kontrolle: N = 54) nicht den Angaben im Dossier für denselben Zeitraum (N = 63 vs. N = 56), sondern den Angaben im Dossier zum Zeitpunkt des Screenings (in der die oben beschriebenen 58 Patienten fehlen). Es ist unklar, ob diese Inkonsistenz auf einer falschen Zuordnung oder auf fehlenden Patienten in der Darstellung beruht. Ob dies auch für weitere Patienten zutrifft, lässt sich anhand der vorliegenden Informationen nicht klären. Des Weiteren basieren die Angaben zu Patientencharakteristika in den nachgereichten Unterlagen zum Teil auf nicht nachvollziehbaren Patientenzahlen. Diese stimmen weder mit den in der Stellungnahme genannten Patientenzahlen zur Vorbehandlung noch mit denen in den nachgelieferten Ergebnistabellen zu Endpunkten überein. Insgesamt liegen für die nachgelieferten Daten mehrere Inkonsistenzen vor, die in der Summe die Validität der gelieferten Daten infrage stellen. Die Daten sind somit nicht verwertbar.

Neben den beschriebenen Inkonsistenzen der Patientenzahlen ist fraglich, ob die vom pU in der Stellungnahme gelieferten Daten die gemäß Fragestellung der Nutzenbewertung relevante Population umfassen. Laut Zulassung der Fixkombination von Tafluprost/Timolol [4] umfasst das Anwendungsgebiet Patienten, die mit einer Monotherapie mit Betablockern oder Prostaglandinanaloga vorbehandelt waren und eine Kombinationstherapie benötigen. Für die Dossierbewertung zum Auftrag A14-49 [1] lagen Auswertungen zu solchen Patienten vor, die zum Zeitpunkt des Studienbeginns mit einem Prostaglandinanon in Monotherapie behandelt worden waren [3]. Diese wurden für die Dossierbewertung als relevant angesehen. Patienten, die im Verlauf der letzten 2 Jahre vor Studienbeginn eine Monotherapie mit einem Betablocker oder Prostaglandinanon erhalten hatten, können in diesem Zeitraum auch bereits eine Kombinationstherapie erhalten haben. Wie hoch der Anteil dieser Patienten in der Studie 201051 ist, geht weder aus den Angaben im Dossier noch aus der Stellungnahme des pU hervor. Es bleibt fraglich, ob Patienten die schon eine Kombinationstherapie erhalten haben von der Zulassung von Tafluprost/Timolol umfasst sind, da die Zulassung die Substitution einer Kombinationstherapie nicht benennt.

### **3 Zusammenfassung**

Aufgrund der Anhäufung mehrerer, nicht nachvollziehbarer Inkonsistenzen, sind die vom pU nachgelieferten Daten für die Nutzenbewertung nicht verwertbar. Sie ändern die Aussage der Dossierbewertung A14-49 somit nicht. Doch selbst, wenn sie für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden könnten, würde sich die Aussage der Dossierbewertung A14-49 nicht ändern, weil keine der neuen Analysen ein Ergebnis mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen lieferte.

Der Zusatznutzen von Tafluprost/Timolol (fixe Kombination) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Tafluprost + Timolol in freier Kombination) ist nicht belegt.

#### 4 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tafluprost/Timolol: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-49 [online]. 30.03.2015 [Zugriff: 02.05.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 292). URL: [https://www.iqwig.de/download/A14-49\\_Tafluprost-Timolol\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A14-49_Tafluprost-Timolol_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
2. Santen GmbH. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 292: Tafluprost/Timolol; Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Auftrag A14-49 [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/139/#tab/beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"]. 2015.
3. Santen GmbH. Konservierungsmittelfreie Fixdosiskombination (FDK-TT) Tafluprost und Timolol (Taptiqom®); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 A; Senkung des Augeninnendrucks (IOD) bei erwachsenen Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, die auf eine topische Monotherapie mit Betablockern oder Prostaglandinanaloga nur unzureichend ansprechen und eine Kombinationstherapie benötigen, und die von konservierungsmittelfreien Augentropfen profitieren; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen; Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen. 2015.
4. Santen. Taptiqom 15 Mikrogramm/ml + 5 mg/ml Augentropfen im Einzeldosisbehältnis: Fachinformation [online]. 12.2014 [Zugriff: 17.02.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.