

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Tafluprost/Timolol gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 22.12.2014 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens der Wirkstoffkombination Tafluprost/Timolol im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie 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.

Der G-BA hat eine Kombinationstherapie aus Betablocker + Prostaglandinanalogen oder Betablocker + Prostanoid als freie oder fixe Kombination als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Der pU wählt hieraus die Kombination Betablocker + Prostaglandinanalogen.

Der pU legt für die Nutzenbewertung eine Studie zum Vergleich der fixen Kombination von Tafluprost und Timolol mit der freien Kombination der gleichen Wirkstoffe vor. Dieser Vergleich ist auf Basis der Formulierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich.

Die Bewertung erfolgte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte und auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Evidenz.

Ergebnisse

Für die Nutzenbewertung lag eine relevante Studie vor (Studie 201051). Hierbei handelt es sich um eine randomisierte, aktiv kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Studie, in der die Fixkombination von Tafluprost und Timolol (im Folgenden: Tafluprost/Timolol) mit der freien Kombination der beiden Einzelwirkstoffe Tafluprost und Timolol (im Folgenden: Tafluprost + Timolol) verglichen wurde. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit diagnostiziertem Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension in einem oder beiden Augen, die laut Einschlusskriterien der Studie einen Bedarf an einem zusätzlichen Augenniedrucksenkenden Medikament aufwiesen. Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass auch behandlungsnaive Patienten eingeschlossen werden konnten. Auf das Screening folgte eine von der vorherigen medikamentösen Glaukombehandlung abhängige Auswaschphase (5 Tage bis 4 Wochen). Die Behandlungsdauer betrug 6 Monate.

In die Studie wurden Patienten mit verschiedenen Vorbehandlungen bzw. behandlungsnaive Patienten eingeschlossen. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist die Teilpopulation der

Studie relevant, die Patienten mit vorheriger Monotherapie mit Betablockern oder Prostaglandinanaloga umfasst. Dies ist durch das Anwendungsgebiet von Tafluprost/Timolol vorgegeben. Insgesamt wurden 400 Patienten auf die beiden Studienarme randomisiert, davon 201 Patienten in den Tafluprost/Timolol-Arm und 199 in den Tafluprost + Timolol-Arm. Zur Größe der relevanten Teilpopulation der Patienten mit vorheriger Monotherapie mit Betablockern oder Prostaglandinanaloga liegen keine Angaben vor. Der für die Nutzenbewertung verfügbare Anteil der relevanten Teilpopulation aus der Studie 201051 (Vorbehandlung mit Monotherapie Prostaglandinanaloga; im Folgenden: verfügbare Population) stammt aus Subgruppenanalysen nach Vorbehandlung mit Augeninnendruck-senkender Medikation und entspricht der Subgruppe der Patienten, die mit einer Monotherapie mit Prostaglandinanaloga vorbehandelt waren. Diese umfasste 69 Patienten.

Als primärer Endpunkt wurde in der Studie 201051 die Veränderung des Augeninnendrucks erhoben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren die Änderung der Sehschärfe, der Gesichtsfeldausfall und unerwünschte Ereignisse.

Für die verfügbare Population der Patienten, die mit einer Monotherapie mit Prostaglandinanaloga vorbehandelt waren, liegen keine Angaben zu Patientencharakteristika vor.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial wurde für die Studie 201051 auf Studienebene sowie für alle patientenrelevanten Endpunkte, zu denen im Dossier verwertbare Daten vorliegen, als hoch eingestuft. Es ist nämlich nicht auszuschließen, dass das Intention-to-treat(ITT)-Prinzip für die verfügbare Population der Patienten, die mit einer Prostaglandinanaloga-Monotherapie vorbehandelt sind, verletzt wurde. So erfolgte für insgesamt 58 der 400 (14,5 %) randomisierten Patienten der Studie keine Subgruppenanalyse nach vorheriger Behandlung mit Augeninnendruck-senkender Medikation, aus der sich wiederum die für die Nutzenbewertung verfügbare Population ergibt. Angaben dazu, wie sich diese 58 Patienten auf die entsprechenden Subgruppen verteilen bzw. wie viele Patienten davon der Subgruppe „Monotherapie Prostaglandinanaloga“ zuzuordnen wären, fehlen. Es bleibt daher unklar, wie hoch der tatsächliche Anteil von Patienten für die verfügbare Population ist. Für die Endpunkte Augenoberflächenerkrankung, die Endpunkte zur Sehschärfe und zum Gesichtsfeldausfall sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität entfällt die Einschätzung des Verzerrungspotenzials, da keine (verwertbaren) Daten vorlagen.

Mortalität

Für die Studie 201051 liegen Angaben zu Todesfällen vor. Über die gesamte Studiendauer traten keine Todesfälle auf. Es gibt keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tafluprost/Timolol im Vergleich zu Tafluprost + Timolol für diesen Endpunkt, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität***Augenoberflächenerkrankung***

Für den Endpunkt Augenoberflächenerkrankung liegen keine verwertbaren Daten vor, da die Patientenrelevanz der vorgelegten Operationalisierung infrage gestellt wird. Es gibt keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tafluprost/Timolol im Vergleich zu Tafluprost + Timolol, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Verbesserung bzw. Verschlechterung der Sehschärfe, Gesichtsfeldausfall

Für die Endpunkte Verbesserung bzw. Verschlechterung der Sehschärfe und den Endpunkt Gesichtsfeldausfall liegen keine verwertbaren Daten für die verfügbare Population der Patienten, die mit einer Prostaglandinanaloga-Monotherapie vorbehandelt sind, vor. Damit gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tafluprost/Timolol im Vergleich zu Tafluprost + Timolol für diese Endpunkte, ein Zusatznutzen ist jeweils nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie nicht untersucht. Es gibt keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tafluprost/Timolol im Vergleich zu Tafluprost + Timolol für diesen Endpunkt, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen***Gesamtrate SUE, Abbruch wegen UE, okulare UE, okulare SUE, Abbruch wegen okulärer UE***

Für die Endpunkte SUE und okulare UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Abbrüche wegen UE (und damit auch Abbrüche wegen okulärer UE) oder okulare SUE traten nicht auf. Es gibt keinen Anhaltspunkt für einen größeren oder geringeren Schaden von Tafluprost/Timolol gegenüber Tafluprost + Timolol, ein größerer oder geringerer Schaden ist für alle oben genannten Endpunkte damit nicht belegt.

Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die verfügbare Population der Patienten, die mit einer Prostaglandinanaloga-Monotherapie vorbehandelt sind, liegen keine Subgruppenanalysen vor.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens der Wirkstoffkombination Tafluprost/Timolol im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Aufgrund der verfügbaren Datenlage gibt es keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Tafluprost/Timolol (fixe Kombination) im Vergleich zu Tafluprost + Timolol (freie Kombination). In der Gesamtschau verbleiben weder positive noch negative Effekte für

Tafluprost/Timolol für die für die Nutzenbewertung verfügbare Population der Patienten, die mit einer Prostaglandinanaloga-Monotherapie vorbehandelt wurden. Angaben zu Patienten, die mit einer Betablocker-Monotherapie vorbehandelt wurden, liegen nicht vor.

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

Tabelle 2 zeigt eine Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Tafluprost/Timolol.

Tabelle 2: Tafluprost/Timolol – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Senkung des Augeninnendrucks 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.	Kombinationstherapie aus Betablocker + Prostaglandin-analogen oder Betablocker + Prostanid als freie oder fixe Kombination.	Zusatznutzen nicht belegt ^b
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: Für Patienten mit vorheriger Monotherapie mit Prostaglandinanaloga lagen Daten vor; für Patienten mit vorheriger Monotherapie mit Betablockern lagen keine Daten für die Nutzenbewertung vor.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.