

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Tiotropium/Olodaterol gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 13.08.2015 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Tiotropium/Olodaterol als Bronchodilatator zur Dauerbehandlung zur Linderung von Symptomen bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Gemäß der Festlegung des G-BA zu zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich die folgenden beiden Fragestellungen für die Nutzenbewertung (Tabelle 2).

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Tiotropium/Olodaterol

Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Erwachsene Patienten mit COPD ab einem mittleren Schweregrad ($50\% \leq FEV_1 < 80\%$ Soll) ^b	LABA (Formoterol oder Salmeterol) und / oder LAMA (Tiotropium)
2	Erwachsene Patienten mit COPD mit darüber hinausgehenden Schweregraden ($30\% \leq FEV_1 < 50\%$ Soll bzw. $FEV_1 < 30\%$ Soll oder respiratorische Insuffizienz) mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr ^c	LABA (Formoterol oder Salmeterol) und / oder LAMA (Tiotropium) und zusätzlich ICS

a: Dargestellt ist jeweils 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.
b: Zur besseren Verständlichkeit wird im Bericht die Bezeichnung „Patienten mit COPD-Schweregrad II und Patienten mit COPD-Schweregraden \geq III mit < 2 Exazerbationen pro Jahr“ verwendet.
c: Zur besseren Verständlichkeit wird im Bericht die Bezeichnung „Patienten mit COPD-Schweregraden \geq III mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr“ verwendet.
COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; FEV₁: expiratorische Einsekundenkapazität; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICS: inhalative Kortikosteroide; LABA: langwirksame Beta-2-Sympathomimetika; LAMA: langwirksame Anticholinergika; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Aus den vom G-BA genannten Optionen hat der pU für die Fragestellung 1 Tiotropium und für die Fragestellung 2 Tiotropium und zusätzlich ICS (inhalative Kortikosteroide) als zweckmäßige Vergleichstherapie ausgewählt. Die Bewertung wird für die in Tabelle 2 beschriebenen Populationen mit den vom pU gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapien durchgeführt.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens wurden randomisierte kontrollierte Studien (RCT) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

Ergebnisse

Studienpool und Patientenpopulation

Zum direkten Vergleich von Tiotropium/Olodaterol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden 2 doppelblinde, multizentrische, randomisierte kontrollierte Zulassungsstudien (TONADO 1 und TONADO 2) eingeschlossen. Die Studien sind 5-armig, mit einem Randomisierungsverhältnis von 1:1:1:1:1. Die Studiendauer betrug jeweils 52 Wochen. Eingeschlossen wurden Patienten im Alter von mindestens 40 Jahren mit mittelschwerer bis sehr schwerer COPD, d. h. der spirometrischen GOLD (Global Initiative for Obstructive Lung Disease) Schweregrade II bis IV. Die Patienten mussten zudem beim Studieneinschluss eine Raucheranamnese von mehr als 10 Packungsjahren aufweisen. Beide Studien untersuchten den Vergleich einer morgendlichen Inhalation der Fixkombination aus Tiotropium und Olodaterol gegenüber den Einzelkomponenten Tiotropium oder Olodaterol. Die für diese Bewertung relevanten Studienarme untersuchten eine Fixkombination aus 5 µg Tiotropium und 5 µg Olodaterol gegenüber 5 µg Tiotropium.

Eine Behandlung mit ICS konnte in beiden Studien unabhängig vom Schweregrad und der Exazerbationshäufigkeit der Patienten fortgeführt werden. Die Behandlung entsprach folglich nicht den durch die zweckmäßige Vergleichstherapie vorgegebenen Bedingungen. Daher dienen analog dem Vorgehen des pU Teilpopulationen für die beiden Fragestellungen als Grundlage der Bewertung.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für beide Studien und für beide Fragestellungen als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene wurde das Verzerrungspotenzial für die Mehrzahl der Endpunkte ebenfalls als niedrig eingestuft. Ausnahmen bilden die Endpunkte Gesundheitszustand (Patient Global Rating [PGR]) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (St. George's Respiratory Questionnaire [SGRQ]-Responder). Für diese Endpunkte wurde das Verzerrungspotenzial für beide Fragestellungen (PGR) bzw. für Fragestellung 2 (SGRQ-Responder) als hoch verzerrt eingestuft.

Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Bewertung wurden abweichend vom regelhaften Vorgehen nur Subgruppenanalysen berücksichtigt, bei denen der p-Wert des Interaktions-Tests den Schwellenwert von 0,05 unterschreitet. Dies wird zudem als Hinweis und nicht als Beleg auf unterschiedliche Subgruppeneffekte interpretiert. Dieses Vorgehen wurde gewählt, da der pU auf eine Darstellung der Ergebnisse aus den einzelnen Studien für die jeweiligen Subgruppen verzichtet und nur Gesamtschätzer der Ergebnisse präsentiert.

Fragestellung 1: Patienten mit COPD-Schweregrad II und Patienten mit COPD-Schweregraden \geq III mit < 2 Exazerbationen pro Jahr

Die für Fragestellung 1 relevante Teilpopulation der Studien TONADO 1 und TONADO 2 umfasst Patienten mit COPD-Schweregrad II und Patienten mit COPD-Schweregraden \geq III mit < 2 Exazerbationen im Jahr vor Studienbeginn, die keine Begleittherapie mit ICS erhalten.

Folgende Auswertungen liegen für die Beantwortung der Fragestellung 1 vor.

COPD-Symptome (TDI-Responder)

Für den Endpunkt COPD-Symptome (Transition-Dyspnea-Index [TDI]-Responder) zu Woche 52 zeigte sich in der Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Darüber hinaus ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Unter Berücksichtigung der Subgruppendaten ergibt sich für Frauen ein Hinweis auf einen Zusatznutzen. Für Männer hingegen ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patienten nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ-Responder)

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ-Responder) zu Woche 52 zeigte sich in der Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Darüber hinaus ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Unter Berücksichtigung der Subgruppendaten ergibt sich für Frauen ein Hinweis auf einen Zusatznutzen. Für Männer hingegen ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patienten nicht belegt.

Nebenwirkungen (Abbruch wegen UE)

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigte sich in der Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien ein statistisch signifikanter Vorteil von Tiotropium/Olodaterol gegenüber Tiotropium. Dieser zeigte nur eine geringfügige Effektstärke. Damit ergibt sich für den Endpunkt Abbruch wegen UE kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen. Ein Zusatznutzen ist damit für den Endpunkte Abbruch wegen UE nicht belegt.

Weitere Endpunkte

Für die weiteren untersuchten Endpunkte zeigt sich zur Fragestellung 1 in der Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Mortalität), bedeutsame nicht erklärte Heterogenität ohne gleichgerichtete Effekte (schwere Exazerbationen, SUE), oder es lagen keine Daten vor (Gesundheitszustand, European Quality of Life 5-Dimensions visuelle Analogskala [EQ-5D VAS]). Für die Endpunkte Exazerbationen und Gesundheitszustand (PGR) lagen ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor. Es zeigten sich zwar

Hinweise auf Effektmodifikationen, aus denen allerdings kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen resultierte.

Fragestellung 2: Patienten mit COPD-Schweregraden \geq III mit \geq 2 Exazerbationen pro Jahr

Die für Fragestellung 2 relevante Teilpopulation der Studien TONADO 1 und TONADO 2 umfasst Patienten mit COPD-Schweregraden III und IV, die mindestens 2 Exazerbationen im Jahr vor Studienbeginn hatten, und eine Begleittherapie mit ICS erhalten.

Folgende Auswertungen liegen für die Beantwortung der Fragestellung 2 vor.

Schwere Exazerbationen

Für den Endpunkt Anteil Patienten mit schweren Exazerbationen zeigte sich in der Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Tiotropium/Olodaterol + ICS. Daraus ergibt sich ein Beleg für einen geringeren Nutzen von Tiotropium/Olodaterol + ICS im Vergleich zu Tiotropium + ICS.

Weitere Endpunkte

Für die weiteren untersuchten Endpunkte zeigt sich zur Fragestellung 2 in der Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Mortalität, COPD-Symptome [TDI-Responder], Exazerbationen, Gesundheitszustand [PGR], gesundheitsbezogene Lebensqualität [SGRQ-Responder] und Nebenwirkungen [SUE]), bedeutsame nicht erklärte Heterogenität ohne gleichgerichtete Effekte (Nebenwirkungen [Abbruch wegen UE]) oder es lagen keine Daten vor (Gesundheitszustand [EQ-5D VAS]).

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 Tiotropium/Olodaterol im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet.

Fragestellung 1: Patienten mit COPD-Schweregrad II und Patienten mit COPD-Schweregraden \geq III mit $<$ 2 Exazerbationen pro Jahr

Auf der Grundlage der vorliegenden Ergebnisse zeigt sich in der Gruppe der Frauen in der Gesamtschau auf Endpunktebene ein positiver Effekt in den Endpunktkategorien gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ-Responder) und nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen (TDI-Responder), jeweils gleicher Wahrscheinlichkeit (Hinweis) und gleichen Ausmaßes (gering). Daher ergibt sich für Frauen ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Tiotropium/Olodaterol im Vergleich zu Tiotropium.

Für Männer ergeben sich aus den vorgelegten Daten weder positive noch negative Effekte, ein Zusatznutzen von Tiotropium/Olodaterol im Vergleich zu Tiotropium ist für Männer nicht belegt.

Fragestellung 2: Patienten mit COPD-Schweregraden \geq III mit \geq 2 Exazerbationen pro Jahr

Auf Grundlage der vorgelegten Ergebnisse ergibt sich in der Gesamtschau auf Endpunktebene ein negativer Effekt in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen (schwere Exazerbationen). Daraus ergibt sich ein Beleg für einen geringeren Nutzen von Tiotropium/Olodaterol + ICS im Vergleich zu Tiotropium + ICS.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 3 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Tiotropium/Olodaterol im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 3: Tiotropium/Olodaterol – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Subgruppe	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
1	Erwachsene Patienten mit COPD ab einem mittleren Schweregrad ($50\% \leq FEV_1 < 80\%$ Soll) ^b	LABA (Formoterol oder Salmeterol) und / oder LAMA (Tiotropium)	Frauen	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
			Männer	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erwachsene Patienten mit COPD mit darüber hinausgehenden Schweregraden ($30\% \leq FEV_1 < 50\%$ Soll bzw. $FEV_1 < 30\%$ Soll oder respiratorische Insuffizienz) mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr ^c	LABA (Formoterol oder Salmeterol) und / oder LAMA (Tiotropium) und zusätzlich ICS	–	Beleg für geringeren Nutzen

a: Dargestellt ist jeweils 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.
b: Zur besseren Verständlichkeit wird im Bericht die Bezeichnung „Patienten mit COPD-Schweregrad II und Patienten mit COPD-Schweregraden \geq III mit < 2 Exazerbationen pro Jahr“ verwendet.
c: Zur besseren Verständlichkeit wird im Bericht die Bezeichnung „Patienten mit COPD-Schweregraden \geq III mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr“ verwendet.
COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; FEV₁: expiratorische Einsekundenkapazität; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICS: inhalative Kortikosteroide; LABA: langwirksame Beta-2-Sympathomimetika; LAMA: langwirksame Anticholinergika; pU: pharmazeutischer Unternehmer

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