

IQWiG-Berichte – Nr. 358

**Tiotropium/Olodaterol –
Addendum zum Auftrag A15-31**

Addendum

Auftrag: A15-57
Version: 1.0
Stand: 14.01.2016

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Tiotropium/Olodaterol – Addendum zum Auftrag A15-31

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

22.12.2015

Interne Auftragsnummer:

A15-57

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

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Katrin Nink
- Lars Beckmann
- Petra Kohlepp
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Tiotropium, Olodaterol, Lungenkrankheiten – Chronisch Obstruktive, Nutzenbewertung

Keywords: Tiotropium, Olodaterol, Pulmonary Disease – Chronic Obstructive, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Auswertungen zum Zeitpunkt 24 Wochen	2
3 Bewertung der mit der Stellungnahme nachgereichten Daten.....	3
3.1 Gesundheitszustand (EQ-5D VAS).....	3
3.1.1 Verzerrungspotenzial.....	3
3.1.2 Ergebnisse (Fragestellung 1)	3
3.1.3 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren (Fragestellung 1)	4
3.1.4 Ergebnisse (Fragestellung 2)	6
3.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ-Responder).....	6
3.3 Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen (UE).....	6
4 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens unter Berücksichtigung der nachgereichten Daten (Fragestellung 1)	8
4.1 Gesamtaussage zum Zusatznutzen (Fragestellung 1)	11
4.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen (Fragestellung 2)	13
5 Literatur	14
Anhang A – Ergebnisse zum Zeitpunkt 24 Wochen	15
Anhang A.1 – Fragestellung 1	15
Anhang A.2 – Fragestellung 2	17
Anhang A.3 – Subgruppen und Effektmodifikatoren.....	19
Anhang B – Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SGRQ) – präspezifizierte und nachgereichte Auswertungen	20
Anhang C – Abbildung der Meta-Analysen	22

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ergebnisse (Gesundheitszustand EQ-5D VAS) zum Zeitpunkt 52 Wochen – RCT, direkter Vergleich: Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium (Fragestellung 1)	3
Tabelle 2: Subgruppe Geschlecht (Gesundheitszustand EQ-5D VAS) zum Zeitpunkt 52 Wochen – RCT, direkter Vergleich: Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium (Fragestellung 1).....	5
Tabelle 3: Ergebnisse zum Endpunkt Abbruch wegen UE – RCT, direkter Vergleich: Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium (Fragestellung 1)	7
Tabelle 4: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium (Fragestellung 1, erwachsene Patienten mit COPD-Schweregrad II und erwachsene Patienten mit COPD-Schweregraden III und IV mit < 2 Exazerbationen pro Jahr).....	9
Tabelle 5: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Tiotropium/Olodaterol im Vergleich zu Tiotropium (Fragestellung 1)	12
Tabelle 6: Tiotropium/Olodaterol: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzen (Fragestellung 1)	13
Tabelle 7: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) zum Zeitpunkt 24 Wochen – RCT, direkter Vergleich: Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium (Fragestellung 1)	15
Tabelle 8: Ergebnisse (stetige Endpunkte) zum Zeitpunkt 24 Wochen – RCT, direkter Vergleich: Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium (Fragestellung 1)	16
Tabelle 9: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) zum Zeitpunkt 24 Wochen – RCT, direkter Vergleich: Tiotropium/Olodaterol + ICS vs. Tiotropium + ICS (Fragestellung 2)	17
Tabelle 10: Ergebnisse (stetige Endpunkte) zum Zeitpunkt 24 Wochen – RCT, direkter Vergleich: Tiotropium/Olodaterol + ICS vs. Tiotropium + ICS (Fragestellung 2)	18
Tabelle 11: Subgruppe Ethnie (gesundheitsbezogene Lebensqualität, SGRQ-Responder) zum Zeitpunkt 24 Wochen – RCT, direkter Vergleich: Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium (Fragestellung 2)	19
Tabelle 12: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SGRQ-Auswertungen) – RCT, direkter Vergleich: Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium (Fragestellung 1)	20

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Meta-Analyse, COPD-Symptome zum Zeitpunkt 24 Wochen (TDI-Responder), Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium, Effektschätzer: relatives Risiko, eigene Berechnung (Fragestellung 1).....	22
Abbildung 2: Meta-Analyse, gesundheitsbezogene Lebensqualität zum Zeitpunkt 24 Wochen (SGRQ-Responder), Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium, Effektschätzer: relatives Risiko, eigene Berechnung (Fragestellung 1).....	22
Abbildung 3: Meta-Analyse, Gesundheitszustand zum Zeitpunkt 24 Wochen (PGR), Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium, Effektschätzer: Mittelwertdifferenz, eigene Berechnung (Fragestellung 1)	22
Abbildung 4: Meta-Analyse, Gesundheitszustand zum Zeitpunkt 24 Wochen (PGR), Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium, Effektschätzer: Mittelwertdifferenz, eigene Berechnung (Fragestellung 1)	23
Abbildung 5: Meta-Analyse, COPD-Symptome zum Zeitpunkt 24 Wochen (TDI-Responder), Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium, Effektschätzer: relatives Risiko, eigene Berechnung (Fragestellung 2).....	23
Abbildung 6: Meta-Analyse, gesundheitsbezogene Lebensqualität zum Zeitpunkt 24 Wochen (SGRQ-Responder), Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium, Effektschätzer: relatives Risiko, eigene Berechnung (Fragestellung 2).....	23
Abbildung 7: Meta-Analyse, Gesundheitszustand (PGR) zum Zeitpunkt 24 Wochen, Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium, Effektschätzer: Mittelwertsdifferenz, eigene Berechnung (Fragestellung 2)	24
Abbildung 8: Meta-Analyse, gesundheitsbezogene Lebensqualität zum Zeitpunkt 24 Wochen (SGRQ-Responder), Subgruppenanalyse (Ethnie), Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium, Effektschätzer: relatives Risiko, eigene Berechnung (Fragestellung 2)	24
Abbildung 9: Meta-Analyse, Gesundheitszustand zum Zeitpunkt 52 Wochen (EQ-5D VAS), Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium, Effektschätzer: Mittelwertsdifferenz, eigene Berechnung (Fragestellung 1).....	24
Abbildung 10: Meta-Analyse, Gesundheitszustand zum Zeitpunkt 52 Wochen (EQ-5D VAS), Subgruppenanalyse (Geschlecht), Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium, eigene Berechnung (Fragestellung 1)	25
Abbildung 11: Meta-Analyse, gesundheitsbezogene Lebensqualität zum Zeitpunkt 52 Wochen (SGRQ-Responder, AUC-Analyse), Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium, Effektschätzer: relatives Risiko, eigene Berechnung (Fragestellung 1).....	25

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AUC	area under the curve (Fläche unter der Kurve)
COPD	chronic obstructive pulmonary disease (chronisch-obstruktive Lungenerkrankung)
EQ-5D	European Quality of Life 5-Dimensions
FEV ₁	Forced Expiratory Volume in one second (forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde; expiratorische Einsekundenkapazität)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ICS	inhaled corticosteroid (inhalative Kortikosteroide)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LABA	long-acting beta-2-agonist (langwirksame Beta-2-Sympathomimetika)
LAMA	long-acting muscarinic antagonist (langwirksame Anticholinergika)
PGR	Patient Global Rating
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SGRQ	St. George's Respiratory Questionnaire
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TDI	Transition-Dyspnea-Index
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 22.12.2015 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A15-31 (Tiotropium/Olodaterol – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

In die Dossierbewertung A15-31 wurden die beiden Studien TONADO 1 und TONADO 2 zum Vergleich von Tiotropium/Olodaterol gegenüber Tiotropium eingeschlossen. Aus beiden Studien waren jeweils Teilpopulationen für die beiden Fragestellungen relevant. Fragestellung 1 umfasst Patienten mit COPD-Schweregrad II und Patienten mit COPD-Schweregraden \geq III mit < 2 Exazerbationen pro Jahr. Fragestellung 2 umfasst Patienten mit COPD-Schweregraden \geq III mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr. Die Behandlung wurde in beiden Studien über einen Zeitraum von 52 Wochen durchgeführt, entsprechend basierte die Bewertung des IQWiG auf den Daten zum Ende der Studienbehandlung nach 52 Wochen. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte in seinem Dossier außerdem für einzelne Endpunkte Daten zum Zeitpunkt nach 24 Wochen Behandlung vorgelegt. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der im Dossier des pU vorhandenen Daten der Studien TONADO 1 und TONADO 2 zum Zeitpunkt 24 Wochen beauftragt.

Darüber hinaus hat der pU im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens dem G-BA mit seiner schriftlichen Stellungnahme ergänzende Angaben zum Nachweis des Zusatznutzens übermittelt [2], die über die Angaben im Dossier [3] hinausgehen. Dabei handelt es sich insbesondere um Daten zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), der Lebensqualität (SGRQ-Responder) sowie den Daten zu Studienabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen (UE). Der Auftrag des G-BA umfasst ebenfalls die Bewertung dieser nachgereichten Daten

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 Auswertungen zum Zeitpunkt 24 Wochen

Für die Bewertung lagen mit den randomisierten, kontrollierten Studien TONADO 1 und TONADO 2 Daten für einen Behandlungszeitraum von 52 Wochen für alle patientenrelevanten Endpunkte vor. Der pU hat zudem für einzelne Endpunkte auch Daten zum Zeitpunkt 24 Wochen vorgelegt. Für eine gepoolte Analyse der beiden Studien, die zusätzlich zu der Auswertung der Einzelstudien geplant vorgenommen wurde, war die Auswertung des SGRQ-Gesamtscores zu Woche 24 gemäß Studienbericht der primäre Endpunkt. Die Responder-Analysen zum Zeitpunkt 24 Wochen waren in dieser Analyse als sekundärer Endpunkt geplant, wie auch die gepoolten Auswertungen zum TDI Focal Score. Für beide Endpunkte waren in der gepoolten Analyse ebenfalls Auswertungen des Gesamtscores zum Zeitpunkt 52 Wochen geplant.

Bei der COPD handelt es sich um eine chronische, progrediente Erkrankung. Symptomlindernde Arzneimittel, wie die Fixkombination Tiotropium/Olodaterol, sind zur Dauerbehandlung indiziert [4].

Für die vorliegende Bewertung wurde übereinstimmend mit der Einschätzung des pU eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen festgelegt. Wie in der Dossierbewertung beschrieben [1], entspricht dies auch der Einschätzung der Zulassungsbehörden EMA und FDA. Ob es sich um einen dauerhaften Effekt handle, sei darüber hinaus nur in Studien mit einer Dauer von mindestens einem Jahr zu zeigen [5,6].

Daher wurden in der Dossierbewertung des IQWiG bevorzugt die Auswertungen für den längeren Zeitraum von 52 Wochen herangezogen. Daten zu einem früheren Zeitpunkt (24 Wochen) können in dieser Situation allenfalls dann relevante Informationen beisteuern, wenn sie eine höhere Ergebnissicherheit haben. Dies war jedoch in der vorliegenden Situation nicht der Fall, sodass die Auswertungen zum Zeitpunkt 24 Wochen, wie in der Dossierbewertung dargestellt, für die vorliegende Bewertung nicht relevant sind. Die verfügbaren Ergebnisse zum Zeitpunkt 24 Wochen werden in Anhang A dargestellt.

3 Bewertung der mit der Stellungnahme nachgereichten Daten

3.1 Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der pU hatte in seinem Dossier keine Auswertungen zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) vorgelegt, obwohl die Daten gemäß Studienprotokoll erhoben wurden.

3.1.1 Verzerrungspotenzial

Der pU hat mit seiner Stellungnahme keine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) vorgenommen. Basierend auf den vorliegenden Informationen wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

3.1.2 Ergebnisse (Fragestellung 1)

Tabelle 1 stellt die Ergebnisse zum Vergleich Tiotropium/Olodaterol gegenüber Tiotropium für Patienten der Fragestellung 1 (Patienten mit COPD-Schweregrad II und Patienten mit COPD-Schweregraden \geq III mit $<$ 2 Exazerbationen pro Jahr) für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) dar.

Tabelle 1: Ergebnisse (Gesundheitszustand EQ-5D VAS) zum Zeitpunkt 52 Wochen – RCT, direkter Vergleich: Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium (Fragestellung 1)

Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt Studie	Tiotropium/Olodaterol		Tiotropium		Tiotropium/ Olodaterol vs. Tiotropium
	N ^a	Wert zu Studienende MW ^b (SE)	N ^a	Wert zu Studienende MW ^b (SE)	MD [95 %-KI] ^b ; p-Wert
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)^c					
TONADO 1	222	72,21(0,91)	259	71,32 (0,85)	0,89 [-1,55; 3,33]; k. A.
TONADO 2	237	71,04 (0,88)	237	68,24 (0,87)	2,80 [0,38; 5,23]; k. A.
Gesamt					1,85 [-0,02; 3,72]; 0,052 ^d

a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.

b: MMRM-Modell Auswertung der FAS-Population

c: Der EQ-5D VAS erhebt die Selbsteinschätzung des aktuellen Gesundheitszustandes. Die Patienten schätzen ihren Gesundheitszustand auf der VAS zwischen 0 (denkbar schlechtester Gesundheitszustand und 100 (denkbar bester Gesundheitszustand) ein. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten also einen besseren Gesundheitszustand; positive Effekte im Gruppenvergleich (Tiotropium/Olodaterol – Tiotropium) bedeuten einen Vorteil von Tiotropium/Olodaterol.

d: eigene Berechnung; Meta-Analyse mit zufälligen Effekten nach DerSimonian und Laird

EQ-5D: European Quality of Life 5-Dimensions; FAS: Full Analysis Set; k. A.: keine Angabe;

KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: Mixed Models for Repeated Measurements;

MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PGR: Patient's Global Rating; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SE: Standardfehler, VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigt sich in der Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tiotropium/Olodaterol im Vergleich zu Tiotropium, ein Zusatznutzen ist damit für den Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) nicht belegt.

3.1.3 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren (Fragestellung 1)

Wie in der Dossierbewertung dargestellt, werden nur die Ergebnisse zu Subgruppen und Endpunkten präsentiert, bei denen der p-Wert des Interaktionstest den Schwellenwert 0,05 unterschreitet. Diese werden als Hinweise auf unterschiedliche Subgruppeneffekte gewertet. Bei der Interpretation der Ergebnisse dieser Subgruppenanalysen wird daher neben den Ergebnissen in den einzelnen Subgruppen auch das Ergebnis der Gesamtpopulation berücksichtigt und die Ergebnissicherheit bei Aussagen basierend auf Subgruppenanalysen herabgestuft [1].

Tabelle 2 stellt die relevanten Ergebnisse zu Subgruppen für Fragestellung 1 (Patienten mit COPD-Schweregrad II und Patienten mit COPD-Schweregraden III und IV mit weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr) dar.

Tabelle 2: Subgruppe Geschlecht (Gesundheitszustand EQ-5D VAS) zum Zeitpunkt 52 Wochen – RCT, direkter Vergleich: Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium (Fragestellung 1)

Endpunkt Merkmal Studie Subgruppe	Tiotropium/Olodaterol		Tiotropium		Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium
	N ^a	Wert zu Studienende MW ^b (SE)	N ^a	Wert zu Studienende MW ^b (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)^c					
Geschlecht					
TONADO 1					
Männer	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Frauen	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
TONADO 2					
Männer	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Frauen	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Gesamt				Interaktion:	p-Wert = 0,044 ^d
Männer	328	70,92 (0,73)	355	70,37 (0,70)	0,56 [-1,43; 2,54]; k. A. Hedges' g: 0,04 [-0,11; 0,19] ^e
Frauen	131	73,38 (1,24)	141	68,76 (1,23)	4,62 [1,20; 8,05]; k. A. Hedges' g: 0,32 [0,08; 0,56] ^e
<p>a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: MMRM-Modell, Auswertung der FAS-Population</p> <p>c: Der EQ-5D VAS erhebt die Selbsteinschätzung des aktuellen Gesundheitszustandes. Die Patienten schätzen ihren Gesundheitszustand auf der VAS zwischen 0 (denkbar schlechtesten Gesundheitszustand) und 100 (denkbar besten Gesundheitszustand) ein. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten also einen besseren Gesundheitszustand; positive Effekte im Gruppenvergleich (Tiotropium/Olodaterol – Tiotropium) bedeuten einen Vorteil von Tiotropium/Olodaterol.</p> <p>d: eigene Berechnung; Meta-Analyse mit zufälligen Effekten nach DerSimonian und Laird</p> <p>e: eigene Berechnung basierend auf den Änderungen zu Studienende (Mittelwerten und Standardfehlern) des MMRM</p> <p>EQ-5D: European Quality of Life 5-Dimensions; FAS: Full Analysis Set; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: Mixed Models for Repeated Measurements; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SE: Standardfehler; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>					

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) findet sich ein Hinweis auf Effektmodifikation bezüglich des Merkmals Geschlecht. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Tiotropium/Olodaterol im Vergleich zu Tiotropium für Frauen. Für Männer lässt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen identifizieren.

Um zusätzlich die Relevanz der Ergebnisse bei Frauen zu prüfen, wurde die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' g betrachtet. Hierbei schließt das 95 %-Konfidenzintervall (KI) der SMD die Irrelevanzschwelle von 0,2 ein. Damit lässt sich nicht

ableiten, dass der Effekt relevant ist und es ergibt sich für Frauen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tiotropium/Olodaterol im Vergleich zu Tiotropium. Ein Zusatznutzen ist damit für Frauen nicht belegt.

3.1.4 Ergebnisse (Fragestellung 2)

Der pU hat für Fragestellung 2 mit seiner schriftlichen Stellungnahme generell keine zusätzlichen Daten eingereicht und beschreibt Fragestellung im Gegensatz zum Dossier als nicht relevant, da sich die zugehörige Teilpopulation nicht hinreichend scharf abgrenzen ließe.

3.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ-Responder)

Der pU hat mit seiner schriftlichen Stellungnahme 2 weitere Analysen zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ) für Fragestellung 1 vorgelegt. Hierbei handelt es sich zum einen um eine Auswertung der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung des SGRQ-Gesamtwertes. Bei der anderen Auswertung handelt es sich um eine Responder-Analyse, die den gesamten Studienzeitraum mithilfe einer area under the curve (AUC, Fläche unter der Kurve) untersucht, im Folgenden als AUC-Analyse bezeichnet. Dabei verfolgt die AUC-Analyse grundsätzlich einen inhaltlich sinnvollen Ansatz.

Die verschiedenen Auswertungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (präspezifizierte und post hoc vorgelegte Auswertungen zum SGRQ) sind in Anhang A dargestellt. Dabei handelt es sich um die präspezifizierten Auswertungen, die der pU mit dem Dossier vorgelegt hat (SQRG-Gesamtscore und SGRQ-Responder) sowie die nachgereichten Analysen (SGRQ-Responder mittels AUC-Auswertung sowie Auswertung der Zeit bis zum Ereignis).

Die Gesamtschau aller Auswertungen zeigt inkonsistente Ergebnisse. Insgesamt wird daher das Ergebnis der ursprünglichen Bewertung durch die nachgereichten Auswertungen nicht in Frage gestellt.

3.3 Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen (UE)

Auf Basis der Angaben im Dossier wurde der Endpunkt Abbruch wegen UE der Studien TONADO 1 und TONADO 2 in der Dossierbewertung A15-31 für die Teilpopulation der Fragestellung 1 (Patienten mit COPD-Schweregrad II und Patienten mit COPD-Schweregraden \geq III mit $<$ 2 Exazerbationen pro Jahr) der Endpunktkategorie nicht schwere / nicht schwerwiegende Nebenwirkungen zugeordnet. Ausschlaggebend dafür war, dass es sich bei weniger als der Hälfte der Abbrüche wegen UE um Abbrüche wegen schwerwiegender UE handelte (42,7 % im Tiotropium/Olodaterol-Arm und 39,4 % im Tiotropium-Arm). Diese Angaben basierten jedoch hilfsweise auf den Abbrüchen der gesamten Studienpopulation, da Angaben zur Anzahl der Abbrüche wegen SUE für die relevanten Teilpopulationen im Dossier nicht vorlagen. Der pU hat diese Daten mit seiner schriftlichen Stellungnahme nachgereicht.

In der folgenden Tabelle 3 ist der Anteil der Patienten dargestellt, die die Studien TONADO 1 oder TONADO 2 wegen schwerwiegender UE abgebrochen haben.

Tabelle 3: Ergebnisse zum Endpunkt Abbruch wegen UE – RCT, direkter Vergleich: Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium (Fragestellung 1)

Endpunkt	Tiotropium/Olodaterol		Tiotropium	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Studien TONADO 1 und TONADO 2				
Abbruch wegen UE	472	24 (5,1)	516	45 (8,7)
Abbruch wegen SUE	472	14 (3,0)	516	24 (4,7)
N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus				

Die Angaben in Tabelle 3 zeigen, dass Patienten, die wegen eines UE die Studie abgebrochen haben, diese zum größeren Teil wegen schwerwiegender UE abgebrochen haben (58,3 % im Tiotropium/Olodaterol-Arm und 53,3 % im Tiotropium-Arm). Der Einschätzung des pU, dass der Endpunkt Abbruch wegen UE in den Studien TONADO 1 und TONADO 2 für Fragestellung 1 der Endpunktkategorie schwerwiegende/ schwere Nebenwirkungen zuzuordnen ist, wird daher gefolgt.

Für Fragestellung 2 (Patienten mit COPD-Schweregraden \geq III mit \geq 2 Exazerbationen pro Jahr) hat der pU keine ergänzenden Analysen zu den Abbrüchen wegen UE zur Verfügung gestellt. Da sich für diese Teilpopulation jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gezeigt hat, ist eine Bestimmung der Endpunktkategorie für Fragestellung 2 auch nicht erforderlich.

4 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens unter Berücksichtigung der nachgereichten Daten (Fragestellung 1)

Die in der Dossierbewertung dargestellte Datenlage in Verbindung mit den vom pU in der schriftlichen Stellungnahme vorlegten Daten ergibt für Tiotropium/ Olodaterol im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Tiotropium) folgende Bewertungen.

- Dossierbewertung des IQWiG [1]:
 - einen Hinweis auf einen Zusatznutzen hinsichtlich COPD-Symptome (TDI-Responder) für Frauen
 - einen Hinweis auf einen Zusatznutzen hinsichtlich gesundheitsbezogener Lebensqualität (SGRQ-Responder) für Frauen
- Zusätzlich auf Basis der nachgereichten Daten:
 - einen Beleg für einen Zusatznutzen hinsichtlich Abbrüche wegen UE für die gesamte Teilpopulation

Tabelle 4: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium (Fragestellung 1, erwachsene Patienten mit COPD-Schweregrad II und erwachsene Patienten mit COPD-Schweregraden III und IV mit < 2 Exazerbationen pro Jahr)

Endpunktkategorie Endpunkt Merkmal	Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium Ereignisanteil ^a bzw. MW Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
Mortalität		
Gesamt mortalität	TIO/OLO: 1,2 % bis 1,7 % TIO: 1,1 % bis 1,6 % RR: 1,09 [0,38; 3,13] p = 0,868	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
COPD-Symptome (TDI-Responder)	TIO/OLO: 54,7 % bis 55,4 % TIO: 47,0 % bis 52,8 % RR: 1,10 [0,98; 1,25] p = 0,116	
Männer	TIO/OLO: 52,3 % TIO: 53,3 % RR: 0,98 [0,85; 1,13] p = 0,808	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Frauen	TIO/OLO: 61,7 % TIO: 41,2 % RR: 1,50 [1,17; 1,91] RR: 0,67 [0,52; 0,85] ^d p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie nicht schwerwiegende/nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen $0,80 \leq KI_0 < 0,90$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Exazerbationen	TIO/OLO: 18,9 % bis 19,7 % TIO: 20,6 % bis 22,7 % RR: 0,89 [0,69; 1,14] p = 0,354	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
schwere Exazerbationen	heterogene Ergebnisse ohne gleichgerichtete Effekte ^e	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand PGR ^f	heterogene Ergebnisse ohne gleichgerichtete Effekte ^e	
Männer	TIO/OLO: 3,01 TIO: 3,05 MD: -0,04 [-0,19; 0,11] p = 0,601	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Frauen	TIO/OLO: 2,76 TIO: 3,32 MD: -0,56 [-0,84; -0,28] SMD: -0,48 [-0,72; -0,24] p < 0,001	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^g

(Fortsetzung)

Tabelle 4: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium (Fragestellung 1, erwachsene Patienten mit COPD-Schweregrad II und erwachsene Patienten mit COPD-Schweregraden III und IV mit < 2 Exazerbationen pro Jahr) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Merkmal	Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium Ereignisanteil^a bzw. MW Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^b	Ableitung des Ausmaßes^c
Gesundheitszustand EQ-5D VAS	TIO/OLO: 71,04 bis 72,21 TIO: 68,24 bis 71,32 MD: 1,85 [-0,02; 3,72] p = 0,052	
Männer	TIO/OLO: 70,92 TIO: 70,37 MD: 0,56 [-1,43; 2,54] p = k.A	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Frauen	TIO/OLO: 73,38 TIO: 68,76 MD: 4,62 [1,20; 8,05] SMD: 0,32 [0,08; 0,56] p = k.A	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^g
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
SGRQ-Responder	TIO/OLO: 52,6 % bis 53,8 % TIO: 49,8 % bis 49,8 % RR: 1,07 [0,95; 1,21] p = 0,282	
Männer	TIO/OLO: 50,3 % TIO: 52,0 % RR: 0,97 [0,83; 1,12] p = 0,665	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Frauen	TIO/OLO: 60,3 % TIO: 43,8 % RR: 1,38 [1,08; 1,75] RR: 0,72 [0,57; 0,93] ^d p = 0,009 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: gesundheits- bezogene Lebensqualität 0,90 ≤ KI _o < 1,00 Zusatznutzen, Ausmaß: gering

(Fortsetzung)

Tabelle 4: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium (Fragestellung 1, erwachsene Patienten mit COPD-Schweregrad II und erwachsene Patienten mit COPD-Schweregraden III und IV mit < 2 Exazerbationen pro Jahr) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Merkmal	Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium Ereignisanteil ^a bzw. MW Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
Nebenwirkungen		
SUE	heterogene Ergebnisse ohne gleichgerichtete Effekte ^e	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UE	TIO/OLO: 3,5 % bis 6,6 % TIO: 6,8 % bis 10,7 % RR: 0,58 [0,36; 0,93] p = 0,024 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
<p>a: minimale und maximale Ereignisanteile pro Behandlungsarm in den eingeschlossenen Studien b: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen. c: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) d: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens e: Aufgrund heterogener Datenlage keine Angabe eines gemeinsamen Effektschätzers f: PGR bildet Gesundheitsstatus auf Skala von 1 (sehr viel besser) über 4 (keine Änderung) bis 7 (sehr viel schlechter) ab g: ein geringfügiger Effekt kann nicht ausgeschlossen werden, ein Zusatznutzen wird nicht abgeleitet COPD chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; EQ-5D: European Quality of Life 5-Dimensions; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; OLO: Olodaterol; PGR: Patient's Global Rating; RR: relatives Risiko; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz ; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TDI: Transition-Dyspnea-Index; TIO: Tiotropium; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>		

4.1 Gesamtaussage zum Zusatznutzen (Fragestellung 1)

Tabelle 5 fasst die Resultate zusammen, die aus der Dossierbewertung in Verbindung mit den vom pU in der schriftlichen Stellungnahme vorgelegten Daten in die Gesamtaussage zum Zusatznutzen einfließen.

Tabelle 5: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Tiotropium/Olodaterol im Vergleich zu Tiotropium (Fragestellung 1)

Positive Effekte	Negative Effekte
nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ TDI-Responder <ul style="list-style-type: none"> ▫ Geschlecht Frauen: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering Männer: geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt Gesundheitsbezogene Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> ▪ SGRQ-Responder <ul style="list-style-type: none"> ▫ Geschlecht Frauen: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering Männer: geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Abbruch wegen UE: Beleg für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering 	–
AUC: area under the curve (Fläche unter der Kurve); TDI: Transition-Dyspnea-Index; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; UE: unerwünschte Ereignisse	

In der Gesamtschau verbleiben ausschließlich positive Effekte. Neben den bereits in der Dossierbewertung dargestellten positiven Effekten für Frauen für nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen (TDI-Responder) sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ-Responder), lässt sich auf Basis der nachgereichten Daten außerdem ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen für schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen (Abbruch wegen UE) ableiten. Insgesamt ergibt sich damit für die gesamte Teilpopulation der Fragestellung 1 ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen von Tiotropium/Olodaterol im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Tiotropium).

Zusammenfassung

Tabelle 6: Tiotropium/Olodaterol: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzen (Fragestellung 1)

Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	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)	Beleg für einen geringen Zusatznutzen
<p>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.</p> <p>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.</p> <p>c: Zur besseren Verständlichkeit wird im Bericht die Bezeichnung „Patienten mit COPD-Schweregraden \geq III mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr“ verwendet.</p> <p>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</p>			

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

4.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen (Fragestellung 2)

Zu Fragestellung 2 hat der pU mit seiner schriftlichen Stellungnahme keine zusätzlichen Daten vorgelegt. Daher ergibt sich für Fragestellung hinsichtlich des Zusatznutzens keine Änderung gegenüber der Dossierbewertung [1].

5 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tiotropium/Olodaterol: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-31 [online]. 12.11.2015 [Zugriff: 04.01.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 337). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-31_Tiotropium-Olodaterol_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
2. Boehringer Ingelheim. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 337: Tiotropium/Olodaterol; Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-31. [Demnächst verfügbar unter <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/183/#tab/beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. Boehringer Ingelheim Pharma. Tiotropium/Olodaterol (Spiolto Respimat): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 A; chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD); medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen [online]. 13.08.2015 [Zugriff: 04.01.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-913/2015-08-13_Modul4A_TiotropiumOlodaterol.pdf.
4. Boehringer Ingelheim. Spiolto Respimat 2,5 Mikrogramm/2,5 Mikrogramm pro Hub Lösung zur Inhalation: Fachinformation [online]. 07.2015 [Zugriff: 25.08.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [online]. 21.06.2012 [Zugriff: 30.09.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/08/WC500130880.pdf.
6. Food and Drug Administration. Guidance for industry: chronic obstructive pulmonary disease; developing drugs for treatment; draft guidance [online]. 11.2007 [Zugriff: 30.09.2015]. URL: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm071575.pdf>.
7. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.

Anhang A – Ergebnisse zum Zeitpunkt 24 Wochen**Anhang A.1– Fragestellung 1**

Tabelle 7: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) zum Zeitpunkt 24 Wochen – RCT, direkter Vergleich: Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium (Fragestellung 1)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Tiotropium/ Olodaterol		Tiotropium		Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Mortalität					
Gesamtmortalität			keine Daten verfügbar		
Morbidität					
COPD-Symptome (TDI-Responder) ^a					
TONADO 1	223	124 (55,6)	248	126 (50,8)	1,09 [0,92; 1,30] ^b ; k. A.
TONADO 2	233	130 (55,8)	236	119 (50,4)	1,11 [0,93; 1,31] ^b ; k. A.
Gesamt					1,10 [0,98; 1,24]; 0,119 ^c
Exazerbationen ^d			keine Daten verfügbar		
schwere Exazerbationen			keine Daten verfügbar		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
SGRQ-Responder ^e					
TONADO 1	221	140 (63,3)	247	114 (46,2)	1,37 [1,16; 1,62] ^c ; < 0,001 ^f
TONADO 2	228	135 (59,2)	233	123 (52,8)	1,12 [0,95; 1,32] ^c ; 0,212 ^f
Gesamt			Heterogenität: Q = 2,87; df = 1; p = 0,090; I ² = 65,2 % ^c		
Nebenwirkungen					
UE			keine Daten verfügbar		
SUE			keine Daten verfügbar		
Abbruch wegen UE			keine Daten verfügbar		
a: Patienten mit TDI-Gesamtscore von ≥ 1 Punkt					
b: Berechnung aus GLM					
c: eigene Berechnung; Meta-Analyse mit zufälligen Effekten nach DerSimonian und Laird					
d: umfasst moderate und schwere Exazerbationen					
e: Patienten mit einer Reduktion des SGRQ-Gesamtscore um ≥ 4 Punkte					
f: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Andrés [7])					
COPD chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; GLM: generalisiertes lineares Modell; k. A.: keine Angabe;					
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis;					
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire;					
SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TDI: Transition-Dyspnea-Index; UE: unerwünschtes Ereignis;					
vs.: versus					

Tabelle 8: Ergebnisse (stetige Endpunkte) zum Zeitpunkt 24 Wochen – RCT, direkter Vergleich: Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium (Fragestellung 1)

Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt Studie	Tiotropium/Olodaterol		Tiotropium		Tiotropium/ Olodaterol vs. Tiotropium MD [95 %-KI] ^b ; p-Wert
	N ^a	Wert zu Studienende MW ^b (SE)	N ^a	Wert zu Studienende MW ^b (SE)	
Morbidität					
Gesundheitszustand (PGR) ^c					
TONADO 1	226	2,99 (0,07)	257	3,21 (0,06)	-0,22 [-0,40; -0,04]; k. A.
TONADO 2	237	3,05 (0,07)	242	3,13 (0,07)	-0,08 [-0,26; 0,11]; k. A.
Gesamt					-0,15 [-0,28; -0,01]; 0,032 ^d
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^{e, f}					
TONADO 1	222	71,33 (0,89)	259	69,98 (0,84)	1,35 [-1,04; 3,75]; k. A.
TONADO 2	237	70,92 (0,86)	237	69,70 (0,85)	1,22 [-1,15; 3,59]; k. A.
Gesamt					1,28 [-0,40; 2,97]; 0,135 ^d
<p>a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: MMRM-Modell Auswertung der FAS-Population</p> <p>c: PGR bildet den Gesundheitsstatus auf einer Skala von 1 (sehr viel besser) über 4 (keine Änderung) bis 7 (sehr viel schlechter) ab</p> <p>d: eigene Berechnung; Meta-Analyse mit zufälligen Effekten nach DerSimonian und Laird</p> <p>e: Der EQ-5D VAS erhebt die Selbsteinschätzung des aktuellen Gesundheitszustandes. Die Patienten schätzen ihren Gesundheitszustand auf der VAS zwischen 0 (denkbar schlechtesten Gesundheitszustand) und 100 (denkbar besten Gesundheitszustand) ein. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten also einen besseren Gesundheitszustand; positive Effekte im Gruppenvergleich (Tiotropium/Olodaterol – Tiotropium) bedeuten einen Vorteil von Tiotropium/Olodaterol.</p> <p>f: Die Auswertungen zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) hat der pU mit der schriftlichen Stellungnahme nachgereicht.</p> <p>EQ-5D: European Quality of Life 5-Dimensions; FAS: Full Analysis Set; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: Mixed Models for Repeated Measurements; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PGR: Patient's Global Rating; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SE: Standardfehler, VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>					

Anhang A.2– Fragestellung 2

Tabelle 9: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) zum Zeitpunkt 24 Wochen – RCT, direkter Vergleich: Tiotropium/Olodaterol + ICS vs. Tiotropium + ICS (Fragestellung 2)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Tiotropium/ Olodaterol + ICS		Tiotropium + ICS		Tiotropium/Olodaterol + ICS vs. Tiotropium + ICS
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Mortalität					
Gesamtmortalität		keine Daten verfügbar			
Morbidität					
COPD-Symptome (TDI-Responder) ^a					
TONADO 1	44	26 (59,1)	26	14 (53,8)	1,10 [0,71; 1,69] ^b ; k. A.
TONADO 2	28	15 (53,6)	38	20 (52,6)	1,02 [0,64; 1,61] ^b ; k. A.
Gesamt					1,06 [0,77; 1,45]; 0,720 ^c
Exazerbationen ^d		keine Daten verfügbar			
schwere Exazerbationen		keine Daten verfügbar			
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
SGRQ-Responder ^e					
TONADO 1	43	24 (55,8)	24	9 (37,5)	1,49 [0,83; 2,66] ^b ; k. A.
TONADO 2	30	15 (50,0)	36	15 (41,7)	1,20 [0,71; 2,03] ^b ; k. A.
Gesamt					1,32 [0,90; 1,95]; 0,160 ^c
Nebenwirkungen					
UE		keine Daten verfügbar			
SUE		keine Daten verfügbar			
Abbruch wegen UE		keine Daten verfügbar			
<p>a: Patienten mit TDI-Gesamtscore von ≥ 1 Punkt b: Berechnung aus GLM c: eigene Berechnung; Meta-Analyse mit zufälligen Effekten nach DerSimonian und Laird d: umfasst moderate und schwere Exazerbationen e: Patienten mit einer Reduktion des SGRQ-Gesamtscore um ≥ 4 Punkte</p> <p>COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; GLM: generalisiertes lineares Modell; ICS: inhalative Kortikosteroide; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TDI: Transition Dyspnea Index; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>					

Tabelle 10: Ergebnisse (stetige Endpunkte) zum Zeitpunkt 24 Wochen – RCT, direkter Vergleich: Tiotropium/Olodaterol + ICS vs. Tiotropium + ICS (Fragestellung 2)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Tiotropium/Olodaterol + ICS		Tiotropium + ICS		Tiotropium/ Olodaterol + ICS vs. Tiotropium + ICS
	N ^a	Wert zu Studienende MW ^b (SE)	N ^a	Wert zu Studienende MW ^b (SE)	MD [95 %-KI] ^b ; p-Wert
Morbidität					
Gesundheitszustand (PGR) ^c					
TONADO 1	45	3,24 (0,17)	26	3,30 (0,23)	-0,06 [-0,62; 0,49]; k. A. Hedges' g: -0,06 [-0,54; 0,43] ^d
TONADO 2	30	2,77 (0,22)	40	3,57 (0,19)	-0,80 [-1,38; -0,23]; k. A. Hedges' g: -0,66 [-1,14; -0,17] ^d
Gesamt	Heterogenität: Q = 3,28; df = 1; p = 0,070; I ² = 69,5 % ^e				
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)		keine Daten verfügbar			
<p>a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: MMRM-Modell Auswertung der FAS-Population</p> <p>c: PGR bildet den Gesundheitsstatus auf einer Skala von 1 (sehr viel besser) über 4 (keine Änderung) bis 7 (sehr viel schlechter) ab</p> <p>d: eigene Berechnung basierend auf den Änderungen zu Studienende (Mittelwerten und Standardfehlern) des MMRM</p> <p>e: eigene Berechnung; Meta-Analyse mit zufälligen Effekten nach DerSimonian und Laird</p> <p>EQ-5D: European Quality of Life 5-Dimensions; FAS: Full Analysis Set; ICS: inhalative Kortikosteroide; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: Mixed Models for Repeated Measurements; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PGR: Patient's Global Rating; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SE: Standardfehler; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>					

Anhang A.3 – Subgruppen und Effektmodifikatoren

Tabelle 11: Subgruppe Ethnie (gesundheitsbezogene Lebensqualität, SGRQ-Responder) zum Zeitpunkt 24 Wochen – RCT, direkter Vergleich: Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium (Fragestellung 2)

Endpunkt Merkmal Studie Subgruppe	Tiotropium/ Olodaterol		Tiotropium		Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert
SGRQ-Responder^a						
Ethnie						
TONADO 1						
Männer	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Frauen	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
TONADO 2						
Männer	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Frauen	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Gesamt						
Kaukasisch	57	31 (54,4)	51	17 (33,3)	1,63 [1,03; 2,58]	0,030 ^c
Nicht kaukasisch	15	8 (53,3)	8	6 (75,0)	0,71 [0,38; 1,32]	0,398 ^c
					Interaktion:	0,034 ^b
a: Patienten mit einer Reduktion des SGRQ-Gesamtscore um ≥ 4 Punkte						
b: eigene Berechnung; Meta-Analyse mit zufälligen Effekten nach DerSimonian und Laird						
c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [7])						
GLM: generalisiertes lineares Modell; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; vs.: versus						

Anhang B– Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SGRQ) – präspezifizierte und nachgereichte Auswertungen

Tabelle 12: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SGRQ-Auswertungen) – RCT, direkter Vergleich: Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium (Fragestellung 1)

Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt Studie	Tiotropium/Olodaterol		Tiotropium		Tiotropium/ Olodaterol vs. Tiotropium MD [95 %-KI] ^b ; p-Wert
	N ^a	Wert zu Studienende MW ^b (SE)	N ^a	Wert zu Studienende MW ^b (SE)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
A-priori Auswertungen des pU im Dossier					
SGRQ Gesamtscore					
Woche 24					
TONADO 1	221	32,41 (0,78)	246	35,41 (0,74)	-3,00 [-5,11; -0,89]; k. A. Hedges' g -0,26 [-0,44; -0,08] ^c
TONADO 2	228	34,73 (0,81)	233	35,56 (0,79)	-0,83 [-3,05; 1,39]; k. A. Hedges' g -0,07 [-0,25; 0,11] ^c
Gesamt					Heterogenität: Q = 1,92; df = 1; p = 0,165; I ² = 48,0 % ^d
Woche 52					
TONADO 1	221	33,09 (0,88)	247	34,03 (0,83)	-0,94 [-3,31; 1,43]; k. A.
TONADO 2	228	34,58 (0,84)	233	36,14 (0,83)	-1,56 [-3,88; 0,77]; k. A.
Gesamt					-1,25 [-2,91; 0,41]; 0,139 ^d
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
SGRQ-Responder ^e					
Woche 24					
TONADO 1	221	140 (63,3)	247	114 (46,2)	1,37 [1,16; 1,62] ^f ; < 0,001 ^g
TONADO 2	228	135 (59,2)	233	123 (52,8)	1,12 [0,95; 1,32] ^f ; 0,212 ^g
Gesamt					Heterogenität: Q = 2,87; df = 1; p = 0,090; I ² = 65,2 % ^d
Woche 52					
TONADO 1	221	119 (53,8)	247	123 (49,8)	1,08 [0,91; 1,29] ^f ; k. A.
TONADO 2	228	120 (52,6)	233	116 (49,8)	1,06 [0,89; 1,26] ^f ; k. A.
Gesamt					1,07 [0,95; 1,21]; 0,282 ^d

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SGRQ-Auswertungen) – RCT, direkter Vergleich: Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

Endpunkt Zeitpunkt Studie	Tiotropium/Olodaterol		Tiotropium		Tiotropium/ Olodaterol vs. Tiotropium RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Mit der Stellungnahme post-hoc nachgereichte Auswertungen des pU					
SGRQ-Responder (AUC-Analyse) ^e					
Woche 24	keine Daten verfügbar				
Woche 52					
TONADO 1	221	132 (59,7)	247	119 (48,2)	1,24 [1,05, 1,47] ^f ; k. A.
TONADO 2	228	138 (60,5)	233	128 (54,9)	1,10 [0,94, 1,29] ^f ; k. A.
Gesamt					1,16 [1,04, 1,31]; 0,010 ^d
	N	Zeit bis zum Ereignis in Tagen Q1 Patienten mit Ereignis n (%)	N	Zeit bis zum Ereignis in Tagen Q1 Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert
Verbesserung SGRQ Gesamtscore ^e					
Woche 24	keine Daten verfügbar				
Woche 52					
TONADO 1	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
TONADO 2	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Gesamt	449	85 351 (78,2)	480	85 354 (73,8)	1,18 [1,02, 1,37]; 0,029
<p>a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: MMRM-Modell Auswertung der FAS-Population</p> <p>c: eigene Berechnung basierend auf den Änderungen zu Studienende (Mittelwerten und Standardfehlern) des MMRM</p> <p>d: eigene Berechnung; Meta-Analyse mit zufälligen Effekten nach DerSimonian und Laird</p> <p>e: Patienten mit einer Reduktion des SGRQ-Gesamtscore um ≥ 4 Punkte</p> <p>f: Berechnung aus GLM</p> <p>g: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Andrés [7])</p> <p>AUC: area under the curve (Fläche unter der Kurve); GLM: generalisiertes lineares Modell; HR: Hazard Ratio; 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; pU: pharmazeutischer Unternehmer; Q1: unteres Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SE: Standardfehler; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; vs.: versus</p>					

Anhang C– Abbildung der Meta-Analysen

Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium

Endpunkt TDI

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

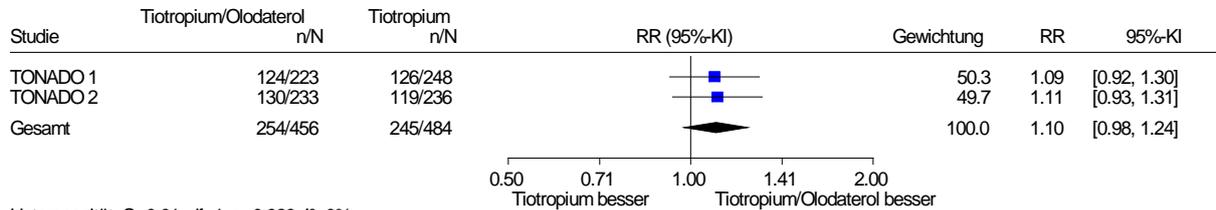


Abbildung 1: Meta-Analyse, COPD-Symptome zum Zeitpunkt 24 Wochen (TDI-Responder), Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium, Effektschätzer: relatives Risiko, eigene Berechnung (Fragestellung 1)

Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium

Endpunkt SGRQ-Responder

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

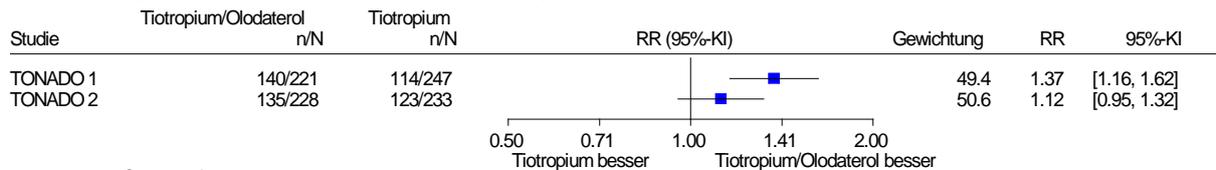


Abbildung 2: Meta-Analyse, gesundheitsbezogene Lebensqualität zum Zeitpunkt 24 Wochen (SGRQ-Responder), Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium, Effektschätzer: relatives Risiko, eigene Berechnung (Fragestellung 1)

Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium

Endpunkt PGR

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

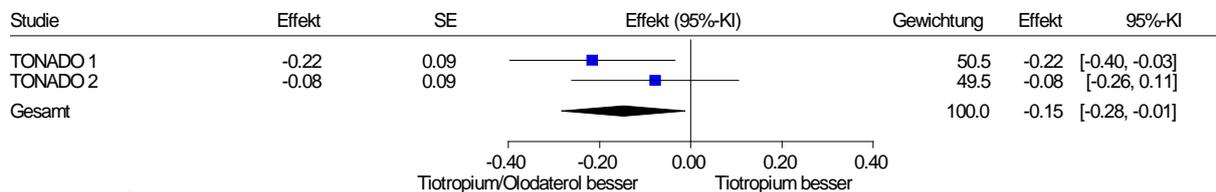
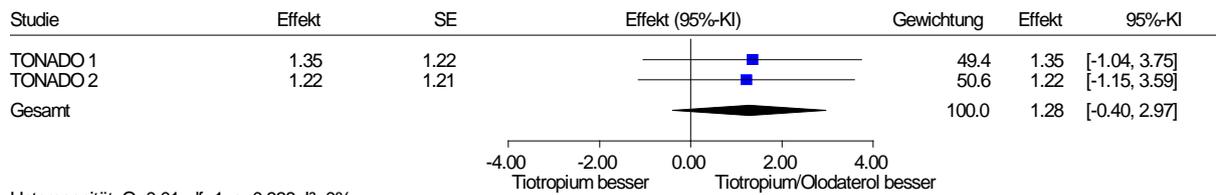


Abbildung 3: Meta-Analyse, Gesundheitszustand zum Zeitpunkt 24 Wochen (PGR), Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium, Effektschätzer: Mittelwertdifferenz, eigene Berechnung (Fragestellung 1)

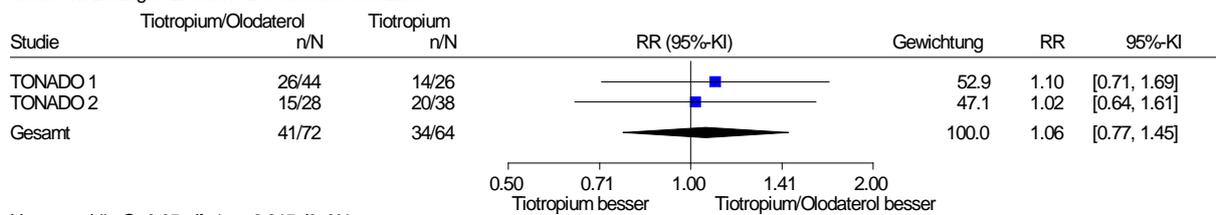
Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium
EQ 5D VAS
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=0.01$, $df=1$, $p=0.938$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=1.50, $p=0.135$, Tau=0

Abbildung 4: Meta-Analyse, Gesundheitszustand zum Zeitpunkt 24 Wochen (PGR), Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium, Effektschätzer: Mittelwertdifferenz, eigene Berechnung (Fragestellung 1)

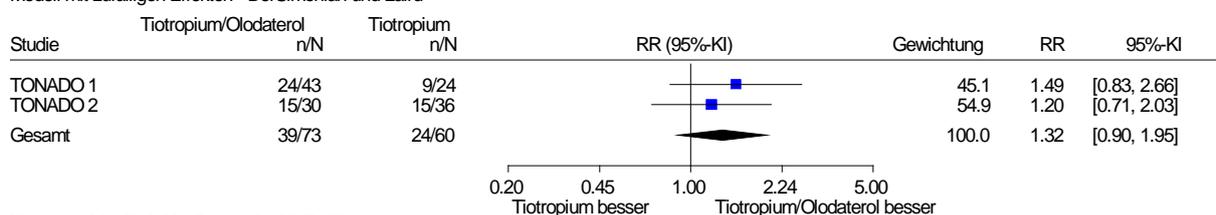
Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium
Endpunkt TDI
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=0.05$, $df=1$, $p=0.815$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=0.36, $p=0.720$, Tau=0

Abbildung 5: Meta-Analyse, COPD-Symptome zum Zeitpunkt 24 Wochen (TDI-Responder), Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium, Effektschätzer: relatives Risiko, eigene Berechnung (Fragestellung 2)

Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium
Endpunkt SGRQ-Responder
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=0.29$, $df=1$, $p=0.590$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=1.40, $p=0.160$, Tau=0

Abbildung 6: Meta-Analyse, gesundheitsbezogene Lebensqualität zum Zeitpunkt 24 Wochen (SGRQ-Responder), Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium, Effektschätzer: relatives Risiko, eigene Berechnung (Fragestellung 2)

Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium
 Endpunkt PGR
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

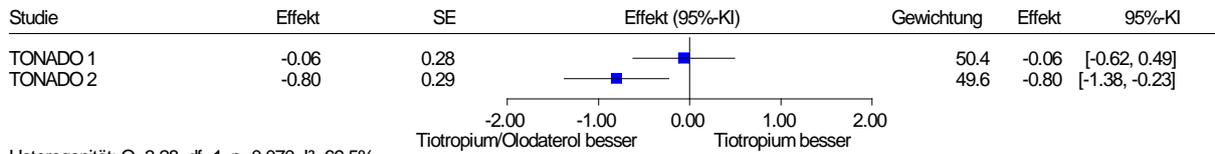


Abbildung 7: Meta-Analyse, Gesundheitszustand (PGR) zum Zeitpunkt 24 Wochen, Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium, Effektschätzer: Mittelwertsdifferenz, eigene Berechnung (Fragestellung 2)

Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium
 Endpunkt SGRQ-Responder
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

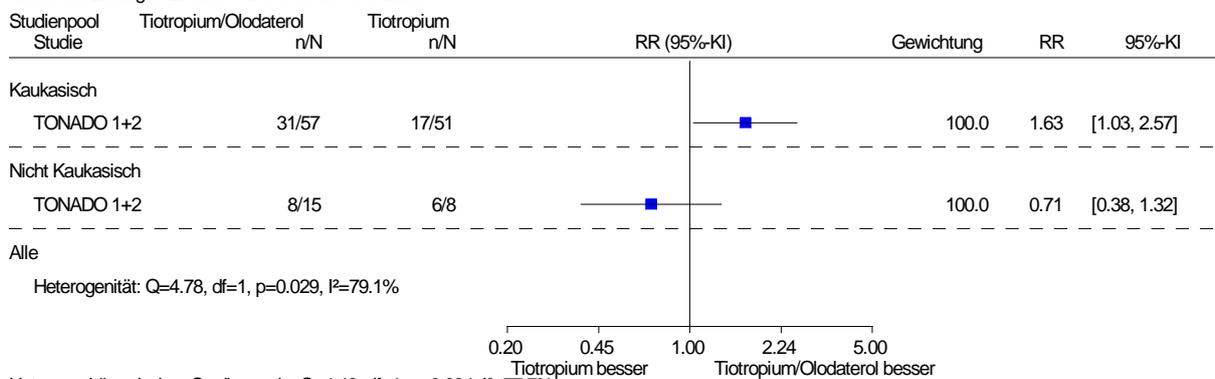


Abbildung 8: Meta-Analyse, gesundheitsbezogene Lebensqualität zum Zeitpunkt 24 Wochen (SGRQ-Responder), Subgruppenanalyse (Ethnie), Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium, Effektschätzer: relatives Risiko, eigene Berechnung (Fragestellung 2)

Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium
 Endpunkt EQ 5D VAS
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

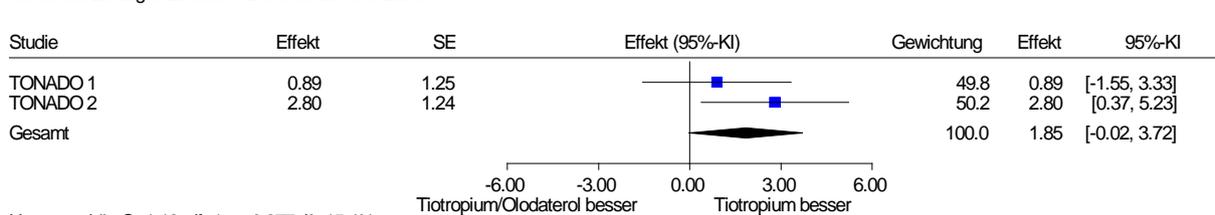


Abbildung 9: Meta-Analyse, Gesundheitszustand zum Zeitpunkt 52 Wochen (EQ-5D VAS), Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium, Effektschätzer: Mittelwertsdifferenz, eigene Berechnung (Fragestellung 1)

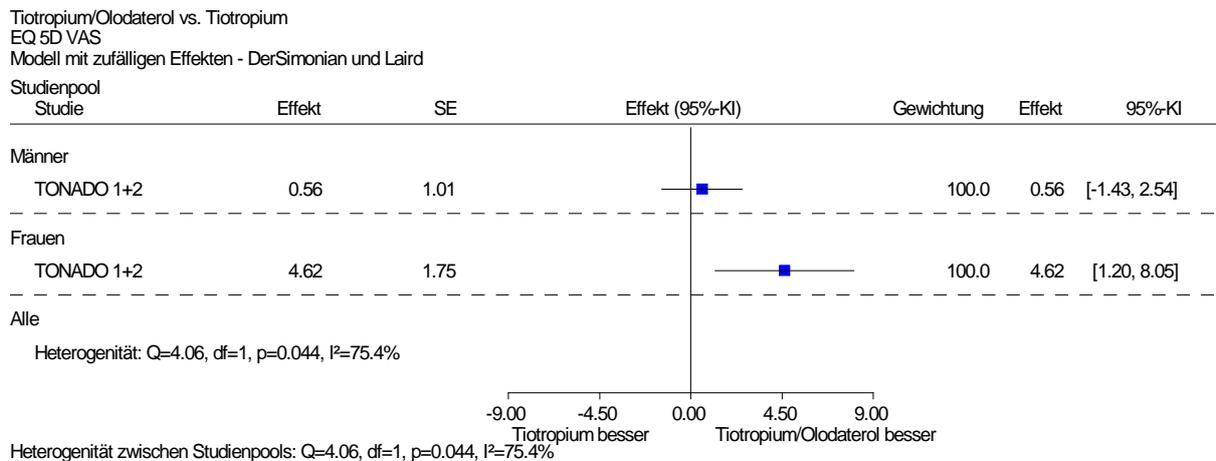


Abbildung 10: Meta-Analyse, Gesundheitszustand zum Zeitpunkt 52 Wochen (EQ-5D VAS), Subgruppenanalyse (Geschlecht), Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium, eigene Berechnung (Fragestellung 1)

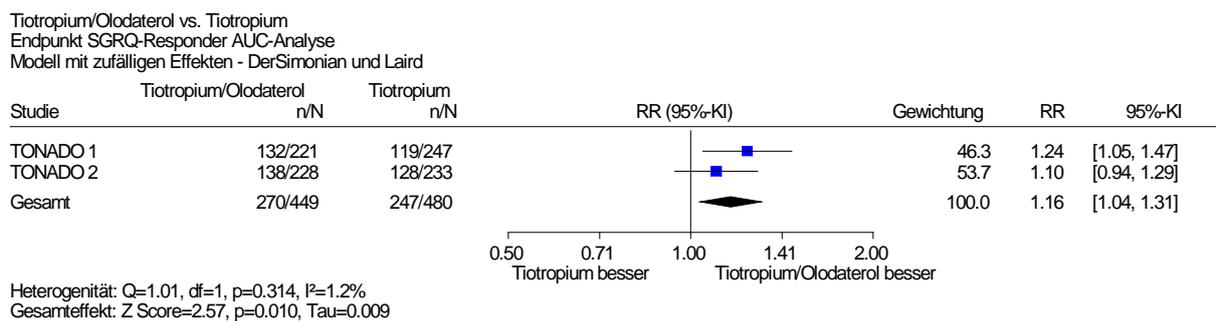


Abbildung 11: Meta-Analyse, gesundheitsbezogene Lebensqualität zum Zeitpunkt 52 Wochen (SGRQ-Responder, AUC-Analyse), Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium, Effektschätzer: relatives Risiko, eigene Berechnung (Fragestellung 1)