

IQWiG-Berichte – Nr. 337

Tiotropium/Olodaterol – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A15-31
Version: 1.0
Stand: 12.11.2015

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Tiotropium/Olodaterol – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

13.08.2015

Interne Auftragsnummer:

A15-31

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

Medizinisch-fachliche Beratung:

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Klaus Gossens
- Catharina Brockhaus
- Andreas Gerber-Grote
- Petra Kohlepp
- Ulrike Lampert
- Katrin Nink
- Volker Vervölgyi
- Carolin Weigel

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	vi
Abbildungsverzeichnis	viii
Abkürzungsverzeichnis.....	x
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts.....	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung.....	4
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung.....	4
2.2 Fragestellung	9
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	10
2.3.1 Eingeschlossene Studien	10
2.3.2 Studiencharakteristika	11
2.3.2.1 Charakterisierung der Studien und der Intervention.....	11
2.3.2.2 Charakterisierung der Studienpopulation	16
2.3.2.2.1 Fragestellung 1: Patienten mit COPD-Schweregrad II und Patienten mit COPD-Schweregraden $\geq$ III mit < 2 Exazerbationen pro Jahr	16
2.3.2.2.2 Fragestellung 2: Patienten mit COPD-Schweregraden $\geq$ III mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr	19
2.3.2.2.3 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	21
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	22
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	22
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	23
2.4.3 Ergebnisse	25
2.4.3.1 Fragestellung 1: Patienten mit COPD-Schweregrad II und Patienten mit COPD-Schweregraden $\geq$ III mit < 2 Exazerbationen pro Jahr	25
2.4.3.2 Fragestellung 2: Patienten mit COPD-Schweregraden $\geq$ III mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr	30
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	34
2.4.4.1 Fragestellung 1: Patienten mit COPD-Schweregrad II und Patienten mit COPD-Schweregraden $\geq$ III mit < 2 Exazerbationen pro Jahr	35
2.4.4.2 Fragestellung 2: Patienten mit COPD-Schweregraden $\geq$ III mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr	41
2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	41

2.5.1	Fragestellung 1: Patienten mit COPD-Schweregrad II und Patienten mit COPD-Schweregraden $\geq$ III mit < 2 Exazerbationen pro Jahr.....	41
2.5.1.1	Beurteilung des Zusatznutzen auf Endpunktebene	41
2.5.1.2	Gesamtaussage zum Zusatznutzen	45
2.5.2	Fragestellung 2: Patienten mit COPD-Schweregraden $\geq$ III mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr	46
2.5.2.1	Beurteilung des Zusatznutzen auf Endpunktebene	46
2.5.2.2	Gesamtaussage zum Zusatznutzen	48
2.5.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung	48
2.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	50
2.7	Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	52
2.7.1	Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)....	52
2.7.2	Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)	52
2.7.2.1	Fragestellung / Einschlusskriterien.....	52
2.7.2.2	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	54
2.7.2.3	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	57
2.7.2.3.1	Informationsbeschaffung.....	58
2.7.2.3.2	Studienpool	58
2.7.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	59
2.7.2.4.1	Studiendesign und Population.....	59
2.7.2.4.2	Verzerrungspotenzial	60
2.7.2.4.3	Ergebnisse	61
2.7.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	65
2.7.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	66
2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	66
2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	66
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	66
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	67
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	68
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	68

2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	68
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	68
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	68
3	Kosten der Therapie	69
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	69
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	69
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	69
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	69
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	73
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	73
3.2.1	Behandlungsdauer	74
3.2.2	Verbrauch	74
3.2.3	Kosten.....	74
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	74
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	74
3.2.6	Versorgungsanteile	75
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	75
4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	77
4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	77
4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	77
4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)	77
5	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	78
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	78
5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	78
5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	79
5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	80
5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	81
6	Literatur	83
	Anhang A – Ergänzend dargestellte Analysen	86
	Anhang B – Abbildung der Meta-Analysen.....	87

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Tiotropium/Olodaterol	4
Tabelle 3: Tiotropium/Olodaterol – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	8
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Tiotropium/Olodaterol	9
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium ...	10
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium.....	12
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium.....	14
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium (Fragestellung 1)	17
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen (Exazerbationen im Jahr vor Screening nach COPD-Schweregrad) – RCT, direkter Vergleich: Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium (Fragestellung 1).....	18
Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Tiotropium/Olodaterol + ICS vs. Tiotropium + ICS (Fragestellung 2)	20
Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Tiotropium/Olodaterol (+ ICS) vs. Tiotropium (+ ICS)	21
Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Tiotropium/Olodaterol (+ ICS) vs. Tiotropium (+ ICS)	23
Tabelle 13: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Tiotropium/Olodaterol (+ ICS) vs. Tiotropium (+ ICS)	24
Tabelle 14: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium (Fragestellung 1)	26
Tabelle 15: Ergebnisse (stetige Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium (Fragestellung 1)	27
Tabelle 16: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Tiotropium/Olodaterol + ICS vs. Tiotropium + ICS (Fragestellung 2)	31
Tabelle 17: Ergebnisse (stetige Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Tiotropium/Olodaterol + ICS vs. Tiotropium + ICS (Fragestellung 2)	32
Tabelle 18: Subgruppen (COPD-Symptome [TDI-Responder]) – RCT, direkter Vergleich: Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium (Fragestellung 1)	36
Tabelle 19: Subgruppen (Exazerbationen [moderate und schwere]) – RCT, direkter Vergleich: Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium (Fragestellung 1)	37
Tabelle 20: Subgruppen (Gesundheitszustand [PGR]) – RCT, direkter Vergleich: Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium (Fragestellung 1)	38
Tabelle 21: Subgruppen (gesundheitsbezogene Lebensqualität [SGRQ-Responder]) – RCT, direkter Vergleich: Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium (Fragestellung 1)	39

Tabelle 22: 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)	43
Tabelle 23: Frauen: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Tiotropium/Olodaterol im Vergleich zu Tiotropium (Fragestellung 1)	45
Tabelle 24: Männer: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Tiotropium/Olodaterol im Vergleich zu Tiotropium (Fragestellung 1)	45
Tabelle 25: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Tiotropium/Olodaterol (+ ICS) vs. Tiotropium + ICS (Fragestellung 2)	47
Tabelle 26: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Tiotropium/Olodaterol im Vergleich zu Tiotropium (Fragestellung 2)	48
Tabelle 27: Tiotropium/Olodaterol: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzen	49
Tabelle 28: Angabe des pU zur Anzahl der GKV-Patienten mit COPD-Schweregraden II bis IV	72
Tabelle 29: Tiotropium/Olodaterol – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens....	78
Tabelle 30: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	79
Tabelle 31: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	80
Tabelle 32: Ergebnisse (jährliche Exazerbationsraten) – RCT, direkter Vergleich: Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium (Fragestellung 1)	86
Tabelle 33: Ergebnisse (jährliche Exazerbationsraten) – RCT, direkter Vergleich: Tiotropium/Olodaterol + ICS vs. Tiotropium + ICS (Fragestellung 2)	86

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Meta-Analyse, Mortalität, Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium, Effektschätzer: relatives Risiko, eigene Berechnung (Fragestellung 1)	87
Abbildung 2: Meta-Analyse, COPD-Symptome (TDI-Responder), Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium, Effektschätzer: relatives Risiko, eigene Berechnung (Fragestellung 1).....	87
Abbildung 3: Meta-Analyse, Exazerbationen (moderate und schwere), Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium, Effektschätzer: relatives Risiko, eigene Berechnung (Fragestellung 1)	87
Abbildung 4: Meta-Analyse, schwere Exazerbationen, Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium, Effektschätzer: relatives Risiko, eigene Berechnung (Fragestellung 1)	88
Abbildung 5: Meta-Analyse, Gesundheitszustand (PGR), Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium, Effektschätzer: relatives Risiko, eigene Berechnung (Fragestellung 1)	88
Abbildung 6: Meta-Analyse, gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ-Responder), Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium, Effektschätzer: relatives Risiko, eigene Berechnung (Fragestellung 1)	88
Abbildung 7: Meta-Analyse, SUE, Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium, Effektschätzer: relatives Risiko, eigene Berechnung (Fragestellung 1).....	88
Abbildung 8: Meta-Analyse, Abbruch wegen UE, Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium, Effektschätzer: relatives Risiko, eigene Berechnung (Fragestellung 1)	89
Abbildung 9: Meta-Analyse, COPD-Symptome (TDI-Responder), Subgruppenanalyse (Geschlecht), Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium, Effektschätzer: relatives Risiko, eigene Berechnung (Fragestellung 1).....	89
Abbildung 10: Meta-Analyse, Exazerbationen (moderat und schwer), Subgruppenanalyse (Schweregrad), Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium, Effektschätzer: relatives Risiko, eigene Berechnung (Fragestellung 1).....	89
Abbildung 11: Meta-Analyse, gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ-Responder), Subgruppenanalyse (Geschlecht), Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium, Effektschätzer: relatives Risiko, eigene Berechnung (Fragestellung 1).....	90
Abbildung 12: Meta-Analyse, Gesundheitszustand (PGR), Subgruppenanalyse (Geschlecht), Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium, Effektschätzer: relatives Risiko, eigene Berechnung (Fragestellung 1).....	90
Abbildung 13: Meta-Analyse, jährliche Raten Exazerbationen (moderate und schwere), ergänzende Darstellung, Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium, Effektschätzer: relatives Risiko, eigene Berechnung (Fragestellung 1)	90
Abbildung 14: Meta-Analyse, jährliche Raten schwere Exazerbationen, ergänzende Darstellung, Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium, Effektschätzer: relatives Risiko, eigene Berechnung (Fragestellung 1).....	91
Abbildung 15: Meta-Analyse, Mortalität, Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium, Effektschätzer: relatives Risiko, eigene Berechnung (Fragestellung 2)	91

Abbildung 16: Meta-Analyse, COPD-Symptome (TDI-Responder), Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium, Effektschätzer: relatives Risiko, eigene Berechnung (Fragestellung 2)	91
Abbildung 17: Meta-Analyse, Exazerbationen (moderate und schwere), Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium, Effektschätzer: relatives Risiko, eigene Berechnung (Fragestellung 2)	92
Abbildung 18: Meta-Analyse, schwere Exazerbationen, Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium, Effektschätzer: relatives Risiko, eigene Berechnung (Fragestellung 2)	92
Abbildung 19: Meta-Analyse, Gesundheitszustand (PGR), Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium, Effektschätzer: relatives Risiko, eigene Berechnung (Fragestellung 2)	92
Abbildung 20: Meta-Analyse, gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ-Responder), Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium, Effektschätzer: relatives Risiko, eigene Berechnung (Fragestellung 2)	93
Abbildung 21: Meta-Analyse, SUE, Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium, Effektschätzer: relatives Risiko, eigene Berechnung (Fragestellung 2)	93
Abbildung 22: Meta-Analyse, Abbruch wegen UE, Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium, Effektschätzer: relatives Risiko, eigene Berechnung (Fragestellung 2)	93
Abbildung 23: Meta-Analyse, jährliche Raten Exazerbationen (moderate und schwere), ergänzende Darstellung, Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium, Effektschätzer: relatives Risiko, eigene Berechnung (Fragestellung 2)	94

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BDI	Baseline-Dyspnea-Index (Dyspnea Index Wert)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
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
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GOLD	Global Initiative for Obstructive Lung Disease
ICS	inhaled corticosteroid (inhalative Kortikosteroide)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	intention to treat
KI	Konfidenzintervall
LABA	long-acting beta-2-agonist (langwirksame Beta-2-Sympathomimetika)
LAMA	long-acting muscarinic antagonist (langwirksame Anticholinergika)
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
PGR	Patient Global Rating
PT	Preferred Term
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SGRQ	St. George's Respiratory Questionnaire
SMQ	standardized MedDRA queries
SOC	system organ classes
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TDI	Transition-Dyspnea-Index
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (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.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden. Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen ein.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu

dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 6 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 5 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	
Abschnitte 4.1 bis 4.3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: ▪ Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier) ▪ Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung)
Kapitel 5 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 5.1 bis 5.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

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; FEV_1 : 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 Minstdauer 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 ≥ 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.

2.2 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 4).

Tabelle 4: 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

Zur einfacheren Darstellung und besseren Lesbarkeit werden im Bericht die folgenden Bezeichnungen gemäß der spirometrischen COPD-Schweregradeinteilung der GOLD-Empfehlungen (Global Initiative for Obstructive Lung Disease) [3] für die beiden Fragestellungen verwendet:

- Erwachsene Patienten mit COPD-Schweregrad II und Patienten mit COPD-Schweregraden $\geq$ III mit < 2 Exazerbationen pro Jahr (Fragestellung 1)
- Erwachsene Patienten mit COPD-Schweregraden $\geq$ III mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr (Fragestellung 2)

Aus den vom G-BA genannten Optionen hat der pU für die Fragestellung 1 Tiotropium und für die Fragestellung 2 Tiotropium und zusätzlich ICS als zweckmäßige Vergleichstherapie ausgewählt. Die Bewertung wird für die in Tabelle 4 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. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Tiotropium/Olodaterol (Stand zum 08.06.2015)
- bibliografische Recherche zu Tiotropium/Olodaterol (letzte Suche am 08.06.2015)
- Suche in Studienregistern zu Tiotropium/Olodaterol (letzte Suche am 05.06.2015)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Tiotropium/Olodaterol (letzte Suche am 20.08.2015)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wurden die in der folgenden Tabelle aufgelisteten Studien eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
1237.5 (TONADO 1)	ja	ja	nein
1237.6 (TONADO 2)	ja	ja	nein
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.			
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus			

Der Studienpool ist für beide Fragestellungen identisch und stimmt mit dem Studienpool des pU überein. Analog dem Vorgehen des pU dienen die Analysen von Teilpopulationen zu den beiden Fragestellungen als Grundlage der Bewertung.

Zur besseren Verständlichkeit werden im Bericht die Studien 1237.5 (TONADO 1) und 1237.6 (TONADO 2) mit TONADO 1 bzw. TONADO 2 bezeichnet.

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossenen Studien.

2.3.2 Studiencharakteristika

2.3.2.1 Charakterisierung der Studien und der Intervention

Tabelle 6 und Tabelle 7 und beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
TONADO 1	RCT, doppelblind, parallel	Patienten (≥ 40 Jahre) mit COPD: ▪ FEV ₁ /FVC < 70 % und FEV ₁ < 80 % Soll bei der ersten Visite ▪ Spirometrischer Schweregrad II bis IV nach GOLD ▪ aktive oder frühere Zigarettenraucher mit > 10 Packungsjahren	OLO 5 µg (N = 528) ^b TIO 2,5 µg (N = 525) ^b TIO 5 µg (N = 527) TIO 2,5 µg / OLO 5 µg (N = 522) ^b TIO 5 µg / OLO 5 µg (N = 522) Davon relevante Teilpopulation: Fragestellung 1 ^c ▪ TIO 5 µg / OLO 5 µg (n = 229) ▪ TIO 5 µg (n = 264) Fragestellung 2 ^d ▪ TIO 5 µg / OLO 5 µg (n = 45) ▪ TIO 5 µg (n = 28)	▪ Screening: 2 Wochen ▪ Behandlung: 52 Wochen ▪ Nachbeobachtung: 21 Tage nach letzter Studienmedikation	239 Studienzentren in 25 Ländern: Argentinien, Australien, Bulgarien, China, Dänemark, Deutschland, Estland, Finnland, Frankreich, Guatemala, Indien, Italien, Japan, Kanada, Korea, Mexiko, Neuseeland, Niederlande, Portugal, Russland, Slowenien, Tschechien, Türkei, Ungarn, USA 09/2011–09/2013	primär: FEV ₁ AUC _{0-3h} - Response am Tag 169, FEV ₁ -Talwert am Tag 170 sekundär: COPD-Symptome, Exazerbationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE
TONADO 2	RCT, doppelblind, parallel	Patienten (≥ 40 Jahre) mit COPD: ▪ FEV ₁ /FVC < 70 % und FEV ₁ < 80 % Soll bei der ersten Visite ▪ Spirometrischer Schweregrad II bis IV nach GOLD ▪ aktive oder frühere Zigarettenraucher mit > 10 Packungsjahren	OLO 5 µg (N = 510) ^b TIO 2,5 µg (N = 507) ^b TIO 5 µg (N = 507) TIO 2,5 µg / OLO 5 µg (N = 508) ^b TIO 5 µg / OLO 5 µg (N = 507) Davon relevante Teilpopulation: Fragestellung 1 ^c ▪ TIO 5 µg / OLO 5 µg (n = 243) ▪ TIO 5 µg (n = 252) Fragestellung 2 ^d ▪ TIO 5 µg / OLO 5 µg (n = 31) ▪ TIO 5 µg (n = 40)	▪ Screening: 2 Wochen ▪ Behandlung: 52 Wochen ▪ Nachbeobachtung: 21 Tage nach letzter Studienmedikation	241 Studienzentren in 24 Ländern: Belgien, Brasilien, China, Deutschland, Indien, Irland, Japan, Kanada, Kolumbien, Kroatien, Norwegen, Österreich, Rumänien, Russland, Schweden, Serbien und Montenegro, Slowakei, Spanien, Südafrika, Taiwan, Türkei, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich 09/2011–11/2013	primär: FEV ₁ AUC _{0-3h} - Response am Tag 169, FEV ₁ -Talwert am Tag 170 sekundär: COPD-Symptome, Exazerbationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium (Fortsetzung)

a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.

b: Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.

c: Fragestellung 1 umfasst Patienten mit COPD-Schweregrad II sowie Patienten höherer Schweregrade mit < 2 Exazerbationen im Vorjahr ohne ICS-Begleittherapie.

d: Fragestellung 2 umfasst Patienten mit COPD-Schweregrad III oder höher mit ≥ 2 Exazerbationen im Vorjahr mit ICS-Begleittherapie.

AUC: area under the curve; ICS: inhalative Kortikosteroide; COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; FEV₁: expiratorische Einsekundenkapazität; FVC: forcierte Vitalkapazität; GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: relevante Teilpopulation; OLO: Olodaterol; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TIO: Tiotropium; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich:
Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium

Studie	Intervention	Vergleich
TONADO 1	Tiotropium 5 µg / Olodaterol 5 µg, 1-mal/Tag, morgens, 2 Inhalationshübe	Tiotropium 5 µg, 1-mal/Tag, morgens, 2 Inhalationshübe
Bedarfsmedikation (Notfallmedikation bei akuten Exazerbationen) ▪ Salbutamol ▪ zeitweise Erhöhung der Dosis oder zusätzliche Einnahme von oralen Kortikosteroiden^{a, b} ▪ zeitweiser Einsatz von Theophyllin ▪ Einnahme von Antibiotika Bedingt erlaubte Begleitmedikation ▫ ICS^b ▫ orale oder parenterale Kortikosteroide^{a, b} ▫ (kardioselektive) Betablocker^b ▫ Mukolytika^b (außer Bronchodilatator) ▫ Cromoglicinsäure, Nedocromil, Antihistaminika, Leukotrienantagonisten und Methylxanthine^c Nicht erlaubte Begleitmedikation: ▪ Andere COPD-Medikamente mussten vor Studienbeginn abgesetzt werden: ▫ Anticholinergika und Beta-2-Sympathomimetika, kurzwirksame sowie langwirksame (inhalative, intranasal, oral, Pflaster) ▫ lang- oder kurzwirksame Kombinationstherapien aus Anticholinergika und Beta-2-Sympathomimetika kombiniert mit ICS^d ▫ PDE-4-Hemmer (Roflumilast) ▪ Sauerstofftherapie (> 1Stunde pro Tag, wenn unvereinbar mit Klinikbesuchen)		
TONADO 2	Tiotropium 5 µg / Olodaterol 5 µg, 1-mal/Tag, morgens, 2 Inhalationshübe	Tiotropium 5 µg, 1-mal/Tag, morgens, 2 Inhalationshübe
Bedarfsmedikation (Notfallmedikation bei akuten Exazerbationen) ▪ Salbutamol ▪ zeitweise Erhöhung der Dosis oder zusätzliche Einnahme von oralen Kortikosteroiden^{a, b} ▪ zeitweiser Einsatz von Theophyllin ▪ Einnahme von Antibiotika Bedingt erlaubte Begleitmedikation ▫ ICS^b ▫ orale oder parenterale Kortikosteroide^{a, b} ▫ (kardioselektive) Betablocker^b ▫ Mukolytika^b (außer Bronchodilatator) ▫ Cromoglicinsäure, Nedocromil, Antihistaminika, Leukotrienantagonisten und Methylxanthine^c Nicht erlaubte Begleitmedikation: ▪ Andere COPD-Medikamente mussten vor Studienbeginn abgesetzt werden: ▫ Anticholinergika und Beta-2-Sympathomimetika, kurzwirksame sowie langwirksame (inhalative, intranasal, oral, Pflaster) ▫ lang- oder kurzwirksame Kombinationstherapien aus Anticholinergika und Beta-2-Sympathomimetika kombiniert mit ICS^d ▫ PDE-4-Hemmer (Roflumilast) ▪ Sauerstofftherapie (> 1Stunde pro Tag, wenn unvereinbar mit Klinikbesuchen)		

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich:
Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium (Fortsetzung)

a: Prednison (oder Äquivalent): ≤ 10 mg/Tag oder ≤ 20 mg an jedem weiteren Tag
b: in stabiler Dosis 6 Wochen vor der ersten Visite
c. erlaubt, sofern nicht für die Indikation Asthma verschrieben
d: Umstellung in der Auswaschphase auf ICS Monotherapie
ICS: inhalative Kortikosteroide; COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung;
PDE-4-Hemmer: Phosphodiesterase-4-Hemmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Die 2 eingeschlossenen Studien (TONADO 1 und TONADO 2) sind doppelblinde, multizentrische, randomisierte kontrollierte Zulassungsstudien. 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 Schweregrade II bis IV. Die Patienten mussten zudem beim Studieneinschluss eine Raucheranamnese von mehr als 10 Packungsjahren aufweisen.

Beide Studien folgten einem identischen Protokoll und sind zur selben Zeit in denselben geografischen Regionen, jedoch in z. T. unterschiedlichen Ländern, durchgeführt worden. Die Studien sind 5-armig, mit einem Randomisierungsverhältnis von 1:1:1:1:1. 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, also in der jeweils zugelassenen Dosierung. Alle übrigen Behandlungsarme sind für diese Nutzenbewertung nicht relevant und wurden daher nicht weiter betrachtet.

Zusätzlich zur randomisierten Studienmedikation konnten die Patienten ihre COPD mit den kurzwirksamen Beta-2-Sympathomimetika Salbutamol als Notfallmedikation behandeln. Außerdem konnten die Patienten eine bereits bestehende Therapie mit ICS während der Studie fortführen. Eine Behandlung mit oralen und parenteralen Kortikosteroiden, kardioselektiven Betablockern, Mukolytika, Cromoglicinsäure, Nedocromil, Antihistaminika, Leukotrienantagonisten und Methylxanthine als Begleittherapie durfte bedingt fortgeführt werden. Andere COPD Medikamente, Bronchodilatoren wie Anticholinergika und Beta-2-Sympathomimetika, sowie PDE-4-Hemmer mussten vor Studienanfang abgesetzt werden.

Eine Behandlung mit ICS konnte somit in beiden Studien unabhängig vom Schweregrad und der Exazerbationshäufigkeit der Patienten fortgeführt werden. Die Behandlung entsprach folglich bei einem Großteil der Studienteilnehmer nicht den durch die zweckmäßige Vergleichstherapie vorgegebenen Bedingungen. Daher dienen analog dem Vorgehen des pU Teilpopulationen für die beiden Fragestellungen als Grundlage der Bewertung (siehe Abschnitt 2.3.2.2).

2.3.2.2 Charakterisierung der Studienpopulation

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

Tabelle 8 und Tabelle 9 zeigen die Charakteristika der Patienten der relevanten Teilpopulation der eingeschlossenen Studien für Fragestellung 1.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium (Fragestellung 1)

Studie Gruppe	N	Alter	Geschlecht	Dauer der	Raucher-	Rauchen	Krankheitsschweregrad			Studien-	Therapie-
		[Jahre]	[w / m]	COPD [Jahre]	status [Raucher / Ex-Raucher] ^a	[Packungs- jahre]	[COPD-Schweregrad] ^b n (%)			abbrecher	abbrecher
		MW (SD)	%	MW (SD)	%	MW (SD)	II	III	IV	n (%)	n (%)
TONADO 1											
Tiotropium/ Olodaterol	229	64 (9)	26 / 74	k. A.	42 / 59	46,3 (25,5)	144 (62,9)	64 (27,9)	21 (9,2)	k. A.	k. A.
Tiotropium	264	63 (9)	27 / 73	k. A.	43 / 57	45,7 (26,5)	156 (59,1)	74 (28,0)	34 (12,9)	k. A.	k. A.
TONADO 2											
Tiotropium/ Olodaterol	243	63 (9)	31 / 69	k. A.	50 / 50	46,5 (24,7)	145 (59,7)	82 (33,7)	16 (6,6)	k. A.	k. A.
Tiotropium	252	64 (9)	29 / 71	k. A.	37 / 63	46,5 (25,8)	158 (62,7)	80 (31,7)	14 (5,6)	k. A.	k. A.
a: Abweichung von 100 % aufgrund der Rundung möglich.											
b: Die Einteilung der spirometrischen COPD-Schweregrade erfolgt nach dem forcierten expiratorischen Volumen in einer Sekunde (FEV ₁): FEV ₁ ≥ 80 % Soll entspricht GOLD I, 50 % ≤ FEV ₁ < 80 % Soll entspricht GOLD II, 30 % ≤ FEV ₁ < 50 % Soll entspricht GOLD III und FEV ₁ < 30 % entspricht GOLD IV											
c: Die Anzahl der Therapieabbrecher in der Gesamtpopulation der randomisierten Patienten betrug in der Studie TONADO 1 für TIO/OLO 56 (10,7 %) und für TIO 72 (13,7 %) Patienten und in der Studie TONADO 2 für TIO/OLO 77 (15,2 %) und für TIO 96 (18,9 %) Patienten.											
COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; FEV ₁ : expiratorische Einsekundenkapazität; GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; N: Anzahl randomisierter Patienten der Teilpopulation; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OLO: Olodaterol; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TIO: Tiotropium; w: weiblich; vs.: versus											

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen (Exazerbationen im Jahr vor Screening nach COPD-Schweregrad) – RCT, direkter Vergleich: Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium (Fragestellung 1)

Studie Schweregrad ^a Gruppe	N	COPD-Exazerbationen im Vorjahr vor Screening n (%)		
		0	1	≥ 2
TONADO 1 + TONADO 2 GOLD II				
Tiotropium/Olodaterol	289	204 (70,6 ^b)	56 (19,4 ^b)	29 (10,0 ^b)
Tiotropium	314	222 (70,7 ^b)	55 (17,5 ^b)	37 (11,8 ^b)
TONADO 1 + TONADO 2 GOLD III				
Tiotropium/Olodaterol	146	96 (65,8 ^b)	50 (34,2 ^b)	0 (0)
Tiotropium	154	105 (68,2 ^b)	49 (31,8 ^b)	0 (0)
TONADO 1 + TONADO 2 GOLD IV				
Tiotropium/Olodaterol	37	26 (70,3 ^b)	11 (29,7 ^b)	0 (0)
Tiotropium	48	34 (70,8 ^b)	14 (29,2 ^b)	0 (0)
a: Die Einteilung der spirometrischen COPD-Schweregrade erfolgt nach dem forcierten expiratorischen Volumen in einer Sekunde (FEV ₁): 50 % ≤ FEV ₁ < 80 % Soll entspricht GOLD II, 30 % ≤ FEV ₁ < 50 % Soll entspricht GOLD III und FEV ₁ < 30 % Soll entspricht GOLD IV b: eigene Berechnung COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; FEV ₁ : expiratorische Einsekundenkapazität; GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; N: Anzahl randomisierter Patienten der Teilpopulation; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus				

Die vom pU für Fragestellung 1 vorgelegten Teilpopulationen der 2 relevanten Studien enthielten Patienten mit COPD-Schweregrad II, die keine Begleittherapie mit ICS erhielten sowie Patienten der Schweregrade III und IV mit weniger als 2 Exazerbationen im Vorjahr, ebenfalls ohne Begleittherapie mit ICS. Zu der vom pU dargestellten Teilpopulation gehören auch 66 Patienten, die eine COPD des Schweregrades II und 2 oder mehr Exazerbationen im Vorjahr hatten. Diese gehören zu dem vom G-BA festgelegten Anwendungsgebiet der Fragestellung 1 und sind daher für diese Fragestellung relevant.

Die Patienten dieser Teilpopulation waren im Mittel in beiden Studien etwa 63 bis 64 Jahre alt, wobei mehr als 2 Drittel der Patienten Männer waren. Insgesamt waren je nach Studienarm zwischen 37 % und 50 % der Patienten aktive Raucher und wiesen durchschnittlich etwa 46 Packungsjahre auf. Bei der Verteilung der Schweregrade war die Gruppe mit Schweregrad II mit etwa 60 % der Patienten die größte Gruppe. Der Anteil der Patienten des Schweregrades III lag je nach Studienarm zwischen 28 % und 34 %. Sehr schwer erkrankte Patienten des Schweregrades IV stellten nur einen kleinen Anteil der Patienten. Dieser lag, je nach Studienarm zwischen 6 % und 13 %. Insgesamt war der Anteil

der sehr schwer erkrankten Patienten des Schweregrades IV in der Studie TONADO 1 etwas höher als in TONADO 2.

Es zeigten sich für die Teilpopulation der Fragestellung 1 für keine der Patienteneigenschaften bewertungsrelevante Unterschiede zwischen den Studienarmen.

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

Tabelle 10 zeigt die Charakteristika der Patienten der relevanten Teilpopulation der eingeschlossenen Studien für Fragestellung 2.

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Tiotropium/Olodaterol + ICS vs. Tiotropium + ICS (Fragestellung 2)

Studie Gruppe	N	Alter	Geschlecht	Dauer der	Raucherstatus	Rauchen	Krankheitsschweregrad		Studien- abbrecher	Therapie- abbrecher
		[Jahre]	[w / m]	COPD [Jahre]	[Raucher / Ex-Raucher] ^a	[Packungs- jahre]	[COPD-Schweregrad] ^b n (%)	III		
		MW (SD)	%	MW (SD)	%	MW (SD)			n (%)	n (%)
TONADO 1										
Tiotropium/ Olodaterol + ICS	45	64 (8)	33 / 67	k. A.	22 / 78	45,7 (22,4)	37 (82,2)	8 (17,8)	k. A.	k. A.
Tiotropium + ICS	28	66 (8)	32 / 68	k. A.	25 / 75	57,5 (43,6)	20 (71,4)	8 (28,6)	k. A.	k. A.
TONADO 2										
Tiotropium/ Olodaterol + ICS	31	62 (8)	29 / 71	k. A.	29 / 71	40,6 (22,0)	23 (74,2)	8 (25,8)	k. A.	k. A.
Tiotropium + ICS	40	64 (9)	20 / 80	k. A.	33 / 68	45,3 (25,9)	21 (52,5)	19 (47,5)	k. A.	k. A.
a: Abweichung von 100 % aufgrund der Rundung möglich.										
b: Die Einteilung der spirometrischen COPD-Schweregrade erfolgt nach dem forcierten expiratorischen Volumen in einer Sekunde (FEV ₁): FEV ₁ ≥ 80 % Soll entspricht GOLD I, 50 % ≤ FEV ₁ < 80 % Soll entspricht GOLD II, 30 % ≤ FEV ₁ < 50 % Soll entspricht GOLD III und FEV ₁ < 30 % entspricht GOLD IV										
c: Die Anzahl der Therapieabbrecher in der Gesamtpopulation der randomisierten Patienten betrug in der Studie TONADO 1 für TIO/OLO 56 (10,7 %) und für TIO 72 (13,7 %) Patienten und in der Studie TONADO 2 für TIO/OLO 77 (15,2 %) und für TIO 96 (18,9 %) Patienten.										
COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; FEV ₁ : expiratorische Einsekundenkapazität; GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; ICS: inhalative Kortikosteroide; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; N: Anzahl randomisierter Patienten der Teilpopulation; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OLO: Olodaterol; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TIO: Tiotropium; w: weiblich; vs.: versus										

Die relevante Teilpopulation der 2 eingeschlossenen Studien zu Fragestellung 2 enthielt ausschließlich Patienten mit COPD-Schweregrad III und IV mit 2 oder mehr Exazerbationen im Jahr vor Studienbeginn. Alle Patienten erhielten eine ICS-Begleittherapie.

Gemäß der Fragestellung enthielt diese Teilpopulation Patienten der Schweregrade III und IV, wobei der Anteil der Patienten des Schweregrades III je nach Studienarm zwischen 53 % und 82 % betrug.

Insgesamt zeigten sich für die Teilpopulation der Fragestellung 2 für keine der Patienteneigenschaften bewertungsrelevante Unterschiede zwischen den Studienarmen.

2.3.2.2.3 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 11 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene unter Berücksichtigung der jeweils relevanten Teilpopulation für Fragestellung 1 und 2.

Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Tiotropium/Olodaterol (+ ICS) vs. Tiotropium (+ ICS)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppeneinteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Fragestellung 1: Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium ^a							
TONADO 1	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
TONADO 2	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Fragestellung 2: Tiotropium/Olodaterol + ICS vs. Tiotropium + ICS ^b							
TONADO 1	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
TONADO 2	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
a: Fragestellung 1 umfasst Patienten mit COPD-Schweregrad II sowie Patienten höherer Schweregrade mit < 2 Exazerbationen pro Jahr							
b: Fragestellung 2 umfasst Patienten mit COPD-Schweregrad III oder höher mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr							
ICS: inhalative Kortikosteroide; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus							

Für die Fragestellungen 1 und 2 wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für beide Studien als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU, der allerdings beim Verzerrungspotenzial auf Studienebene nicht zwischen den Teilpopulationen der beiden Fragestellungen differenziert.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3):

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - COPD-Symptome (Transition-Dyspnea Index [TDI])
 - Exazerbationen
 - schwere Exazerbationen
 - Gesundheitszustand (Patient Global Rating [PGR])
 - Gesundheitszustand (European Quality of Life 5-Dimensions visuelle Analogskala [EQ-5D VAS])
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gesundheitsbezogene Lebensqualität (St. George's Respiratory Questionnaire [SGRQ])
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte herangezogen hat (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Tabelle 12 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung standen.

Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Tiotropium/Olodaterol (+ ICS) vs. Tiotropium (+ ICS)

Studie	Endpunkte								
	Gesamtmortalität	COPD-Symptome (TDI)	Exazerbationen	Schwere Exazerbationen	Gesundheitszustand (PGR)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ)	SUE	Abbruch wegen UE
Fragestellung 1: Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium^a									
TONADO 1	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^b	ja	ja	ja
TONADO 2	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^b	ja	ja	ja
Fragestellung 2: Tiotropium/Olodaterol + ICS vs. Tiotropium + ICS^c									
TONADO 1	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^b	ja	ja	ja
TONADO 2	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^b	ja	ja	ja
a: Fragestellung 1 umfasst Patienten mit COPD-Schweregrad II sowie Patienten höherer Schweregrade mit < 2 Exazerbationen pro Jahr. b: Der Endpunkt wurde in der Studie erhoben, es liegen jedoch keine Daten vor. c: Fragestellung 2 umfasst Patienten mit COPD-Schweregrad III oder höher mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr mit ICS-Begleittherapie. COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; EQ-5D: European Quality of Life 5-Dimensions; PGR: Patient's Global Rating; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TDI: Transition Dyspnea Index; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus									

2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 13 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 13: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Tiotropium/Olodaterol (+ ICS) vs. Tiotropium (+ ICS)

Studie	Studienebene	Endpunkte								
		Gesamtmortalität	COPD-Symptome (TDI)	Exazerbationen	Schwere Exazerbationen	Gesundheitszustand (PGR)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ)	SUE	Abbruch wegen UE
Fragestellung 1: Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium ^a										
TONADO 1	N	N	N	N	N	H ^b	- ^c	N	N	N
TONADO 2	N	N	N	N	N	H ^b	- ^c	N	N	N
Fragestellung 2: Tiotropium/Olodaterol + ICS vs. Tiotropium + ICS ^d										
TONADO 1	N	N	N	N	N	H ^{b, e}	- ^c	H ^e	N	N
TONADO 2	N	N	N	N	N	H ^b	- ^c	H ^e	N	N
a: Fragestellung 1 umfasst Patienten mit COPD-Schweregrad II sowie Patienten höherer Schweregrade mit < 2 Exazerbationen pro Jahr ohne ICS-Begleittherapie.										
b: selektive Berichterstattung										
c: Der Endpunkt wurde in der Studie erhoben, es liegen jedoch keine Daten vor.										
d: Fragestellung 2 umfasst Patienten mit COPD-Schweregrad III oder höher mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr mit ICS-Begleittherapie										
e: Unterschied zwischen den Gruppen beim Anteil der Patienten ohne Berücksichtigung in der Auswertung > 5 Prozentpunkte										
COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; EQ-5D: European Quality of Life 5-Dimensions; H: hoch; ICS: inhalative Kortikosteroide; N: niedrig; PGR: Patient Global Rating; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SGRQ: St George’s Respiratory Questionnaire; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TDI: Transition Dyspnea Index; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus										

Das Verzerrungspotenzial wurde für den Endpunkt Gesundheitszustand (PGR) für beide Fragestellungen, sowie für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ) für die Fragestellung 2 als hoch eingestuft (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2). Von den 2 Endpunkten zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, PGR) liegen für beide Fragestellungen nur Daten für den Endpunkt Gesundheitszustand (PGR) vor, eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung dieser Endpunkte kann somit nicht ausgeschlossen werden. In Fragestellung 2 ist für die Endpunkte Gesundheitszustand (PGR) sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ) der Aspekt „Adäquate Umsetzung des Intention-to-treat (ITT)-Prinzips“ nicht umgesetzt worden. Für

beide Endpunkte sind die Anteile an Patienten, die nicht berücksichtigt wurden, relevant verschieden zwischen den Behandlungsgruppen.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene weicht teilweise von der Einschätzung des pU ab, der für alle Endpunkte das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

2.4.3 Ergebnisse

Methodik zur Informationssynthese

Da es sich bei den vorliegenden Fragestellungen um die Erhaltungstherapie einer chronischen Erkrankung handelt, sind Auswertungen über einen längeren Zeitraum geeigneter, um Aussagen über dauerhafte Effekte zu machen (siehe Abschnitt 2.7.2.1). In der vorliegenden Bewertung werden deshalb für alle Endpunkte die Auswertungen zu Woche 52 herangezogen. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der je nach Endpunkt Auswertungen zu den Zeitpunkten Woche 24 oder Woche 52 oder beiden Zeitpunkten vorgelegt hat. So zieht er beispielsweise für die Endpunkte TDI- und SGRQ-Responder ausschließlich Ergebnisse zu Woche 24 heran.

Meta-Analysen

Bei den vom pU durchgeführten statistischen Analysen wird jeweils die Studie als Faktor in die Modelle aufgenommen, was einer Meta-Analyse mit festen Effekten auf Basis individueller Patientendaten entspricht. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Gemäß den Methoden des IQWiG ist die Verwendung von festen Effekten nur in begründeten Fällen unter Nachweis ausreichend homogener Effekte vorgesehen [4]. Der pU liefert jedoch keine Informationen, die den Einsatz einer Meta-Analyse mit festen Effekten rechtfertigt. Zudem verzichtet er auch auf eine formale Beschreibung des Umgangs mit möglicher Heterogenität (siehe Abschnitt 2.4.2). In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden daher die Ergebnisse für alle Endpunkte in einer Meta-Analyse mit zufälligen Effekten mit Daten zu Woche 52 neu berechnet. Hierbei war für das relative Risiko und das zugehörige Konfidenzintervall in Fällen, in denen in einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten, eine Stetigkeitskorrektur nötig. Die Stetigkeitskorrektur betrug 0,5. Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt basierend auf den neu berechneten Daten. Die Forest Plots selbst berechneter Meta-Analysen finden sich in Anhang B.

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

Tabelle 14 und Tabelle 15 fassen die Ergebnisse zum Vergleich Tiotropium/Olodaterol gegenüber Tiotropium bei Patienten mit COPD-Schweregrad II und Patienten mit COPD-Schweregraden III und IV mit weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr zusammen. Alle Gesamteffekte des pU wurden durch eigene Berechnungen ersetzt. Dabei wurde für Fragestellung 1 die Auswertung zu Woche 52 herangezogen.

Tabelle 14: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – 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					
TONADO 1	229	4 (1,7)	264	3 (1,1)	1,54 [0,35; 6,80]; 0,571
TONADO 2	243	3 (1,2)	252	4 (1,6)	0,78 [0,18; 3,44]; 0,740
Gesamt					1,09 [0,38; 3,13]; 0,868 ^a
Morbidität					
COPD-Symptome (TDI-Responder) ^b					
TONADO 1	223	122 (54,7 ^c)	248	131 (52,8 ^c)	1,04 [0,88; 1,23] ^d ; k. A.
TONADO 2	233	129 (55,4 ^c)	236	111 (47,0 ^c)	1,18 [0,99; 1,41] ^d ; k. A.
Gesamt					1,10 [0,98; 1,25]; 0,116 ^a
Exazerbationen ^e					
TONADO 1	229	45 (19,7)	264	60 (22,7)	0,86 [0,61; 1,22] ^a ; k. A.
TONADO 2	243	46 (18,9)	252	52 (20,6)	0,92 [0,64; 1,31] ^a ; k. A.
Gesamt					0,89 [0,69; 1,14]; 0,354 ^a
schwere Exazerbationen					
TONADO 1	229	6 (2,6)	264	11 (4,2)	0,63 [0,24; 1,67] ^a ; k. A.
TONADO 2	243	11 (4,5)	252	5 (2,0)	2,28 [0,80; 6,47] ^a ; k. A.
Gesamt					Heterogenität: Q = 3,12; df = 1; p = 0,077; I ² = 68 % ^a
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
SGRQ-Responder ^f					
TONADO 1	221	119 (53,8 ^c)	247	123 (49,8 ^c)	1,08 [0,91; 1,29] ^d ; k. A.
TONADO 2	228	120 (52,6 ^c)	233	116 (49,8 ^c)	1,06 [0,89; 1,26] ^d ; k. A.
Gesamt					1,07 [0,95; 1,21]; 0,282 ^a
Nebenwirkungen					
UE					
TONADO 1	229	163 (71,2)	264	179 (67,8)	
TONADO 2	243	168 (69,1)	252	185 (73,4)	
SUE					
TONADO 1	229	21 (9,2)	264	39 (14,8)	0,62 [0,38; 1,02]; k. A.
TONADO 2	243	36 (14,8)	252	39 (15,5)	0,96 [0,63; 1,45]; k. A.
Gesamt					Heterogenität: Q = 1,70; df = 1; p = 0,192; I ² = 41,3 % ^a
Abbruch wegen UE					
TONADO 1	229	8 (3,5)	264	18 (6,8)	0,51 [0,23; 1,16]; k. A.
TONADO 2	243	16 (6,6)	252	27 (10,7)	0,61 [0,34; 1,11]; k. A.
Gesamt					0,58 [0,36; 0,93]; 0,024 ^a

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich:
Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

a: eigene Berechnung; Meta-Analyse mit zufälligen Effekten nach DerSimonian und Laird
b: Patienten mit TDI-Gesamtscore von ≥ 1 Punkt
c: eigene Berechnung
d: Berechnung aus GLM
e: umfasst moderate und schwere Exazerbationen
f: Patienten mit einer Reduktion des SGRQ-Gesamtscore um ≥ 4 Punkte
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 15: Ergebnisse (stetige Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium (Fragestellung 1)

Endpunktkategorie Endpunkt 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
Morbidität					
Gesundheitszustand (PGR) ^c					
TONADO 1	226	2,98 (0,07)	257	3,05 (0,07)	−0,08 [-0,26; 0,11]; k. A.
TONADO 2	237	2,89 (0,07)	242	3,20 (0,07)	−0,30 [−0,49; −0,11]; k. A.
Gesamt			Heterogenität: Q = 2,64; df = 1; p = 0,104; I ² = 62,2 % ^d		
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)					
TONADO 1	keine Daten verfügbar				
TONADO 2					
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: PGR bildet den Gesundheitsstatus auf einer Skala von 1 (sehr viel besser) über 4 (keine Änderung) bis 7 (sehr viel schlechter) ab					
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; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler, VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus					

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigte 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 die Gesamtmortalität nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Morbidität

COPD-Symptome (TDI-Responder)

Für den Endpunkt COPD-Symptome (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. Dies hat zur Folge, dass eine gesonderte Betrachtung der Ergebnisse für Männer und Frauen notwendig ist. Die Subgruppenanalysen sowie die dazugehörige Ergebnisinterpretation und Beleglage befinden sich in Abschnitt 2.4.4.1. 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.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab. Dieser leitet auf Basis der Auswertung der Responderanalyse zu Woche 24 keinen Zusatznutzen ab.

Exazerbationen

Für den Endpunkt Anteil Patienten mit Exazerbationen (moderate und schwere) zeigte sich in der Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die Bewertung der Subgruppenmerkmale ergab einen Hinweis auf eine Effektmodifikation hinsichtlich des Merkmals COPD-Schweregrad (siehe Abschnitt 2.4.4.1). Für die Subgruppen ergibt sich aber kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tiotropium/Olodaterol im Vergleich zu Tiotropium, ein Zusatznutzen ist damit für Exazerbationen nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab. Dieser identifizierte auf Basis der Auswertung der jährlichen Rate der moderaten und schweren Exazerbationen zur Woche 24 einen Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Schweregrad und leitet daraus einen Hinweis auf einen Zusatznutzen für Patienten mit Schweregrad II ab.

Die Ergebnisse zum ergänzend dargestellten Endpunkt jährliche Rate der moderaten und schweren Exazerbationen finden sich in Anhang A.

Schwere Exazerbationen

Für den Endpunkt Anteil Patienten mit schweren Exazerbationen zeigte sich in der Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien eine bedeutsame nicht erklärte Heterogenität ohne gleichgerichtete Effekte. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tiotropium/Olodaterol im Vergleich zu Tiotropium, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der auf Basis der Auswertung jährlicher Raten schwerer Exazerbationen zu einem vergleichbaren Ergebnis kommt.

Die Ergebnisse zum ergänzend dargestellten Endpunkt jährliche Rate der schweren Exazerbationen finden sich in Anhang A.

Gesundheitszustand (PGR)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (PGR) zeigte sich in der Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien eine bedeutsame nicht erklärte Heterogenität ohne gleichgerichtete Effekte. Darüber hinaus ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Die Subgruppenanalysen sowie die dazugehörige Ergebnisinterpretation und Beleglage befinden sich in Abschnitt 2.4.4.1. Unter Berücksichtigung der Subgruppendaten ergibt sich weder für Frauen noch für Männer ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen. Ein Zusatznutzen ist damit für den Endpunkt Gesundheitszustand (PGR) nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Obwohl der Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) laut Studienprotokoll erhoben wurde, liegen keine Auswertungen vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tiotropium/Olodaterol im Vergleich zu Tiotropium, ein Zusatznutzen ist für den Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SGRQ-Responder

Für den Endpunkt 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. Dies hat zur Folge, dass eine gesonderte Betrachtung der Ergebnisse für Männer und Frauen notwendig ist. Die Subgruppenanalysen sowie die dazugehörige Ergebnisinterpretation und Beleglage befinden sich in Abschnitt 2.4.4.1. 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.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab. Dieser leitet auf Basis der Auswertungen zu Woche 24 einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Tiotropium/Olodaterol gegenüber Tiotropium für die gesamte Teilpopulation ab.

Nebenwirkungen

SUE und Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt SUE zeigte sich in der Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien eine bedeutsame nicht erklärte Heterogenität ohne gleichgerichtete Effekte. 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 (siehe Abschnitt 2.5.1). Damit ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tiotropium/Olodaterol im Vergleich zu Tiotropium. Ein Zusatznutzen ist damit für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE nicht belegt.

Dies weicht für den Endpunkt Abbruch wegen UE von der Einschätzung des pU ab. Der pU beansprucht hier einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Tiotropium/Olodaterol gegenüber Tiotropium.

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

Tabelle 16 und Tabelle 17 fassen die Ergebnisse zum Vergleich Tiotropium/Olodaterol gegenüber Tiotropium bei Patienten mit COPD-Schweregraden III und IV mit 2 oder mehr Exazerbationen pro Jahr zusammen. Dabei werden wie für Fragestellung 1 die Auswertungen zum Zeitpunkt 52 Wochen herangezogen.

Tabelle 16: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich:

Tiotropium/Olodaterol + ICS vs. Tiotropium + ICS (Fragestellung 2)

Endpunktkategorie Endpunkt	Tiotropium/ Olodaterol + ICS		Tiotropium + ICS		Tiotropium/Olodaterol + ICS vs. Tiotropium + ICS
Studie	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Mortalität					
Gesamtmortalität					
TONADO 1	45	1 (2,2)	28	2 (7,1)	0,31 [0,03; 3,27]; 0,331
TONADO 2	31	1 (3,2)	40	0 (0)	3,84 [0,16; 91,24]; k. A.
Gesamt					0,87 [0,08; 9,87]; 0,909 ^a
Morbidität					
COPD-Symptome (TDI-Responder) ^b					
TONADO 1	44	25 (56,8 ^c)	26	10 (38,5 ^c)	1,48 [0,85; 2,56] ^d ; k. A.
TONADO 2	28	17 (60,7 ^c)	38	21 (55,3 ^c)	1,10 [0,73; 1,66] ^d ; k. A.
Gesamt					1,22 [0,88; 1,70]; 0,231 ^a
Exazerbationen ^e					
TONADO 1	45	23 (51,1)	28	12 (42,9)	1,19 [0,71; 1,99] ^a ; k. A.
TONADO 2	31	18 (58,1)	40	22 (55,0)	1,06 [0,70; 1,59] ^a ; k. A.
Gesamt					1,11 [0,80; 1,53]; 0,535 ^a
schwere Exazerbationen					
TONADO 1	45	8 (17,8)	28	0 (0)	10,72 [0,64; 178,74] ^a ; k. A.
TONADO 2	31	6 (19,4)	40	3 (7,5)	2,58 [0,70; 9,51] ^a ; k. A.
Gesamt					3,32 [1,02; 10,84]; 0,047 ^a
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
SGRQ-Responder ^f					
TONADO 1	43	20 (46,5 ^c)	24	11 (45,8 ^c)	1,02 [0,59; 1,74] ^d ; k. A.
TONADO 2	30	11 (36,7 ^c)	36	18 (50,0 ^c)	0,73 [0,41; 1,3] ^d ; k. A.
Gesamt					0,87 [0,59; 1,29]; 0,497 ^a
Nebenwirkungen					
UE					
TONADO 1	45	35 (77,8)	28	24 (85,7)	–
TONADO 2	31	30 (96,8)	40	35 (87,5)	–
SUE					
TONADO 1	45	12 (26,7)	28	9 (32,1)	0,83 [0,40; 1,71]; k. A.
TONADO 2	31	9 (29,0)	40	7 (17,5)	1,66 [0,70; 3,96]; k. A.
Gesamt					1,12 [0,57; 2,21]; 0,735 ^a
Abbruch wegen UE					
TONADO 1	45	7 (15,6)	28	5 (17,9)	0,87 [0,31; 2,48]; k. A.
TONADO 2	31	5 (16,1)	40	2 (5,0)	3,23 [0,67; 15,53]; k. A.
Gesamt					Heterogenität: $Q = 1,87$; $df = 1$; $p = 0,172$; $I^2 = 46,5\%$ ^a

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich:
Tiotropium/Olodaterol + ICS vs. Tiotropium + ICS (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

a: eigene Berechnung; Meta-Analyse mit zufälligen Effekten nach DerSimonian und Laird
b: Patienten mit TDI-Gesamtscore von ≥ 1 Punkt
c: eigene Berechnung
d: Berechnung aus GLM
e: umfasst moderate und schwere Exazerbationen
f: Patienten mit einer Reduktion des SGRQ-Gesamtscore um ≥ 4 Punkte
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

Tabelle 17: Ergebnisse (stetige Endpunkte) – 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	3,35 (0,18)	26	3,42 (0,24)	−0,07 [−0,65; 0,52]; k. A.
TONADO 2	30	3,05 (0,26)	40	3,18 (0,20)	−0,13 [−0,72; 0,46]; k. A.
Gesamt					−0,10 [−0,52; 0,32]; 0,638 ^d
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)					
TONADO 1			keine Daten verfügbar		
TONADO 2					
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: PGR bildet den Gesundheitsstatus auf einer Skala von 1 (sehr viel besser) über 4 (keine Änderung) bis 7 (sehr viel schlechter) ab					
d: eigene Berechnung; Meta-Analyse mit zufälligen Effekten nach DerSimonian und Laird					
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; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus					

Der pU präsentiert Ergebnisse und Subgruppenauswertungen zu Fragestellung 2, leitet jedoch keinen Zusatznutzen für diese Teilpopulation ab. Daher entfällt in der nachfolgenden Ergebnisdarstellung jeweils die Beschreibung der Abweichung von der Einschätzung des pU.

Als Begründung für sein Vorgehen führt der pU eine unzureichende Zuteilbarkeit der Patienten zu Fragestellung 2 an (siehe Abschnitt 2.7.2.1).

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigte sich in der Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergab sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tiotropium/Olodaterol + ICS im Vergleich zu Tiotropium + ICS, ein Zusatznutzen ist damit für die Gesamtmortalität nicht belegt.

Morbidität

COPD-Symptome (TDI-Responder)

Für den Endpunkt COPD-Symptome (TDI-Responder) zu Woche 52 zeigte 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 + ICS im Vergleich zu Tiotropium + ICS, ein Zusatznutzen ist damit für den Endpunkt COPD-Symptome (TDI-Responder) nicht belegt.

Exazerbationen

Für den Endpunkt Anteil Patienten mit Exazerbationen (moderate und schwere) zeigte 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 + ICS im Vergleich zu Tiotropium + ICS, ein Zusatznutzen ist damit für den Endpunkt Exazerbationen nicht belegt.

Die Ergebnisse zum ergänzend dargestellten Endpunkt jährliche Rate moderater und schwerer Exazerbationen finden sich in Anhang A.

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.

Die Ergebnisse zum ergänzend dargestellten Endpunkt jährliche Rate schwerer Exazerbationen finden sich in Anhang A.

Gesundheitszustand (PGR)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (PGR) zeigte sich in der Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien kein relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tiotropium/Olodaterol + ICS im

Vergleich zu Tiotropium + ICS, ein Zusatznutzen ist damit für den Gesundheitszustand (PGR) nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Obwohl der Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) laut Studienprotokoll erhoben wurde, liegen keine Auswertungen vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tiotropium/Olodaterol im Vergleich zu Tiotropium, ein Zusatznutzen ist für den Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SGRQ-Responder

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ-Responder) zu Woche 52 zeigte 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 + ICS im Vergleich zu Tiotropium + ICS, ein Zusatznutzen ist damit für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ-Responder) nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUE und Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt SUE zeigte sich in der Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigte sich in der Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien eine bedeutsame nicht erklärte Heterogenität ohne gleichgerichtete Effekte. Daraus ergibt sich für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tiotropium/Olodaterol + ICS im Vergleich zu Tiotropium + ICS, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Um mögliche Effektmodifikationen zu identifizieren, wurden für ausgewählte Merkmale die entsprechenden Subgruppen dahin gehend untersucht, ob heterogene Behandlungseffekte vorliegen.

Es wurden Subgruppenanalysen zu folgenden Merkmalen betrachtet:

- Geschlecht
- Altersgruppe (< 65, ≥ 65 bis < 75 und ≥ 75)
- COPD-Schweregrad (GOLD II, GOLD III und GOLD IV)
- Ethnie (Kaukasisch und Nicht-Kaukasisch)
- Region (Ostasien, Osteuropa, Westeuropa, Lateinamerika, Nordamerika, Indien, Australien/Neuseeland/Südafrika)

Bis auf den COPD-Schweregrad waren diese Subgruppenmerkmale a priori für den Endpunkt Lungenfunktion im Studienprotokoll festgelegt.

Wie in Abschnitt 2.7.2.2 beschrieben, erfolgte die Subgruppenanalyse des pU auf kombinierten Daten der beiden Studien unter Verwendung einer Meta-Analyse mit festen Effekten. Da der pU die Homogenität der 2 Studien nicht gezeigt hat, ist dies jedoch kein angemessenes Vorgehen. Abweichend vom Vorgehen des pU wurden daher die Interaktions-p-Werte und Gesamteffekte in einer Meta-Analyse mit zufälligen Effekten neu berechnet. Die Forest Plots der berechneten Meta-Analysen finden sich in Anhang B.

Wie in Abschnitt 2.7.2.2 beschrieben verzichtet der pU auf eine Darstellung der Ergebnisse aus den einzelnen Studien für die jeweiligen Subgruppen und präsentiert nur Gesamtschätzer der Ergebnisse. Es kann daher nicht beurteilt werden, ob die Ergebnisse innerhalb der Subgruppen homogen sind. Um der daraus resultierenden Ergebnisunsicherheit Rechnung zu tragen, wurde vom regelhaften Vorgehen abgewichen [4]. In der vorliegenden Bewertung ist die Voraussetzung für einen Hinweis auf unterschiedliche Subgruppeneffekte gegeben, wenn der Interaktions-p-Wert den Schwellenwert von 0,05 unterschreitet. Bei der Interpretation der Ergebnisse und der Bestimmung der Aussagesicherheit wird auch das Ergebnis der Gesamtpopulation berücksichtigt.

In der vorliegenden Bewertung werden nur die Ergebnisse zu Subgruppen und Endpunkten präsentiert, bei denen es Hinweise (in der vorliegenden Bewertung $p < 0,05$) auf eine Interaktion zwischen Behandlungseffekt und Subgruppenmerkmal gibt und bei denen zudem statistisch signifikante Ergebnisse in mindestens einer Subgruppe vorliegen.

Der pU identifiziert Belege für eine statistisch signifikante Interaktion bei $p < 0,05$ sowie Hinweise bei einem p-Wert $\geq 0,05$ und $< 0,2$.

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

Tabelle 18 bis Tabelle 21 stellen die relevanten Ergebnisse zu Subgruppen bei Patienten mit COPD-Schweregrad II und Patienten mit COPD-Schweregraden III und IV mit weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr dar.

Tabelle 18: Subgruppen (COPD-Symptome [TDI-Responder]) – RCT, direkter Vergleich: Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium (Fragestellung 1)

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
COPD-Symptome (TDI-Responder)^a						
Geschlecht						
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					Interaktion:	0,004 ^b
Männer	323	169 (52,3)	353	188 (53,3)	0,98 [0,85; 1,13] ^b	0,808 ^b
Frauen	133	82 (61,7)	131	54 (41,2)	1,50 [1,17; 1,91] ^b	0,001 ^b
a: Patienten mit TDI-Gesamtscore von ≥ 1 Punkt						
b: eigene Berechnung; Meta-Analyse mit zufälligen Effekten nach DerSimonian und Laird						
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; TDI: Transition-Dyspnea-Index; vs.: versus						

Tabelle 19: Subgruppen (Exazerbationen [moderate und schwere]) – RCT, direkter Vergleich: Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium (Fragestellung 1)

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
Exazerbationen^a						
Schweregrad						
TONADO 1						
GOLD II	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
GOLD III	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
GOLD IV	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
TONADO 2						
GOLD II	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
GOLD III	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
GOLD IV	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Gesamt					Interaktion:	0,002 ^b
GOLD II	289	42 (14,5)	314	70 (22,3)	0,65 [0,46; 0,92] ^b	0,016 ^b
GOLD III	146	44 (30,1)	154	29 (18,8)	1,60 [1,06; 2,41] ^b	0,025 ^b
GOLD IV	37	5 (13,5)	48	13 (27,1)	0,50 [0,20; 1,27] ^b	0,146 ^b
a: umfasst moderate und schwere Exazerbationen						
b: eigene Berechnung; Meta-Analyse mit zufälligen Effekten nach DerSimonian und Laird						
GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall;						
N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; vs.: versus						

Tabelle 20: Subgruppen (Gesundheitszustand [PGR]) – 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 (PGR)^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 = 0,001 ^b
Männer	329	3,01 (0,06)	364	3,05 (0,05)	−0,04 [−0,19; 0,11]; 0,601 ^b
Frauen	134	2,76 (0,10)	135	3,32 (0,10)	−0,56 [−0,84; −0,28]; < 0,001 ^b Hedges' g: −0,48 [−0,72; −0,24] ^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: eigene Berechnung; Meta-Analyse mit zufälligen Effekten nach DerSimonian und Laird c: PGR bildet den Gesundheitsstatus auf einer Skala von 1 (sehr viel besser) über 4 (keine Änderung) bis 7 (sehr viel schlechter) ab d: eigene Berechnung basierend auf den Änderungen zu Studienende (Mittelwerten und Standardfehlern) des MMRM 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; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; vs.: versus					

Tabelle 21: Subgruppen (gesundheitsbezogene Lebensqualität [SGRQ-Responder]) – RCT, direkter Vergleich: Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium (Fragestellung 1)

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						
Geschlecht						
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					Interaktion:	0,014 ^b
Männer	318	160 (50,3)	352	183 (52,0)	0,97 [0,83; 1,12] ^b	0,665 ^b
Frauen	131	79 (60,3)	128	56 (43,8)	1,38 [1,08; 1,75] ^b	0,009 ^b
a: Patienten mit einer Reduktion des SGRQ-Gesamtscore um ≥ 4 Punkte						
b: eigene Berechnung; Meta-Analyse mit zufälligen Effekten nach DerSimonian und Laird						
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						

Morbidität

COPD-Symptome (TDI-Responder)

In der Subgruppenanalyse zum Endpunkt COPD-Symptome (TDI-Responder) zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bezüglich des Merkmals Geschlecht. Im Ergebnis der Meta-Analyse wurde ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Tiotropium/Olodaterol für Frauen festgestellt. Insgesamt ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen für Frauen. Für Männer hingegen ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patienten nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab. Dieser stellte basierend auf der Auswertung der TDI-Responder zu Woche 24 keinen Hinweis auf Effektmodifikation fest.

Exazerbationen

In der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Exazerbationen (moderate und schwere) lag ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bezüglich des Merkmals Schweregrad vor. In der Subgruppenanalyse zeigten sich statistisch signifikante Effekte für Patienten der COPD-Schweregrade II und III. Diese hatten jedoch eine gegensätzliche Effektrichtung. Für Patienten des Schweregrades II zeigte sich ein Vorteil für Tiotropium/Olodaterol und für Patienten des Schweregrades III ein Vorteil für Tiotropium. Das Ausmaß des Effekts war bei

diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt jeweils nicht mehr als geringfügig. Daraus resultiert kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen für Patienten mit COPD-Schweregrad II sowie kein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen für Patienten mit COPD der Schweregrad III. Ein Zusatznutzen wie auch ein geringerer Nutzen ist damit für den Endpunkt Exazerbationen (moderate und schwere) nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab. Dieser identifizierte auf Basis der Auswertung jährlicher Raten moderater und schwerer Exazerbationen jeweils einen Hinweis auf Effektmodifikation durch das Merkmal Alter und einen Beleg durch das Merkmal Schweregrad. Insgesamt leitet der pU für den Endpunkt jährliche Rate an moderaten und schweren Exazerbationen nur für Patienten mit COPD-Schweregrad II einen Beleg für einen Zusatznutzen ab.

Gesundheitszustand (PGR)

In der Subgruppenanalyse zum Endpunkt Gesundheitszustand (PGR) zeigte sich ein Hinweis auf Effektmodifikation bezüglich des Merkmals Geschlecht. Im Ergebnis der Subgruppenanalyse zeigte sich für Frauen ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Tiotropium/Olodaterol. Bei Männern zeigte sich hingegen kein statistisch signifikanter Effekt.

Um zusätzlich die Relevanz der Ergebnisse bei Frauen zu prüfen, wurde die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' g betrachtet. Hierbei lag das 95 %-Konfidenzintervall (KI) der SMD für Frauen vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von $-0,2$. Für diesen Endpunkt besteht eine erhöhte Unsicherheit aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials und der Heterogenität zwischen den Studien TONADO 1 und TONADO 2 auf Gesamtpopulationsebene (siehe Tabelle 11 und Abschnitt 2.7.2.4.2). Obwohl das 95 %-KI unterhalb der Irrelevanzschwelle liegt, ist ein geringfügiger Effekt für diesen Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen nicht auszuschließen. Daher ergibt sich auch für Frauen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist für Frauen und Männer nicht belegt.

Der pU kommt auf Basis seiner Auswertungen zu einem vergleichbaren Ergebnis. Er identifiziert ebenfalls einen statistisch signifikanten Vorteil von Tiotropium/Olodaterol bei Frauen, leitet jedoch aufgrund für ihn fehlender medizinisch-biologischer Rationale keinen Zusatznutzen für Frauen für den Endpunkt Gesundheitszustand (PGR) ab.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SGRQ-Responder

Die Subgruppenanalyse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ-Responder) ergab einen Hinweis auf Interaktion bezüglich des Merkmals Geschlecht. Im Ergebnis der Subgruppenanalyse zeigte sich in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Effekt für Frauen. Für Männer konnte kein statistisch signifikanter Effekt identifiziert werden. Insgesamt ergibt sich daraus ein Hinweis auf einen Zusatznutzen für Frauen. Für Männer

hingegen ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patienten nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Basis der Ergebnisse der gesamten Teilpopulation zu Woche 24 einen Hinweis auf einen Zusatznutzen für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ-Responder) ableitet.

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

Für keinen der eingeschlossenen Endpunkte lag eine Effektmodifikation durch die betrachteten Merkmale vor.

Obwohl der pU die Daten in Modul 4 A des Dossiers präsentiert, leitet er weder für die gesamte Teilpopulation noch für einzelne Subgruppen einen Zusatznutzen ab (siehe Abschnitt 2.7.2.4.1).

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Tiotropium/Olodaterol pro Teilfragestellung auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [4].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

2.5.1.1 Beurteilung des Zusatznutzen auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.4 für die Fragestellung 1 präsentierte Datenlage ergibt für Tiotropium/Olodaterol im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Tiotropium) folgende Bewertungen:

- einen Hinweis auf einen Zusatznutzen hinsichtlich COPD-Symptome (TDI-Responder) für Frauen
- einen Hinweis auf einen Zusatznutzen hinsichtlich gesundheitsbezogener Lebensqualität (SGRQ-Responder) für Frauen

Bestimmung der Endpunktkategorie für den Endpunkt TDI-Responder

Eine Einschätzung, um welche Endpunktkategorie es sich beim TDI handelt, hängt von der Ausgangssituation der Patienten, insbesondere der Schwere ihrer Symptome bzw. der Atemnot ab. Hierfür wären neben den durchschnittlichen Werten zu Studienbeginn der

gesamten für Fragestellung 1 relevanten Teilpopulation auch die Daten der Responder erforderlich. So hätte geprüft werden können, ob sich unter den Respondern im Extremfall ausschließlich Patienten eines bestimmten Symptom-Schweregrades befinden. Eine stratifizierte Auswertung der TDI-Responder nach Ausgangswert hat der pU jedoch nicht vorgelegt. Daher kann bei der Einschätzung lediglich auf die Daten zu Studienbeginn für die gesamte Teilpopulation zurückgegriffen werden. Die entsprechenden Patienten der beiden Studien (TONADO 1 und TONADO 2) hatten einen mittleren Ausgangswert für den Dyspnea Index Wert (BDI), abhängig vom Studienarm von minimal 6,7 bis maximal 7,0. Dieser Wert bildet die Atemnot der Patienten zu Studienbeginn ab, deren Veränderung mit dem TDI gemessen wird. Es sind keine anderen Daten verfügbar, die die Einschätzung der Schwere der Symptome zu Studienbeginn unterstützen könnten.

In einer vorherigen Bewertung zu demselben Indikationsgebiet (A15-06) wurden anhand der BDI-Werte und der Subskala zur Atemlosigkeit des E-RS-Fragebogens ein BDI von 5,7 bis 6,9 als moderate Einschränkung der Patienten bewertet [5]. Da die mittleren Ausgangswerte in der vorliegenden Bewertung in einen vergleichbaren Bereich fallen, werden die Ergebnisse des Endpunktes TDI der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Bestimmung der Endpunktkategorie für den Endpunkt Abbruch wegen UE

Eine Einschätzung, um welche Endpunktkategorie es sich bei den Abbrüchen wegen UE handelt, hängt von der Schwere der UE ab, die zum Abbruch geführt haben. Für die relevanten Teilpopulationen liegen jedoch keine Angaben vor, wie hoch der Anteil von SUE an den Abbrüchen war. Auf die gesamte Studienpopulation bezogen lag der Anteil der SUE an den Abbrüchen wegen UE bei 42,7 % für den Tiotropium/Olodaterol-Arm und bei 39,4 % für den Tiotropium-Arm. Somit liegt der Anteil der schwerwiegenden UE an den UE, die zum Abbruch führten, bei unter 50 %. Die Ergebnisse des Endpunktes Abbruch wegen UE werden der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Ausgehend von diesen Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 22). In der Gesamtschau wird geprüft, ob sich unterschiedliche Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens für die einzelnen Patientengruppen ergeben.

Tabelle 22: 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		
Gesamtmortalität	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 $0,80 \leq KI_o < 0,90$ 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
Gesundheitszustand EQ-5D VAS	keine Daten verfügbar	

(Fortsetzung)

Tabelle 22: 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
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 $0,90 \leq KI_o < 1,00$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
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	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
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; EQ5D: 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		

2.5.1.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Die Ergebnisse zeigten für 2 Endpunkte eine relevante Effektmodifikation durch das Geschlecht. Im Folgenden wird die Gesamtaussage zum Zusatznutzen für Frauen und Männer separat dargestellt.

Frauen

Tabelle 23 fasst die Resultate für Frauen zusammen, die in die Gesamtaussage zum Zusatznutzen einfließen.

Tabelle 23: Frauen: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Tiotropium/Olodaterol im Vergleich zu Tiotropium (Fragestellung 1)

Positive Effekte	Negative Effekte
Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering (nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen: TDI-Responder)	–
Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering (Lebensqualität: SGRQ-Responder)	–
TDI: Transition-Dyspnea-Index; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire	

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 COPD-Symptome (TDI-Responder), jeweils gleicher Wahrscheinlichkeit (Hinweis) und gleichen Ausmaßes (gering).

Zusammenfassend gibt es für Frauen einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Tiotropium/Olodaterol im Vergleich zu Tiotropium.

Männer

Tabelle 24 fasst die Resultate für Männer zusammen, die in die Gesamtaussage zum Zusatznutzen einfließen.

Tabelle 24: Männer: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Tiotropium/Olodaterol im Vergleich zu Tiotropium (Fragestellung 1)

Positive Effekte	Negative Effekte
–	–

Auf der Grundlage der vorliegenden Ergebnisse zeigen sich in der Gruppe der Männer in der Gesamtschau weder positive noch negative Effekte.

Zusammenfassend ist für Männer ein Zusatznutzen von Tiotropium/Olodaterol im Vergleich zu Tiotropium nicht belegt.

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

2.5.2.1 Beurteilung des Zusatznutzen auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.4 für die Fragestellung 2 präsentierte Datenlage ergibt für Tiotropium/Olodaterol im Vergleich zu zweckmäßigen Vergleichstherapie (Tiotropium) folgende Bewertungen:

- einen Beleg für einen geringeren Nutzen hinsichtlich schwerer Exazerbationen

Tabelle 25: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Tiotropium/Olodaterol (+ ICS) vs. Tiotropium + ICS (Fragestellung 2)

Endpunktkategorie Endpunkt Merkmal	Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium Ereignisanteil ^a bzw. MW Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
Mortalität		
Gesamtmortalität	TIO/OLO: 2,2 % bis 3,2 % TIO: 0 % bis 7,1 % RR: 0,87 [0,08; 9,87] p = 0,909	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
COPD-Symptome (TDI-Responder)	TIO/OLO: 56,8 % bis 60,7 % TIO: 38,5 % bis 55,3 % RR: 1,22 [0,88; 1,70] p = 0,231	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Exazerbationen	TIO/OLO: 51,1 % bis 58,1 % TIO: 42,9 % bis 55,0 % RR: 1,11 [0,80; 1,53] p = 0,535	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
schwere Exazerbationen	TIO/OLO: 17,8 % bis 19,4 % TIO: 0 % bis 7,5 % RR: 3,32 [1,02; 10,84] RR: 0,30 [0,09; 0,98] ^d p = 0,047 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ geringerer Nutzen, Ausmaß: gering
Gesundheitszustand PGR ^e	TIO/OLO: 3,05 bis 3,35 TIO: 3,18 bis 3,42 MD: -0,10 [-0,52; 0,32] p = 0,638	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand EQ5D VAS	keine Daten verfügbar	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
SGRQ-Responder	TIO/OLO: 36,7 % bis 46,5 % TIO: 45,8 % bis 50,0 % RR: 0,87 [0,59; 1,29] p = 0,497	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUE	TIO/OLO: 26,7 % bis 29,0 % TIO: 17,5 % bis 32,1 % RR: 1,12 [0,57; 2,21] p = 0,735	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UE	heterogene Ergebnisse ohne gleichgerichtete Effekte ^f	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 25: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Tiotropium/Olodaterol (+ ICS) vs. Tiotropium + ICS (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

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: PGR bildet Gesundheitsstatus auf Skala von 1 (sehr viel besser) über 4 (keine Änderung) bis 7 (sehr viel schlechter) ab
 f: Aufgrund heterogener Datenlage keine Angabe eines gemeinsamen Effektschätzers möglich
 COPD chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; EQ5D: 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; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TDI: Transition-Dyspnea-Index; TIO: Tiotropium; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

2.5.2.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 26 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 26: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Tiotropium/Olodaterol im Vergleich zu Tiotropium (Fragestellung 2)

Positive Effekte	Negative Effekte
–	Beleg für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: gering (schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen: schwere Exazerbationen)

Auf Grundlage der vorgelegten Ergebnisse ergibt sich in der Gesamtschau auf Endpunktebene ein negativer Effekt in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen (schwere Exazerbationen).

Zusammenfassend ergibt dies einen Beleg für einen geringeren Nutzen von Tiotropium/Olodaterol + ICS im Vergleich zu Tiotropium + ICS.

2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 27 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Tiotropium/Olodaterol im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Tiotropium dar.

Tabelle 27: Tiotropium/Olodaterol: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzen

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 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				

Die Gesamtbewertung weicht von der des pU ab. Der pU leitet basierend auf seinen Analysen für Patienten der Teilpopulation 1 einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ab, den er auf eine Verbesserung der Lebensqualität und Vermeidung von UE zurückführt.

Für Teilpopulation 2 leitet der pU keinen Zusatznutzen ab (siehe Abschnitt 2.7.2.4.1).

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

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Studie BI 1237.5 (TONADO 1)

Boehringer Ingelheim. Combined analysis of efficacy data obtained in the twin studies 1237.5 and 1237.6: randomised, double-blind, parallel group studies to assess the efficacy and safety of 52 weeks of once daily treatment of orally inhaled tiotropium + olodaterol fixed dose combination (2.5 µg / 5 µg; 5 µg / 5 µg) (delivered by the Respimat Inhaler) compared with the individual components (2.5 µg and 5 µg tiotropium, 5 µg olodaterol) (delivered by the Respimat Inhaler) in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) [TONadoTM 1 and TONadoTM 2]; study 1237.9991 (1237.5 and 1237.6 combined); clinical trial report [unveröffentlicht].

Boehringer Ingelheim. A randomised, double-blind, parallel group study to assess the efficacy and safety of 52 weeks of once daily treatment of orally inhaled tiotropium + olodaterol fixed dose combination (2.5 µg / 5 µg; 5 µg / 5 µg) (delivered by the Respimat Inhaler) compared with the individual components (2.5 µg and 5 µg tiotropium, 5 µg olodaterol) (delivered by the Respimat Inhaler) in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) [TONado 1]; study 1237.5; clinical trial report [unveröffentlicht].

Boehringer Ingelheim. A randomised, double-blind, parallel group study to assess the efficacy and safety of 52 weeks of once daily treatment of orally inhaled tiotropium + olodaterol fixed dose combination (2.5 µg / 5 µg; 5 µg / 5 µg) (delivered by the Respimat Inhaler) compared with the individual components (2.5 µg and 5 µg tiotropium, 5 µg olodaterol) (delivered by the Respimat Inhaler) in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 17.02.2015]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010668-40.

Boehringer Ingelheim. Tiotropium + olodaterol fixed dose combination (FDC) versus tiotropium and olodaterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 19.06.2015 [Zugriff: 19.10.2015]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01431274>.

Boehringer Ingelheim. Tiotropium + olodaterol fixed dose combination (FDC) versus tiotropium and olodaterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 19.06.2015 [Zugriff: 26.10.2015]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01431274>.

Buhl R, Maltais F, Abrahams R, Bjermer L, Derom E, Ferguson G et al. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2-4). Eur Respir J 2015; 45(4): 969-979.

Studie BI 1237.6 (TONADO 2)

Boehringer Ingelheim. Combined analysis of efficacy data obtained in the twin studies 1237.5 and 1237.6: randomised, double-blind, parallel group studies to assess the efficacy and safety of 52 weeks of once daily treatment of orally inhaled tiotropium + olodaterol fixed dose combination (2.5 µg / 5 µg; 5 µg / 5 µg) (delivered by the Respimat Inhaler) compared with the individual components (2.5 µg and 5 µg tiotropium, 5 µg olodaterol) (delivered by the Respimat Inhaler) in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) [TONadoTM 1 and TONadoTM 2]; study 1237.9991 (1237.5 and 1237.6 combined); clinical trial report [unveröffentlicht].

Boehringer Ingelheim. A randomised, double-blind, parallel group study to assess the efficacy and safety of 52 weeks of once daily treatment of orally inhaled tiotropium + olodaterol fixed dose combination (2.5 µg / 5 µg; 5 µg / 5 µg) (delivered by the Respimat Inhaler) compared with the individual components (2.5 µg and 5 µg tiotropium, 5 µg olodaterol) (delivered by the Respimat Inhaler) in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) [TONado 2]; study 1237.6; clinical trial report [unveröffentlicht].

Boehringer Ingelheim. A randomised, double-blind, parallel group study to assess the efficacy and safety of 52 weeks of once daily treatment of orally inhaled tiotropium + olodaterol fixed dose combination (2.5 µg / 5 µg; 5 µg / 5 µg) (delivered by the Respimat Inhaler) compared with the individual components (2.5 µg and 5 µg tiotropium, 5 µg olodaterol) (delivered by the Respimat Inhaler) in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) [TONadoTM 2] [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 17.02.2015]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010669-22.

Boehringer Ingelheim. Tiotropium + olodaterol fixed dose combination (FDC) versus tiotropium and olodaterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 19.06.2015 [Zugriff: 19.10.2015]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01431287>.

Boehringer Ingelheim. Tiotropium + olodaterol fixed dose combination (FDC) versus tiotropium and olodaterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 19.06.2015 [Zugriff: 26.10.2015]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01431287>.

Buhl R, Maltais F, Abrahams R, Bjermer L, Derom E, Ferguson G et al. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2-4). Eur Respir J 2015; 45(4): 969-979.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3, Abschnitt 3.1 des Dossiers.

Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt festgelegt:

- ab einem mittleren Schweregrad ($50 \% \leq FEV_1 < 80 \%$ Soll): langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol) oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropium) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen (Fragestellung 1)
- bei darüber hinausgehenden Schweregraden ($30 \% \leq FEV_1 < 50 \%$ Soll bzw. $FEV_1 < 30 \%$ Soll oder respiratorische Insuffizienz) mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr: zusätzlich inhalative Kortikosteroide (Fragestellung 2)

Der pU ist der Festlegung des G-BA gefolgt und hat als Vergleichstherapie für Fragestellung 1 Tiotropium sowie für Fragestellung 2 Tiotropium und zusätzlich inhalative Kortikosteroide ausgewählt. Er begründet dies mit der Beratung durch den G-BA und dem Vorliegen entsprechender Studiendaten zum Vergleich mit dem Wirkstoff Tiotropium.

Dem Vorgehen des pU wird gefolgt.

Der pU beschreibt in Modul 4 A, Abschnitt 4.2.1 außerdem, dass auch Olodaterol als zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen werden könne. Er gibt an, Ergebnisse zu diesem Vergleich unterstützend darzustellen, aber nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens gegenüber Olodaterol heranzuziehen. Olodaterol entspricht nicht der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA. In Übereinstimmung mit dem pU wird der Vergleich von Tiotropium/Olodaterol gegenüber Olodaterol nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen und daher auch nicht weiter kommentiert.

2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienauswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU ist der Nachweis und die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens der festen Wirkstoffkombination Tiotropium/Olodaterol bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit COPD ab einem mittleren Schweregrad gegenüber der vom G-BA empfohlenen zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Bewertung soll bezüglich patientenrelevanter Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen auf der Basis von RCT mit einer Mindestbeobachtungsdauer von 24 Wochen erfolgen.

Basierend auf den Empfehlungen des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie leitet der pU 2 für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulationen ab:

- Teilpopulation 1 umfasst Patienten, die gemäß (zuletzt gültiger) Nationaler VersorgungsLeitlinie (NVL) nicht für eine ICS-Therapie in Frage kommen und diese auch nicht erhalten, Patienten mit mittelgradiger COPD (Schwergrad II) und Patienten mit schwerer oder sehr schwerer COPD (Schweregrad III und IV) mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr.
- Teilpopulation 2 umfasst Patienten mit schwerer oder sehr schwerer COPD (Schweregrad III und IV), die gemäß (letztgültiger) NVL für eine ICS-Therapie in Frage kommen, d. h. mindestens 2 Exazerbationen pro Jahr haben, und eine solche Therapie auch erhalten.

Der Fragestellung und den Einschlusskriterien des pU sowie der Aufteilung in 2 Teilfragestellungen wird gefolgt.

ICS-Einsatz bei Patienten der Fragestellung 2

Der pU ist dem G-BA bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und hinsichtlich des Einsatzes von ICS gefolgt. Er gibt jedoch an, dass der Einsatz von ICS bei COPD-Patienten von der leitlinienkonformen Gabe abweiche und demnach auch von den Vorgaben des G-BA. Zudem ließe sich der leitliniengerechte Einsatz von ICS in der Regel in klinischen Studien nicht oder nur näherungsweise überprüfen, da die Informationen zur Exazerbationshäufigkeit nur für das Jahr vor Studieneinschluss vorlägen und damit keine Rückschlüsse auf die Exazerbationshäufigkeit vor Initiierung einer ICS-Therapie zuließen. Die Zuordnung von Patienten zur Teilpopulation 2 gemäß den Empfehlungen des G-BA sei daher nur unvollständig möglich. Der pU sieht die Aussagen zu Teilpopulation 2 daher als nicht valide an.

Diesen Argumenten des pU wird nicht gefolgt. In einer Studie kann zwar die Situation vorliegen, dass aufgrund der fehlenden Informationen zur Exazerbationshäufigkeit vor Beginn der ICS-Therapie eine exakte Operationalisierung der relevanten Patienten nicht möglich ist. Hilfsweise ist jedoch eine Operationalisierung anhand der Exazerbationen im Vorjahr angemessen, da der ICS-Einsatz die Exazerbationsrate zwar signifikant aber nur mäßig senkt. Dies zeigte die Studie von Burge 2000 [6]: Der Median der jährlichen Exazerbationsrate der mit ICS behandelten Teilnehmer lag bei rund 1,0 im Vergleich zu 1,3 bei den mit Placebo behandelten Teilnehmern. Zudem wäre es möglich, die Zusammensetzung der Studienpopulation über Einschlusskriterien zu steuern, die den Vorgaben entsprechen. Abweichend vom pU wird daher davon ausgegangen, dass basierend auf den Festlegungen des G-BA valide Aussagen für Teilpopulation 2 möglich sind.

Patienten mit COPD-Schweregrad I

Gemäß der Fachinformation ist Tiotropium/Olodaterol als Bronchodilatator zur Dauerbehandlung indiziert, um bei erwachsenen Patienten mit COPD die Symptome zu lindern [7].

Unter Berücksichtigung der von der letztgültigen Version der NVL COPD [8] empfohlenen Stufentherapie wie auch den aktuellen GOLD-Empfehlungen [3] ist davon auszugehen, dass das Arzneimittel als Erhaltungstherapie im Regelfall erst ab COPD-Schweregrad II ($50\% \leq FEV_1 < 80\%$ Soll) eingesetzt wird. Entsprechend hat der G-BA für Patienten mit COPD-Schweregrad I keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Die Behandlung von Patienten mit COPD-Schweregrad I ist daher nicht Gegenstand der vorliegenden Bewertung. Der pU hat konsequenterweise Patienten mit COPD-Schweregrad I weder in seine Fragestellung eingeschlossen noch hat er entsprechende Daten vorgelegt. Dem Vorgehen des pU wird gefolgt.

Studiendauer

Der pU legt als Mindestdauer der Studien 24 Wochen fest.

Diesem Vorgehen wird gefolgt. Sowohl die US-amerikanische Zulassungsbehörde Food and Drug Administration als auch die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency empfehlen in ihren entsprechenden Leitlinien für Arzneimittelstudien zu COPD-Symptomen eine Mindeststudiendauer von 6 Monaten, zur Untersuchung eines Effektes auf Exazerbationen eine Dauer von einem Jahr [9,10]. Beide Behörden halten es zwar für möglich, Effekte auf COPD-Symptome in Studien mit einer Dauer von 12 bis 24 Wochen zu zeigen; ob es sich aber um einen dauerhaften Effekt handele, sei nur in Studien mit einer Dauer von mindestens einem Jahr zu zeigen [9,10]. Vor diesem Hintergrund wird im Rahmen der Fragestellung dieser Nutzenbewertung eine Studiendauer von mindestens 6 Monaten herangezogen. Sofern Auswertungen für längere Zeiträume vorliegen, werden diese bevorzugt herangezogen, um Aussagen zu langfristigen Effekten der Behandlung zu ermöglichen.

2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Verzerrungsaspekte

Die Angaben des pU zum Vorgehen bei der Bewertung von Verzerrungsaspekten befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCTs. Er bezieht sich für die Analyse des Verzerrungspotenzials auf die vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. Dieser Methodik wird gefolgt.

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

Die Angaben des pU zur Darstellung von Studiendesign und Patientencharakteristika sowie zur Auswahl der Endpunkte für die Bewertung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

Studiendesign

Der pU gibt an, relevante Studien gemäß den Anforderungen des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements darzustellen. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Patientencharakteristika

Der pU wählte zur Charakterisierung der Patientenpopulation die Kriterien Alter, Geschlecht, Ethnie, Region, Rauchverhalten und Body-Mass-Index (BMI). Er begründet diese Auswahl nicht.

Ethnie, Region und Body-Mass-Index werden in der vorliegenden Nutzenbewertung abweichend vom Dossier nicht dargestellt. Hingegen fehlen im Dossier des pU Angaben zur Dauer der COPD-Erkrankung sowie zur COPD-Vor- und Begleitmedikation für die relevanten Teilpopulationen.

Endpunkte

Der pU beschreibt in Modul 4 A, Abschnitt 4.2.5.2 die von ihm betrachteten Endpunkte und begründet, weshalb sie aus seiner Sicht als patientenrelevant einzuschätzen sind. Er beschreibt zudem die Erhebungszeitpunkte der Endpunkte.

Die Auswahl der für die Bewertung des Zusatznutzens von Tiotropium/Olodaterol relevanten Endpunkte erfolgte unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung und wird in Abschnitt 2.7.2.4.3 dargestellt. Abweichend vom pU werden für die vorliegende Bewertung zudem für alle relevanten Endpunkte die Daten nach 52 Wochen Beobachtungsdauer herangezogen (siehe Abschnitt 2.4.3)

Statistische Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers. Im Folgenden wird nur die für die Nutzenbewertung relevante statistische Methodik kommentiert.

Meta-Analysen

Der pU beschreibt in Abschnitt 4.2.5.3 in Modul 4 A des Dossiers die statistische Methodik zur Durchführung von Meta-Analysen. Dieser Methodik wird nicht gefolgt.

Der pU führt die Meta-Analysen anhand von Daten aus den 2 Studien TONADO 1 und TONADO 2 durch. Die 2 Studien wurden in verschiedenen Ländern mit identischen

Protokollen durchgeführt. Während für den Endpunkt Lungenfunktion getrennte Auswertungen geplant waren, sollten die Endpunkte SGRQ und TDI ausschließlich gemeinsam ausgewertet werden. Beide Studien sind multizentrische Studien, die in mehreren Ländern durchgeführt wurden.

Für die Auswertung im Dossier wählt der pU ein Modell mit festen Effekten, basierend auf den individuellen Patientendaten. Gemäß den Methoden des IQWiG ist das Verwenden von festen Effekten nur in begründeten Fällen und unter Nachweis homogener Effekte vorgesehen [4]. Auf eine formale Beschreibung des Umgangs mit möglicher Heterogenität verzichtet der pU jedoch.

Der pU begründet die Verwendung eines Modells mit festen Effekten damit, dass es sich bei den 2 Studien um Schwesterstudien mit identischen Protokollen handele, die zur selben Zeit in denselben Regionen durchgeführt würden. Allerdings unterscheiden sich die Studien in den Ländern, in denen sie durchgeführt wurden (siehe Tabelle 6). Eine Begründung für die Zuteilung von Ländern oder Prüfzentren zu den Studien wird nicht gegeben. Da die Homogenität der 2 Studien nicht gezeigt wurde, wurden für die Nutzenbewertung soweit möglich eigene Meta-Analysen mit zufälligen Effekten gemäß den Methoden des IQWiG [4] durchgeführt.

Sensitivitätsanalysen

Der pU beschreibt in Abschnitt 4.2.5.4 in Modul 4 A des Dossiers, dass Sensitivitätsanalysen die Robustheit der Resultate der Einzelstudien im Hinblick auf methodische Variationen, wie z. B. das Ersetzen fehlender Werte untersuchen. Es wurden jedoch keine entsprechenden Sensitivitätsanalysen dargestellt.

Der pU beschreibt außerdem Sensitivitätsanalysen zur Prüfung der Robustheit der Ergebnisse von Teilpopulation 2, da für ihn die Operationalisierung der Exazerbationshäufigkeit der Teilpopulation (Patienten der COPD-Schweregrade III und IV mit ≥ 2 Exazerbationen im Jahr vor Studienbeginn) allenfalls eine Annäherung an die vom G-BA benannte Teilpopulation darstelle. Er betrachtet in diesen Analysen zusätzlich Patienten mit ≥ 1 Exazerbation im Vorjahr.

Der Argumentation des pU wird nicht gefolgt und die vorgenommene Operationalisierung der Teilpopulation im Dossier als geeignete Näherung betrachtet. Eine Operationalisierung mit ≥ 2 Exazerbationen im Vorjahr schließt alle für die Fragestellung relevanten Patienten ein. Bei einer Operationalisierung, die alle Patienten mit ≥ 1 Exazerbation im Vorjahr einschließt, kann jedoch nicht mehr sicher davon ausgegangen werden, dass alle Patienten der Fragestellung entsprechen.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Der pU beschreibt in Abschnitt 4.2.5.5 in Modul 4 A des Dossiers, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d. h. zur Analyse von Interaktionen zwischen

Behandlung und Subgruppe eingesetzt wurde. Dieser Methodik wird eingeschränkt gefolgt. Die Abweichungen werden nachfolgend beschrieben.

Der pU stellt die Subgruppenanalysen für den Endpunkt Mortalität nicht dar und begründet dies mit geringen Ereignisraten. Grundsätzlich gibt es keine Mindestzahl an Patienten oder Ereignissen zur Analyse von Subgruppen. Erst durch Betrachtung der Subgruppenergebnisse kann für jeden Einzelfall beurteilt werden, ob verlässliche Aussagen getroffen werden können. Daher sollten Subgruppenergebnisse grundsätzlich unabhängig von den Ereignisraten berichtet werden.

Wie oben beschrieben liefert der pU keine Daten, die die Homogenität der Effekte zwischen den Schwesterstudien belegen und somit die Verwendung einer Meta-Analyse mit festem Effekt rechtfertigen könnten. Darüber hinaus stellt der pU nur die Gesamtschätzer für die beiden Studien für die jeweilige Subgruppe dar. Es werden keine Ergebnisse für die jeweiligen Subgruppen aus den einzelnen Studien dargestellt. Daher kann nicht beurteilt werden, ob die Ergebnisse innerhalb der Subgruppen homogen sind. Der pU stellt p-Werte für den Interaktionstest zwischen Behandlung und Studie dar. Für den Ausschluss einer Interaktion ist zusätzlich die Kenntnis der Ergebnisse in den Populationen erforderlich. Der pU schließt dagegen allein aus dem p-Wert eines Interaktionstests ohne Betrachtung der einzelnen Ergebnisse innerhalb der Subgruppen auf eine Äquivalenz der Ergebnisse. Diesem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt, da ein Interaktionstest allein nicht zum Nachweis der Gleichwertigkeit geeignet ist.

Daher wird in der vorliegenden Dossierbewertung abweichend vom regelhaften Vorgehen nur Subgruppenanalysen berücksichtigt, bei denen der p-Wert des Interaktionstest den Schwellenwert 0,05 unterschreitet. Bei der Interpretation der Ergebnisse dieser Subgruppenanalysen wird außerdem neben den Ergebnissen in den einzelnen Subgruppen auch das Ergebnis der Gesamtpopulation berücksichtigt und die Ergebnissicherheit bei Aussagen basierend auf Subgruppenanalysen herabgestuft.

Die weitere Kommentierung der vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen einschließlich der berücksichtigten potenziellen Effektmodifikatoren erfolgt in Abschnitt 2.7.2.4.3.

Indirekte Vergleiche

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Studienliste des pU

Aus den vorgelegten Unterlagen ergibt sich kein Anzeichen dafür, dass die Liste der Studien des pU unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien zu Tiotropium/Olodaterol identifiziert.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1) des Dossiers.

Der Studienpool des pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Tiotropium/Olodaterol gegenüber Tiotropium enthält 2 Studien. Hierbei handelt es sich um die randomisierten kontrollierten Zulassungsstudien TONADO 1 und TONADO 2.

Dem pU wird hinsichtlich des Einschlusses der beiden Studien gefolgt.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

2.7.2.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.1) des Dossiers.

Die Darstellungen zum Design und zu den Patientenpopulationen sind nachvollziehbar. Der pU stellt die Patientencharakteristika der jeweiligen Teilpopulationen für beide Fragestellungen dar. Angaben zur Dauer der COPD-Erkrankung sowie der Vor- und Begleitmedikation der Studienteilnehmer fehlen jedoch für die relevanten Teilpopulationen.

Der pU beschreibt die Herleitung der Teilpopulationen, die er zur Analyse der Ergebnisse für die beiden Fragestellungen verwendet, in Abschnitt 4.2.5.2 von Modul 4 A des Dossiers. Er legt die Zulassungsstudien TONADO 1 und TONADO 2 vor und betrachtet die relevanten Studienarme, in denen Tiotropium/Olodaterol 5 µg/5 µg und Tiotropium 5 µg eingesetzt wurden.

Diesem Vorgehen des pU wird weitgehend gefolgt. Abweichend vom pU wird davon ausgegangen, dass auch valide Aussagen für Teilpopulation 2 möglich sind (siehe Abschnitt 2.7.2.1).

Relevante Teilpopulationen

Der pU hat zur Beantwortung der beiden Fragestellungen zur Bewertung des Zusatznutzens von Tiotropium/Olodaterol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie folgende Teilpopulationen aus seinen Studien analysiert:

- Fragestellung 1: Patienten mit COPD-Schweregrad II ohne eine Einnahme von ICS bei Studienbeginn und Patienten mit COPD-Schweregraden III und IV mit weniger als 2 Exazerbationen im Vorjahr ohne ICS-Therapie bei Studienbeginn.
- Fragestellung 2: Patienten mit COPD-Schweregraden III und IV mit Einnahme von ICS bei Studienbeginn und mit mindestens 2 Exazerbationen im Vorjahr.

Der Operationalisierung der Teilpopulationen durch den pU wird gefolgt. Dabei wird abweichend vom pU davon ausgegangen, dass auch für Teilpopulation 2 auf Basis der vorliegenden Operationalisierungen valide Aussagen möglich sind (siehe Abschnitt 2.7.2.1).

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.1) an, dass in den von ihm dargestellten Studien ausschließlich Patienten eingeschlossen worden seien, die auch den Diagnosekriterien für COPD der deutschen NVL [8] entsprächen. Zusätzlich würden die Patientencharakteristika der Studie den Angaben des Disease-Management-Programme der Region Nordrhein [11] und der Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) Studie entsprechen [12]. Deshalb

könne von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

Der pU beschreibt außerdem, dass in den Studien, die für die Nutzenbewertung zur Verfügung standen, ausschließlich Raucher und ehemalige Raucher eingeschlossen wurden. Es bleibt unklar, ob die Ergebnisse auf weniger starke Raucher oder Personen, die niemals geraucht haben, übertragbar sind.

Der pU führt des Weiteren an, dass die Analyse der vorliegenden Daten unter Berücksichtigung der letztgültigen NVL einen großen Teil der Patienten aus der Versorgungsrealität unberücksichtigt lasse. Außerdem ließen sich basierend auf der Operationalisierung der Teilpopulation 2 (anhand der Exazerbationen im Jahr vor Studienbeginn) keine validen Aussagen für Fragestellung 2 ableiten. Diesen Argumenten wird nicht gefolgt. Es ist nachvollziehbar, dass der G-BA seine zweckmäßige Vergleichstherapie auf der Basis einer leitliniengerechten Therapie formuliert und diesen Vorgaben wird in der vorliegenden Bewertung gefolgt. Zudem lassen sich abweichend von der Einschätzung des pU anhand der vorgenommenen Operationalisierungen valide Aussagen für Patienten der Fragestellung 2 treffen (siehe Abschnitt 2.7.2.1).

2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3.1, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformationen zu der eingeschlossenen Studie / den eingeschlossenen Studien, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 A (Anhang 4-E).

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der Bewertung wird gefolgt. Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte als niedrig.

Dieser Bewertung wird eingeschränkt gefolgt. In den vorliegenden Studien wurde der Gesundheitszustand mittels der EQ-5D VAS sowie des PGR erhoben. Der pU berichtet jedoch nicht die Ergebnisse des EQ-5D VAS. Somit kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für den Endpunkt Gesundheitszustand nicht ausgeschlossen werden. Die Ergebnisse des Endpunkts PGR werden für beide Fragestellungen entgegen der Bewertung des pU als potenziell hoch verzerrt eingestuft.

Darüber hinaus ist bei der Bewertung der Fragestellung 2 für die Endpunkte Gesundheitszustand (PGR) der Studie TONADO 1 und gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ) beider eingeschlossenen Studien der Aspekt „Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips“ nicht berücksichtigt. Die Anteile von Patienten, die nicht berücksichtigt wurden, sind zwischen den Behandlungsgruppen relevant verschieden (> 5 Prozentpunkte). Die Ergebnisse der End-

punkte gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ) und Gesundheitszustand (PGR) werden für die Fragestellung 2 entgegen der Bewertung des pU als potenziell hoch verzerrt eingestuft.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Wie in Abschnitt 2.7.2.2 zur Methodik der Subgruppenanalysen beschrieben, stellt der pU nur die Gesamtschätzer für die beiden Studien für die jeweilige Subgruppe dar, nicht jedoch die Ergebnisse der einzelnen Studien in den jeweiligen Subgruppen. Da nicht beurteilt werden kann, ob die Ergebnisse innerhalb der Subgruppen homogen sind, führt dies zu einer Unsicherheit der Interpretierbarkeit der Subgruppenergebnisse. Es wird daher angenommen, dass für alle Endpunkte, welche separat für einzelne Subgruppen interpretiert werden, die Aussagesicherheit der Ergebnisse reduziert ist.

Des Weiteren besteht eine Unsicherheit der Interpretierbarkeit der Studienergebnisse bezüglich der Endpunkte Gesundheitszustand (PGR) für Fragestellung 1 und 2 sowie des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ) für Fragestellung 2. Es wird daher angenommen, dass für diese Endpunkte die Aussagesicherheit der Ergebnisse in den beschriebenen Situationen reduziert ist.

2.7.2.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

Berücksichtigte Endpunkte

Mortalität

- Gesamtmortalität: eingeschlossen

Der pU operationalisiert die Gesamtmortalität anhand der im Rahmen der UE-Auswertung erhobenen Todesfälle. Er berücksichtigt dabei alle Todesfälle, die während der Gabe der randomisierten Studienmedikation auftreten (on treatment fatal adverse event) und alle, die während der Nachbeobachtungszeit auftreten (post treatment fatal adverse events). Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Morbidität

- Exazerbationen: eingeschlossen

Bei den vom pU als Exazerbationen bezeichneten Ereignissen handelt es sich um akute Verschlechterungen oder das neue Auftreten von 2 oder mehr COPD-Symptomen an 3 oder mehr aufeinanderfolgenden Tagen, die eine Veränderung der Behandlung notwendig machen. Der pU klassifiziert die Exazerbationen wie folgt:

- Milde Exazerbationen: Verschreibung eines neuen Bronchodilatators als Erhaltungstherapie

- Moderate Exazerbationen: Einnahme von Antibiotika und / oder systemischen Kortikosteroiden ohne Hospitalisierung
- Schwere Exazerbationen: Hospitalisierung

Der pU legt Auswertungen zu 4 verschiedenen Operationalisierungen vor: Alle Exazerbationen, moderate und schwere Exazerbationen, moderate Exazerbationen sowie schwere Exazerbationen. Abweichend vom pU werden in der vorliegenden Bewertung ausschließlich moderate und schwere Exazerbationen herangezogen. Diese werden gemeinsam als „Exazerbationen“ betrachtet. Zusätzlich werden schwere Exazerbationen aufgrund der Schwere der Symptomatik getrennt betrachtet. Milde Exazerbationen, deren Symptomatik so schwach ausgeprägt ist, dass sie keine weiteren Interventionen wie eine Gabe von zusätzlichen Medikamenten oder eine Hospitalisierung nach sich ziehen, sind hingegen für die vorliegende Bewertung nicht relevant.

Entgegen dem Vorgehen des pU wird der Anteil Patienten mit Exazerbationen bewertet und nicht die jährlichen Exazerbationsraten. Die Exazerbationsraten werden jedoch ergänzend in Tabelle 32, Tabelle 33 und in Anhang A dargestellt.

- COPD-Symptome (TDI): eingeschlossen

Der TDI-Fragebogen misst die Ausprägung des COPD-Hauptsymptoms Dyspnoe anhand von 3 Subskalen, die Werte von -3 bis +3 annehmen können. Ein Wert von 1 bedeutet eine geringe Verbesserung gegenüber dem mit dem BDI erhobenen Zustand zu Studienbeginn und bedeutet, dass der Patient z. B. eine anstrengendere Arbeit aufnehmen kann, ohne außer Atem zu geraten. Die aus den 3 Subskalen resultierende Summe wird als Focal Score (Gesamtscore) bezeichnet. Der pU stellt für den TDI sowohl Auswertungen der Mittelwertdifferenz des TDI-Gesamtscores als auch Responderanalysen dar.

Die Mittelwertdifferenz des TDI-Gesamtscores fließt nicht in die Bewertung ein. Abweichend vom Vorgehen des pU wird nur die Responderanalyse und zwar zu Woche 52 eingeschlossen, da diese eine Einschätzung der Relevanz des Effekts erlaubt. Wie im Dossier wird als Responsekriterium ein Wert des Gesamtscores von ≥ 1 verwendet, da es sich um einen validierten Wert handelt [13]. Darüber hinaus werden abweichend vom pU ausschließlich die Ergebnisse zu Woche 52 herangezogen. Zur Auswahl des Datenschnitts zu Woche 52 siehe Abschnitte 2.4.3 und 2.7.2.1.

- Einsatz von Notfallmedikation: nicht eingeschlossen

Die Notfallmedikation mit Salbutamol wurde über das Wochenmittel der Anzahl von Inhalationen des Notfallmedikaments pro Tag von Woche 1 bis 52 erhoben.

Dem Einschluss des Endpunktes Notfallmedikation wird nicht gefolgt, da der Gebrauch der Notfallmedikation allenfalls ein Surrogatendpunkt ist. So hat auch der G-BA zuletzt in seinem Beschluss zu Umeclidinium/Vilanterol die Notfallbehandlung als Surrogatendpunkt für die

COPD-Symptomatik eingestuft und nicht per se als patientenrelevant. Die Kriterien, die einen Einsatz der Notfallmedikation begründen, können patientenindividuell unterschiedlich sein [14]. Die COPD-Symptomatik hat der pU zudem in den vorgelegten Studien direkt über das validierte Messinstrument TDI erhoben. Der pU legt zudem keine Daten zur Validierung des Surrogatendpunktes Notfallmedikation vor (siehe auch Abschnitt 2.7.2.9.4).

- Lungenfunktion (FEV_1): nicht eingeschlossen

Der pU hat 2 Operationalisierungen der Lungenfunktion eingeschlossen: FEV_1 gemessen mithilfe der AUC_{0-3h} und des Talwertes.

Der pU beschreibt FEV_1 als Surrogatendpunkt für die COPD-Symptomatik ohne jedoch Daten zur Validierung des Surrogatendpunktes vorzulegen (siehe auch Abschnitt 2.7.2.9.4). Des Weiteren stuft der pU diesen Endpunkt als „supportiv“ ein und zieht ihn nicht als eigenständigen, patientenrelevanten Endpunkt heran.

Dem pU wird in der Auffassung gefolgt, dass der FEV_1 nicht patientenrelevant ist. Folglich wird dieser Endpunkt nicht in die Bewertung eingeschlossen.

- Gesundheitszustand (PGR): eingeschlossen

Der PGR erfasst den subjektiven Eindruck des Patienten zu Verbesserung oder Verschlechterung seines Gesundheitszustandes im Vergleich zum Referenzzeitpunkt bei Studienbeginn. Die Änderungen werden anhand einer 7-Punkte Skala von 1 (sehr viel besser), über 4 (keine Änderung) bis 7 (sehr viel schlechter) vom Patienten festgehalten.

Der Endpunkt wird eingeschlossen, aber abweichend vom pU der Morbidität und nicht der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet, da die beschriebene Operationalisierung nicht alle Dimensionen der Lebensqualität abdeckt.

- Gesundheitszustand (EQ-5D VAS): eingeschlossen

Die Erhebung der Selbsteinschätzung des Gesundheitszustands über den EQ-5D VAS erfolgt anhand einer vertikal eingeteilten (0 bis 100), 20 cm hohen Skala, auf welcher der Patient die Frage hinsichtlich seines Gesundheitszustandes zum Zeitpunkt der Messung beantwortet. Dabei stehen 0 (am unteren Ende der Skala) für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 (am oberen Ende) für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand.

Daten zu diesem Endpunkt wurden gemäß Studienprotokoll erhoben, werden aber vom pU nicht vorgelegt. Eine Bewertung dieses Endpunktes ist somit nicht möglich.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ): eingeschlossen

Beim SGRQ handelt es sich um ein Selbsterhebungsinstrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit chronischen Atemwegserkrankungen. Erfasst

werden in 3 Subskalen die Häufigkeit und Ausprägung von Symptomen, die Beeinträchtigung bei (Alltags-)Aktivitäten und die empfundene Belastung durch Krankheitsaspekte wie Symptomatik und psychosoziale Probleme. Anhand dieser 3 Subskalen wird ein gewichteter Gesamtscore ermittelt. Höhere Werte der Scores zeigen eine höhere Beeinträchtigung an. Der pU stellt sowohl Auswertungen der Mittelwertdifferenz des Gesamtscores als auch Responderanalysen dar.

Die Mittelwertdifferenz des SGRQ-Gesamtscores fließt nicht in die Bewertung ein. Darüber hinaus werden abweichend vom pU ausschließlich die Ergebnisse zu Woche 52 herangezogen. Wie im Dossier wird als Responsekriterium eine Reduktion des Gesamtscores von mindestens 4 Punkten verwendet, da es sich hierbei um einen validierten Wert handelt [15]. Zur Auswahl des Datenschnitts zu Woche 52 siehe Abschnitte 2.4.3 und 2.7.2.1.

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UE: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UE wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UE wird lediglich ergänzend dargestellt.

- Gesamtrate SUE: eingeschlossen
- Abbruch wegen UE: eingeschlossen
- UE von besonderem Interesse: nicht eingeschlossen

Der pU hat in seinem Dossier Auswertungen für die relevanten Teilpopulationen zu einer Reihe von a priori definierten spezifischen UE-Auswertungen, operationalisiert als Standardized MedDRA Queries (SMQ), vorgelegt. Es fehlen hingegen Übersichten zu häufigen UE, SUE und Abbrüchen wegen UE differenziert nach System Organ Classes (SOC) und Preferred Term (PT) für die relevanten Teilpopulationen, sodass diese in Modul 5 des Dossiers ausschließlich für die Gesamtpopulationen der Studien vorliegen.

Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Eine Auswahl spezifischer UE auf Basis der Häufigkeit wäre nötig gewesen, um eventuelle Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz zu untersuchen. Die präsentierten SMQs decken jedoch nicht das komplette UE-Spektrum ab. Im Übrigen findet der pU für keine der von ihm präsentierten spezifischen UE statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Der pU hat Subgruppenanalysen für die folgenden Merkmale durchgeführt:

- Geschlecht
- Altersgruppe (< 65, ≥ 65 bis < 75 und ≥ 75 Jahre)

- Ethnie (kaukasisch, schwarz, asiatisch, uramerikanisch)
- Region (Ostasien, Osteuropa, Westeuropa, Lateinamerika, Nordamerika, Indien, Australien/Neuseeland/Südafrika)
- Krankheitsschwere (COPD-Schweregrade II, III und IV)

Der pU begründet die Auswahl mit den vorgeschriebenen Subgruppenanalysen nach der Verfahrensordnung [2]. Mit Ausnahme des Schweregrades waren die Analysen und die Trennpunkte für den Endpunkt FEV₁ a priori definiert. Bei den Kategorien zu Altersgruppen, Ethnien und Regionen fasst der pU post hoc dann Kategorien zusammen, wenn sie nur sehr wenige Patienten umfassen.

Dieses Vorgehen ist in der vorliegenden Situation nachvollziehbar, da die relevanten Kategorien jeweils gar keine oder nur wenige Patienten umfassten. So bestand beispielsweise die ursprünglich geplante Kategorie der ≥ 85 -Jährigen aus insgesamt 3 Patienten oder, die Kategorie zu Ethnie pazifisch enthielt gar keine Patienten.

Der pU legt für den patientenrelevanten Endpunkt Mortalität keine Subgruppenanalyse vor, da aus seiner Sicht zu wenige Ereignisse aufgetreten sind. Diesem Argument wird nicht gefolgt (siehe 2.7.2.2).

Wie in Abschnitt 2.7.2.2 beschrieben, erfolgt die Subgruppenanalyse des pU auf kombinierten Daten der beiden Studien, obwohl der pU die Homogenität der Studien innerhalb der Subgruppen nicht belegt. Eine Analyse der Subgruppenergebnisse beider Studien in einer Meta-Analyse mit festem Effekt ist somit nicht gerechtfertigt. Abweichend vom Vorgehen des pU wurden daher die Ergebnisse mit in einer Meta-Analyse mit zufälligen Effekten zu Woche 52 neu berechnet.

Abweichend vom regelhaften Vorgehen [4] ist in der vorliegenden Bewertung die Voraussetzung für einen Hinweis auf unterschiedliche Subgruppeneffekte gegeben, wenn der Interaktions-p-Wert den Schwellenwert von 0,05 unterschritten hat. Zur Ableitung der Aussagesicherheit wird bei der Interpretation der Ergebnisse auch das Ergebnis der Gesamtpopulation berücksichtigt. Dieses Vorgehen wurde gewählt, um der erhöhten Ergebnisunsicherheit der vorliegenden Daten Rechnung zu tragen. Wie in Abschnitt 2.7.2.2 beschrieben begründet sich die Ergebnisunsicherheit aus dem fehlenden Homogenitätsnachweis und dem somit ungerechtfertigten Einsatz einer Meta-Analyse mit festen Effekten sowie dem Fehlen der Subgruppendaten der Einzelstudien.

2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Tiotropium/Olodaterol herangezogen.

2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Tiotropium/Olodaterol herangezogen.

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Der pU stellt in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.2.3) unterstützend einen Vergleich von Tiotropium/Olodaterol gegenüber der Einzelkomponente Olodaterol dar. Dieser basiert ebenfalls auf Studienarmen der Studien TONADO 1 und TONADO 2. Er zieht diese Daten jedoch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran. Die Angaben werden daher nicht weiter kommentiert (siehe Abschnitt 2.7.1).

In Modul 4 A (Abschnitt 4.4) des Dossiers legt der pU zusätzlich eine weitere unterstützende Darstellung der Ergebnisse ohne Berücksichtigung der ICS-Therapie vor. Dies begründet der pU damit, dass die Teilpopulationen 1 und 2 nicht präspezifiziert waren und eine post-hoc-Selektion der Daten erforderten. Der pU sieht darin die externe Validität der Daten beeinträchtigt.

Diesem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt und die Ableitung des Zusatznutzens von Tiotropium/Olodaterol anhand der Vorgaben des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und den daraus resultierenden Fragestellungen durchgeführt. Weder eine Betrachtung der Gesamtpopulation noch ein Vergleich gegenüber Olodaterol kann zur Beantwortung der für die Bewertung relevanten Fragestellungen, basierend auf den Vorgaben des G-BA, beitragen.

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU beschreibt, dass zur Nutzenbewertung von Tiotropium/Olodaterol mit den beiden RCTs (TONADO 1 und TONADO 2) Nachweise der Evidenzstufe Ib vorliegen. Beide Studien beinhalten einen direkten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie und lieferten Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten. Dabei seien die vom G-BA benannten Teilpopulationen post hoc selektiert worden, wobei das Verzerrungspotenzial sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene als niedrig eingestuft werde. Insgesamt könne daher auf Basis der präspezifizierten gepoolten Analysen Aussagen gemacht werden, die als Hinweis gewertet werden können.

Dem pU wird nur bezüglich des Verzerrungspotenzials auf Studienebene gefolgt. Auf Endpunktebene wurde entgegen der Einschätzung des pU das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitszustand (PGR) für beide Fragestellungen, sowie für den Endpunkt

gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ-Responder) für die Fragestellung 2 als hoch eingestuft (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2). Aufgrund der dort beschriebenen verzerrenden Aspekte können übereinstimmend mit der Einschätzung des pU für diese Endpunkte maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden (siehe Abschnitt 2.7.2.2). Abweichend vom Vorgehen des pU werden in der vorliegenden Bewertung für die potenziell niedrig verzerrten Endpunkte davon ausgegangen, dass auf Basis der beiden vorgelegten Studien grundsätzlich Belege abgeleitet werden können.

Durch die fehlende Überprüfbarkeit des leitlinienkonformen Einsatzes von ICS innerhalb der Studien sieht der pU nur eine unvollständige Abbildung der Teilpopulation 2. Deshalb stuft er die externe Validität der Aussagen bzgl. Teilpopulation 2 als gering ein. Der pU schließt daraus, dass sich zu Teilpopulation 2 keine validen Nutzenaussagen ableiten lassen.

Dieser Einschätzung wird nicht gefolgt. Die Auswertungen zu Fragestellung 2 werden als hinreichend valide angesehen, um Aussagen zum Zusatznutzen von Tiotropium/Olodaterol für die Teilpopulation 2 (erwachsene Patienten mit COPD-Schweregraden $\geq$ III mit $\geq$ 2 Exazerbationen pro Jahr) zu machen (siehe Abschnitte 2.7.2.1 und 2.7.2.4.1).

2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3) des Dossiers.

Fragestellung 1

Aus den von ihm dargestellten Studienergebnissen leitet der pU für Tiotropium/Olodaterol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tiotropium einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen bei erwachsenen Patienten mit COPD-Schweregrad II und Patienten mit COPD-Schweregraden $\geq$ III mit $<$ 2 Exazerbationen pro Jahr ab. Grundlage seiner Einschätzung ist der statistisch signifikante Unterschied zugunsten von Tiotropium/Olodaterol bei den Endpunkten Notfallmedikation, SGRQ-Responder (zu Woche 24) und Therapieabbrüche wegen UE.

Abweichend vom pU wird ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ausschließlich für Frauen festgestellt, basierend auf den Ergebnissen für die Endpunkte TDI- und SGRQ-Responder. Für Männer ist der Zusatznutzen nicht belegt. Die Differenzen ergeben sich aus einer abweichenden Einschätzung zur Patientenrelevanz der Endpunkte sowie der Relevanz von Effekten, unterschiedlichen Auswertungszeiträumen sowie abweichender Einschätzung der Subgruppenanalysen (siehe Ergebnisse zum Zusatznutzen in Abschnitt 2.4).

Fragestellung 2

Für die COPD Patienten der Schweregrade III und IV mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr, die eine begleitende ICS Therapie erhielten, leitet der pU keinen Zusatznutzen ab, da sich nach seiner Einschätzung aufgrund der limitierten Daten keine validen Aussagen zum Zusatznutzen ableiten ließen.

Dieser Bewertung wird nicht gefolgt (siehe Abschnitt 2.7.2.4.1). Abweichend vom pU wird für die gesamte Teilpopulation ein Beleg für einen geringeren Nutzen festgestellt, basierend auf dem Ergebnis zum Endpunkt schwere Exazerbationen.

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte**2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche**

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Tiotropium/Olodaterol eingesetzt.

2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Der pU zieht als weitere Untersuchung zur Beschreibung des Zusatznutzens von Tiotropium/Olodaterol einen Vergleich der Fixkombination mit der Einzelkomponente Olodaterol heran. Zusätzlich präsentiert der pU eine weitere unterstützende Darstellung der Ergebnisse ohne Berücksichtigung der ICS-Therapie. Wie in Abschnitt 2.7.2.7 beschrieben wird diesem Vorgehen nicht gefolgt.

2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten kontrollierten Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Tiotropium/Olodaterol eingesetzt. Der pU macht keine weiteren Angaben zur Begründung für die Vorlage weiterer Untersuchungen. Als weitere, unterstützende Untersuchung zur Beschreibung des Zusatznutzens von Tiotropium/Olodaterol stellt er einen Vergleich der Fixkombination mit der Einzelkomponente Olodaterol dar. Er leitet hieraus keinen Zusatznutzen ab. Zusätzlich legt der pU eine weitere unterstützende Darstellung der Ergebnisse ohne Berücksichtigung der ICS-Therapie vor. Wie in Abschnitt 2.7.2.7 beschrieben wird diesem Vorgehen nicht gefolgt.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Eine Kommentierung der Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte findet sich in Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Bewertung.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die COPD stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Tiotropium/Olodaterol ist indiziert als Bronchodilatator zur Dauerbehandlung, um bei erwachsenen Patienten mit COPD die Symptome zu lindern [7]. In der Fachinformation findet sich keine Einschränkung auf einzelne COPD-Schweregrade. Da die letztgültige Version der NVL COPD empfiehlt, nur bei Patienten mit COPD der Schweregrade II bis IV langwirksame Bronchodilatoren dauerhaft einzusetzen, umfasst die Zielpopulation lediglich erwachsene Patienten mit COPD der Schweregrade II bis IV [8]². Für Patienten mit leichter COPD (Schweregrad I) bestimmt der G-BA zudem keine zweckmäßige Vergleichstherapie. Der pU berücksichtigt daher richtigerweise den COPD-Schweregrad I nicht. Der G-BA legt für die medikamentöse Dauertherapie ab Schweregrad II langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol, Salmeterol) und / oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropium) als zweckmäßige Vergleichstherapie fest. Bei den COPD-Schweregraden III und IV mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr sollten zusätzlich inhalative Kortikosteroide eingesetzt werden.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt an, dass die Fixkombination Tiotropium/Olodaterol additive bronchodilatatorische Effekte im Vergleich zu den Einzelsubstanzen habe. In der Anwendung sieht der pU den Vorteil, dass beide Wirkstoffe über einen Inhalator verabreicht werden. Dadurch wird nach seiner Aussage das Behandlungsregime vereinfacht. Zugleich wird die Adhärenz der Patienten verbessert.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Die Ermittlung der GKV-Patienten in der Zielpopulation des pU erfolgt in mehreren Schritten. Der deutsche Teil der BOLD-Studie stellt die Grundlage für die Hochrechnung des pU dar [16]. Im Jahr 2005 wurde in dieser Studie im Raum Hannover eine repräsentative Stichprobe von 683 Probanden im Alter von ≥ 40 Jahren unter anderem mittels Spirometrie untersucht. Die Studie ergibt eine Prävalenz für COPD der Schweregrade I bis IV von 13,2 %. Dies teilt sich so auf, dass die Prävalenz der Patienten mit der Schweregrad II 5 % und der Schweregrade III bis IV 0,8 % beträgt. Diese Zahlen sind nach Ansicht des pU als Unterschätzung anzusehen, da die Berechnung auf der Prävalenz des Jahres 2005 basiert und keine Patienten im Alter von 18 bis 40 Jahren berücksichtigt wurden. Um dieser Unsicherheit

² Die Gültigkeit der NVL COPD ist abgelaufen. Sie befindet sich in Überarbeitung.

zu begegnen, berechnet der pU die Zielpopulation mittels einer Spanne unter Berücksichtigung weiterer Annahmen, die im Folgenden näher beschrieben sind.

Berechnung der Untergrenze der Spanne der Zielpopulation

Als Basis für seine Berechnung der Untergrenze der Spanne der Zielpopulation verwendet der pU Bevölkerungsdaten des Statistischen Bundesamts aus dem Jahr 2013 [17]. Im ersten Schritt multipliziert der pU die Prävalenz der Schweregrade II bis IV aus der BOLD-Studie mit dem Anteil der Bevölkerung im Alter von ≥ 40 Jahren ($n = 46\,704\,306$) [17] und dem Anteil der GKV-Versicherten (86,5 %). Somit ergeben sich laut pU 2 343 059 GKV-Patienten mit COPD der Schweregrade II bis IV, die sich wie folgt aufteilen: Schweregrad II 2 019 879 sowie 323 181 für Schweregrade III und IV.

Für die Berechnung des Anteils der beiden einzelnen COPD-Schweregrade an der Gesamtgruppe der Patienten in Schweregrad III und IV zieht der pU in Schritt 2 hilfsweise eine Prävalenzschätzung für die Niederlande heran [18]. Der Anteil der Patienten mit COPD-Schweregrad III an der Gruppe der Patienten mit COPD-Schweregraden III und IV beträgt demnach 89,5 % und der Anteil der Patienten mit COPD-Schweregrad IV 10,5 %. Ausgehend von der im Rahmen der BOLD-Studie ermittelten Prävalenz von 0,8 % für die Schweregrade III und IV befinden sich 289 162 GKV-Patienten ≥ 40 Jahre in COPD-Schweregrad III und 34 019 GKV-Patienten in COPD-Schweregrad IV.

Berechnung der Obergrenze der Spanne der Zielpopulation

Zur Festlegung der Obergrenze ermittelt der pU in den nächsten Schritten folgende Werte:

- COPD-Patienten in der GKV im Alter von ≥ 40 Jahren im Jahr 2005
- Erwachsene COPD-Patienten in der GKV im Alter von < 40 Jahren im Jahr 2005
- Anstieg der Prävalenz seit dem Jahr 2005

Für die Berechnung der COPD-Patienten in der GKV im Alter von ≥ 40 Jahren wendet er die oben beschriebene Berechnung auf Basis der Bevölkerungsdaten des Statistischen Bundesamts aus dem Jahr 2005 an. Die Anzahl der Bevölkerung im Alter von ≥ 40 Jahren lag im Jahr 2005 in Deutschland bei 44 552 131 Personen [19], der Anteil der GKV-Versicherten bei rund 85,5 %. Für die Berechnung des jeweiligen Anteils der COPD-Schweregrade III und IV an der Gesamtgruppe der Patienten dieser Schweregrade zieht der pU wieder hilfsweise die Prävalenzschätzung für die Niederlande heran [18]. Danach berechnet der pU für das Jahr 2005 für COPD-Patienten in der GKV im Alter von ≥ 40 Jahren folgende Zahlen: Schweregrad II 1 905 023 Patienten, Schweregrad III 272 719 Patienten, Schweregrad IV 32 085 Patienten.

Die erwachsenen COPD-Patienten in der GKV im Alter von < 40 Jahren berechnet der pU ebenfalls auf Basis der Bevölkerungsdaten des Statistischen Bundesamts aus dem Jahr 2005. Die Anzahl der Bevölkerung im Alter von < 40 Jahren lag bei 23 328 460 Personen [19]. Die

Angaben zur Prävalenz entnimmt der pU einer Publikation von de Marco et al. (2004) [20]. In dieser internationalen Studie wurden zwischen 1991 und 1993 COPD-Patienten der Altersklasse 20 bis 44 Jahre untersucht, unter anderem mittels Spirometrie. Für die Schweregrade II-III wird für Deutschland eine Prävalenz von 1,3 % angegeben, kein Patient wies Schweregrad IV auf. Für die Berechnung des Anteils der beiden einzelnen COPD-Schweregrade an der Gesamtgruppe der Patienten in Schweregrade II und III zieht der pU erneut die Prävalenzschätzung für die Niederlande heran [18]. Der Anteil der Patienten mit COPD-Schweregrad II an der Gruppe der Patienten mit COPD-Schweregrade II und III beträgt 75,36 %, der Anteil der Patienten mit COPD-Schweregrad III 24,64 %. Aus diesem Vorgehen ergeben sich für COPD-Patienten in der GKV < 40 Jahre folgende Zahlen: COPD-Schweregrad II 195 454 Patienten, COPD-Schweregrad III 63 899 Patienten und keine Patienten in COPD-Schweregrad IV.

Zur Abschätzung des Anstiegs der Prävalenz seit dem Jahr 2005 legt der pU im nächsten Schritt eine Publikation von Pritzkeleit et al. (2010) zugrunde [21]. In dieser Veröffentlichung wird für 5 Lungenerkrankungen, darunter COPD, eine Projektion der jetzigen Morbiditätsverhältnisse auf zukünftige Bevölkerungszahlen bis in das Jahr 2060 vorgenommen, um den Einfluss der demografischen Entwicklung auf zukünftige Erkrankungszahlen abzubilden. Datenbasis sind eine Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamts sowie für die Erkrankung COPD die bekannten Prävalenzdaten des deutschen Teils der BOLD-Studie. Für den Zeitraum 2010 bis 2020 zeigt sich demnach ein Anstieg der COPD-Fallzahlen um 11,5 %. Der pU geht davon aus, dass dieser Anstieg auf die Jahre 2005 bis 2015 übertragbar ist und erhöht die zuvor berechneten Werte für die beiden Gruppen erwachsene COPD-Patienten in der GKV < 40 Jahre und ≥ 40 Jahre um 11,5 %.

Beide Altersgruppen werden im letzten Schritt zur Ermittlung der Obergrenze der Spanne der Zielpopulation addiert. Demnach ergeben sich für COPD-Patienten in der GKV folgende Obergrenzen: COPD-Schweregrad II 2 342 032 Patienten, COPD Stufe III 375 329 Patienten und 35 774 Patienten in COPD-Schweregrad IV.

Berechnung der Teilpopulation von Patienten mit ≥ 2 Exazerbationen

Um die Patientenzahlen nach Anzahl der Exazerbationen ausweisen zu können, unterteilt der pU die Patienten mit Stufe III und IV im folgenden Schritt nach diesem Kriterium. Hierzu setzt er die Anzahl der Patienten mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr mit dem Anteil der Patienten mit ICS-Behandlung in den Schweregraden III und IV gleich. Aus den Ergebnissen des Disease-Management-Programms COPD in der Region Nordrhein entnimmt der pU, dass in COPD-Schweregrad III 55,4 % und in COPD-Schweregrad IV 63,8 % der Patienten eine ICS-Behandlung erhalten [11]. Diese Vorgehensweise wendet er sowohl für die ermittelten Werte der Obergrenze als auch für die Werte der Untergrenze der Spanne der Zielpopulation an.

Zusammenfassende Darstellung

Unter Berücksichtigung aller oben beschriebenen Rechenschritte ergeben sich folgende Angaben des pU für erwachsene GKV-Patienten mit COPD-Schweregraden II bis IV (Tabelle 28).

Tabelle 28: Angabe des pU zur Anzahl der GKV-Patienten mit COPD-Schweregraden II bis IV

COPD-Schweregrad	Anzahl GKV-Patienten
Schweregrad II	2 019 879 bis 2 342 032
Schweregrad III < 2 Exazerbationen	128 966 bis 167 397
Schweregrad IV < 2 Exazerbationen	12 315 bis 12 950
Schweregrad III $\geq$ 2 Exazerbationen	160 196 bis 207 932
Schweregrad IV $\geq$ 2 Exazerbationen	21 704 bis 22 824
COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bewertung des Vorgehens des pU

Die verwendeten Prävalenzdaten sind mit großer Unsicherheit behaftet. Die Angaben zur Prävalenz bei Personen im Alter von ≥ 40 Jahren, die anhand des deutschen Teils der BOLD-Studie ermittelt wurden, stammen aus einer kleinen und regional begrenzten Stichprobe (683 Probanden, Raum Hannover) aus dem Jahr 2005 [16]. In der verwendeten Quelle für die Ermittlung der Prävalenz bei Personen im Alter von < 40 Jahren wurde für Deutschland eine Stichprobe aus Hamburg und Erfurt aus den Jahren 1991 bis 1993 herangezogen [20]. Es ist unklar, ob diese Angaben auf die gesamte deutsche GKV-Population im Jahr 2015 übertragbar sind.

Bei der Ermittlung der Untergrenze der Spanne der Zielpopulation geht der pU nachvollziehbar vor. Bei der Ermittlung der Obergrenze bleibt jedoch unklar, warum der pU zunächst alle Prävalenzangaben auf das Jahr 2005 bezieht, um dann eine Hochrechnung für das Jahr 2015 vorzunehmen. Die für die Hochrechnung herangezogene Projektion verwendet die bekannten Prävalenzdaten des deutschen Teils der BOLD-Studie. Die Hochrechnung der Patientengruppe basiert laut Pritzkeleit et al. (2010) [21] lediglich auf der demografischen Entwicklung, die gekennzeichnet ist durch eine anhaltend niedrige Geburtenrate, eine relativ hohe Geburtenrate zwischen 1955 und 1970 sowie eine stetig steigende Lebenserwartung. Somit ist die Hochrechnung nicht geeignet, Veränderungen der Prävalenzdaten abzubilden, die sich durch krankheitsbezogene Faktoren ergeben. Die Autoren weisen ausdrücklich darauf hin, dass die Ergebnisse zur Vorhersage genauer Fallzahlen ungeeignet sind. Zudem liegen aktuelle Bevölkerungsdaten mit Stand vom 31.12.2013 vor, die diese Vorausberechnung überholen und damit entbehrlich machen.

Bei der Ermittlung der unteren Grenze der Spanne der Zielpopulation geht der pU nachvollziehbar vor. Das Vorgehen zur Ermittlung der oberen Grenze der Spanne der

Zielpopulation ist nicht nachvollziehbar. Im Vergleich mit den Werten einer vorherigen Bewertung zu demselben Indikationsgebiet (A15-06) ist die vom pU angegebene Obergrenze zum Schweregrad II der Zielpopulation leicht unterschätzt [5]. Die jeweiligen Obergrenzen der Anzahl der Patienten des Schweregrads III mit < 2 Exazerbationen und der Schweregrade III und IV mit ≥ 2 Exazerbationen in der Zielpopulation sind hingegen überschätzt. Insgesamt ist die vom pU angegebene Größe der GKV-Zielpopulation in ihrer Größenordnung jedoch plausibel.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU geht auf Basis der Publikation von Pritzkeleit et al. (2010) [21] davon aus, dass die absoluten Erkrankungszahlen für COPD aller Schweregrade von 7 519 598 im Jahr 2015 auf 7 907 380 im Jahr 2020 steigen werden. Diese Annahme ist mit hoher Unsicherheit behaftet, da sie ausschließlich auf Änderungen in der Bevölkerungsstruktur basiert. Jedoch könnte beispielsweise die Veränderung des Rauchverhaltens der nachrückenden Kohorten auch zu einem Rückgang der Prävalenz und Inzidenz führen.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zum Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5.3 zu entnehmen. Der pU reklamiert einen Zusatznutzen für erwachsene Patienten mit COPD-Schweregrad II und erwachsene Patienten mit COPD-Schweregraden III und IV mit jeweils < 2 Exazerbationen pro Jahr. In der Nutzenbewertung wird für diese Teilpopulation jedoch ein unterschiedliches Ausmaß des Zusatznutzens in Abhängigkeit des Geschlechts identifiziert. Zur Geschlechtsverteilung der Patienten in der Zielpopulation liegen keine Angaben im Dossier vor.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers. Für die Patienten mit leichter COPD (Schweregrad I) bestimmt der G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie. Die COPD-Schweregrad I wird daher richtigerweise vom pU nicht berücksichtigt. Der G-BA legt für die medikamentöse Dauertherapie ab COPD-Schweregrad II langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol, Salmeterol) und / oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropium) als zweckmäßige Vergleichstherapie fest. Bei den COPD-Schweregraden III und IV mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr sollten zusätzlich inhalative Kortikosteroide eingesetzt werden. Der pU stellt die Kosten für Formoterol, Salmeterol, Tiotropium sowie für das inhalative Kortikosteroid Budesonid dar. Der pU macht keine Angaben zu den weiteren inhalativen Kortikosteroiden Fluticason und Beclometason. Sofern der pU für einen Wirkstoff mehrere Angaben macht, wird jeweils nur die wirtschaftlichste Darreichungsform berücksichtigt.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar, plausibel und entsprechen den Fachinformationen [7,22-25].

3.2.2 Verbrauch

Den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient gibt der pU basierend auf den Fachinformationen mit Ausnahme von Budesonid korrekt an [7,22-25].

Entsprechend der minimal bzw. maximal vorgesehenen Dosis laut Fachinformation liegt der Verbrauch für Budesonid bei 200 µg bis 1600 µg täglich [25]. Der pU setzt bei seinen Berechnungen eine Dosierung von lediglich 200 bis 400 µg an.

Die eigenen Berechnungen zu Fluticason basieren auf einer kontinuierlichen Behandlung mit 2-mal täglich 500 µg [24]. Die Angaben zu Beclometason basieren auf einer kontinuierlichen Behandlung von 200 µg, 2 bis 4 Gaben täglich [26].

3.2.3 Kosten

Der pU entnimmt die Preise für Salmeterol, Tiotropium, Formoterol und Budesonid der Lauer-Taxe mit Stand vom 01.07.2015.

Tiotropium/Olodaterol wurde erstmals am 15.08.2015 und nur mit der Einzelpackung in der Lauer-Taxe gelistet. Die vom pU im Dossier angegebene Dreifachpackung findet sich bis zum Stand vom 15.09.2015 nicht in der Lauer-Taxe. Die Angaben für die Einzelpackung Tiotropium/Olodaterol entsprechen den für diese Packungsgröße im Dossier dargestellten Preisen und Rabatten nach § 130 SGB V und § 130a SGB V. Damit liegen der Apothekenverkaufspreis der Packung SPIOLTO Respimat 2,5 µg / 2,5 µg pro Hub Inhalationslösung mit insgesamt 30 therapeutischen Dosen bei 87,61 € und die Kosten für die GKV bei 81,60 €.

Die Kosten für Tiotropium werden vom pU korrekt dargestellt. Die Kostendarstellungen für Formoterol und Budesonid sind fehlerhaft, da der Rabatt gemäß § 130a SGB V unberücksichtigt bleibt. Bei Budesonid hat der pU zudem nur die Kosten für einen täglichen Verbrauch von 400 µg angegeben. Die Kostendarstellung für Salmeterol ist fehlerhaft, da der Rabatt gemäß § 130a SGB V falsch berechnet wurde.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt korrekt an, dass gemäß der Fachinformationen von Tiotropium/Olodaterol und den zweckmäßigen Vergleichstherapien [7,22,23,25,27] keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig sind.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind aufgrund der oben beschriebenen Mängel teilweise fehlerhaft.

Eine Neuberechnung unter Berücksichtigung der korrekten Rabatte ergibt folgende Jahrestherapiekosten pro Patient (basierend auf den Angaben der Lauer-Taxe mit Stand vom 01.08.2015 bzw. 15.08.2015 für Tiotropium/Olodaterol):

- Tiotropium/Olodaterol 992,80 €
- Formoterol 318,20 €
- Salmeterol 438,30 €

Für die inhalativen Kortikosteroide:

- Budesonid 37,36 € bis 224,66 €
- Fluticason 247,84 €
- Beclometason 108,48 € bis 216,96 €

Tabelle 31 stellt die errechneten Jahrestherapiekosten den Angaben des pU gegenüber. Dabei wird nur die wirtschaftlichste Variante berücksichtigt.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU macht keine Angaben zu den Versorgungsanteilen, da seiner Aussage nach aufgrund der diversen Therapiealternativen keine aussagekräftige Schätzung möglich ist.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die vom pU definierte Zielpopulation basiert auf den Empfehlungen der letztgültigen Version der NVL COPD zur Therapie mit langwirksamen Bronchodilatoren, d. h. Patienten der COPD-Schweregrade II bis IV. Dies entspricht dem Vorgehen des G-BA, da er für die Patienten mit leichter COPD (Schweregrad I) keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Die Schätzung der Größe der GKV-Zielpopulation weist aufgrund der Qualität der im Dossier verfügbaren epidemiologischen Daten an verschiedenen Stellen Unsicherheit auf.

Bei der Ermittlung der unteren Grenze der Spanne der Zielpopulation geht der pU nachvollziehbar vor. Das Vorgehen zur Ermittlung der oberen Grenze der Spanne der Zielpopulation ist nicht nachvollziehbar. Im Vergleich mit den Werten im Beschluss des G-BA zu Acclidiniumbromid/Formoterol [28] ist die vom pU angegebene Obergrenze des Schweregrads II der Zielpopulation leicht unterschätzt. Die jeweiligen Obergrenzen der Anzahl der Patienten des Schweregrads III mit < 2 Exazerbationen und der Schweregrade III und IV mit ≥ 2 Exazerbationen in der Zielpopulation sind hingegen überschätzt. Insgesamt ist die vom pU angegebene Größe der GKV-Zielpopulation in ihrer Größenordnung jedoch plausibel.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patient für Tiotropium/Olodaterol sind für die Einzelpackung korrekt. Der pU gibt die Kosten für alle genannten zweckmäßigen Vergleichstherapien mit Ausnahme der weiteren inhalativen Kortikosteroide Fluticason und

Beclometason an. Die Kostendarstellungen des pU für die zweckmäßigen Vergleichstherapien sind teilweise fehlerhaft, da der Rabatt gemäß § 130a SGB V unberücksichtigt bleibt, falsch berechnet wurde oder sich der angegebene Verbrauch nicht an der minimal bzw. maximal vorgesehenen Dosis laut Fachinformation orientiert.

4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)

Modul 1 stellt primär eine Zusammenfassung der Angaben aus anderen Modulen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten 2.7, 3.1, 3.2, 4.2 und 4.3 sowie in Kapitel 5 dieses Dokuments.

4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)

Die allgemeinen Angaben des pU zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten befinden sich in Modul 2 (Abschnitte 2.1 bis 2.4) des Dossiers.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In Modul 2 (Abschnitt 2.1) des Dossiers, stellt der pU in nachvollziehbarer Weise den Wirkmechanismus von Tiotropium/Olodaterol und anderen im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel dar.

Zugelassene Anwendungsgebiete

In Modul 2 (Abschnitt 2.2) des Dossiers, stellt der pU den in Deutschland gültigen Zulassungsstatus von Tiotropium/Olodaterol hinreichend dar.

4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)

Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.4) des Dossiers.

Die Angaben des pU sind im Abgleich mit der Fachinformation von Tiotropium/Olodaterol sowie dem vorgelegten Risk-Management-Plan, der auch Teil des Public Assessment Reports (PAR) ist, umfassend [7,29].

Die Abschnitte 3.4.2 und 3.4.3 des Dossiers sollen Anforderungen benennen, die sich aus Annex IIb sowie Annex IV des European Public Assessment Reports (EPAR) ergeben. Tiotropium/Olodaterol ist in Deutschland im Rahmen eines dezentralen Zulassungsverfahrens zugelassen worden [29]. Aus diesem Grund liegt kein EPAR vor. Daher entfällt eine Kommentierung dieser Abschnitte.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Tiotropium/Olodaterol ist indiziert als Bronchodilatator zur Dauerbehandlung, um bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) die Symptome zu lindern.

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 29 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 29: 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 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 zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 30: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Kommentar		
Tiotropium/ Olodaterol	Erwachsene Patienten mit COPD mit einem mittleren Schweregrad ($50 \% \leq FEV_1 < 80 \%$ Soll) ^a , davon:		2 019 879– 2 342 032 ^e	Die Angaben des pU weisen aufgrund der Qualität der im Dossier verfügbaren epidemiologischen Daten an verschiedenen Stellen Unsicherheit auf. Im Vergleich mit den Werten einer vorherigen Bewertung zu demselben Indikationsgebiet (A15-06) ist die vom pU angegebene Obergrenze zum Schweregrad II der Zielpopulation leicht unterschätzt [5]. Die jeweiligen Obergrenzen der Anzahl der Patienten des Schweregrads III mit < 2 Exazerbationen und der Schweregrade III und IV mit ≥ 2 Exazerbationen in der Zielpopulation sind hingegen überschätzt. Insgesamt ist die vom pU angegebene Größe der GKV-Zielpopulation in ihrer Größenordnung jedoch plausibel.		
	Frauen		keine Angabe des pU			
	Männer		keine Angabe des pU			
	Erwachsene Patienten mit COPD mit < 2 Exazerbationen pro Jahr	$30 \% \leq FEV_1 < 50 \%$ Soll ^b , davon:	128 966– 167 397 ^e			
			Frauen		keine Angabe des pU	
			Männer		keine Angabe des pU	
			$FEV_1 < 30 \%$ Soll oder respiratorische Insuffizienz ^c , davon:		12 315– 12 950 ^e	
					Frauen	keine Angabe des pU
					Männer	keine Angabe des pU
	Erwachsene Patienten mit einer über einen mittleren Schweregrad hinausgehenden COPD ($30 \% \leq FEV_1 < 50 \%$ Soll bzw. $FEV_1 < 30 \%$ oder respiratorische Insuffizienz) ^d mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr		181 900– 230 756 ^e			
a: Zur besseren Verständlichkeit wird im Bericht die Bezeichnung „Patienten mit COPD-Schweregrad II“ verwendet.						
b: Zur besseren Verständlichkeit wird im Bericht die Bezeichnung „Patienten mit COPD-Schweregrad III“ verwendet.						
c: Zur besseren Verständlichkeit wird im Bericht die Bezeichnung „Patienten mit COPD-Schweregrad IV“ verwendet.						
d: Zur besseren Verständlichkeit wird im Bericht die Bezeichnung „Patienten mit COPD-Schweregraden III und IV“ verwendet.						
e: Angabe des pU						
COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; FEV ₁ : expiratorische Einsekundenkapazität; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 31: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) ^a	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in € ^d	Kommentar
Tiotropium/ Olodaterol	Erwachsene Patienten mit COPD mit einem mittleren Schweregrad ($50 \% \leq FEV_1 < 80 \%$ Soll) ^b	917,93	Die Jahrestherapiekosten pro Patient für Tiotropium/Olodaterol belaufen sich nach eigenen Berechnungen auf 992,80 €.
	Erwachsene Patienten mit einer über einen mittleren Schweregrad hinausgehenden COPD ($30 \% \leq FEV_1 < 50 \%$ Soll bzw. $FEV_1 < 30 \%$ oder respiratorische Insuffizienz) ^c mit < 2 Exazerbationen pro Jahr		
Tiotropium/ Olodaterol + ICS ^e	Erwachsene Patienten mit einer über einen mittleren Schweregrad hinausgehenden COPD ($30 \% \leq FEV_1 < 50 \%$ Soll bzw. $FEV_1 < 30 \%$ oder respiratorische Insuffizienz) ^c mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr	917,93 + 149,33	Die Jahrestherapiekosten pro Patient für Budesonid belaufen sich nach eigenen Berechnungen auf 37,36 € bis 224,66 €.
LABA (Formoterol , Salmeterol) und / oder LAMA (Tiotropium)	Erwachsene Patienten mit COPD mit einem mittleren Schweregrad ($50 \% \leq FEV_1 < 80 \%$ Soll) ^b	342,33	Die Jahrestherapiekosten pro Patient für Formoterol belaufen sich nach eigenen Berechnungen auf 318,20 €.
	Erwachsene Patienten mit einer über einen mittleren Schweregrad hinausgehenden COPD ($30 \% \leq FEV_1 < 50 \%$ Soll bzw. $FEV_1 < 30 \%$ oder respiratorische Insuffizienz) ^c mit < 2 Exazerbationen pro Jahr		
LABA (Formoterol , Salmeterol) und / oder LAMA (Tiotropium) + ICS ^e	Erwachsene Patienten mit einer über einen mittleren Schweregrad hinausgehenden COPD ($30 \% \leq FEV_1 < 50 \%$ Soll bzw. $FEV_1 < 30 \%$ oder respiratorische Insuffizienz) ^c mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr	342,33 + 149,33	Die Jahrestherapiekosten pro Patient für Budesonid belaufen sich nach eigenen Berechnungen auf 37,36 € bis 224,66 €.
a: Die wirtschaftlichste Vergleichstherapie ist fett markiert. b: Zur besseren Verständlichkeit wird im Bericht die Bezeichnung „Patienten mit COPD-Schweregrad II“ verwendet. c: Zur besseren Verständlichkeit wird im Bericht die Bezeichnung „Patienten mit COPD-Schweregraden III und IV“ verwendet. d: Angaben des pU e: für ICS wird beispielhaft Budesonid dargestellt 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			

5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1 (Abschnitt 1.8) „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt 4.3 zu entnehmen.

„Spiolto® Respimat® (Tiotropium+Olodaterol) ist nur zur Inhalation bestimmt. Um die richtige Anwendung des Arzneimittels zu gewährleisten, soll der Patient von einem Arzt oder medizinisch-pharmazeutischem Fachpersonal im Gebrauch des Inhalators geschult werden.

Die empfohlene Tagesdosis für Erwachsene beträgt 5 µg Tiotropium und 5 µg Olodaterol, entsprechend der Inhalation von 2 Hüben einmal täglich zur gleichen Tageszeit. Die empfohlene Dosis sollte nicht überschritten werden.

Bei Überdosierung sollte die Behandlung mit Spiolto® Respimat® unterbrochen werden. Eine supportive und symptomatische Behandlung ist indiziert, in schweren Fällen eine Hospitalisierung.

Ältere Patienten, Patienten mit leichter und mittelgradiger Leberfunktionsstörung sowie Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung können Spiolto® Respimat® in der empfohlenen Dosis anwenden. Bei Patienten mit mittelgradiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance ≤ 50 mL/min) sollte das Arzneimittel nur angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen das mögliche Risiko überwiegt.

Mit Vorsicht angewendet werden sollte Spiolto® Respimat® bei Patienten mit Engwinkelglaukom, Prostatahyperplasie oder Blasenobstruktion sowie bei Patienten mit anamnestisch bekanntem Myokardinfarkt innerhalb des letzten Jahres, mit instabiler oder lebensbedrohlicher kardialer Arrhythmie, mit Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz innerhalb des letzten Jahres oder mit diagnostizierter paroxysmaler Tachykardie (>100 Schläge/Minute) sowie bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen, insbesondere mit ischämischer Herzerkrankung, schwerer kardialer Dekompensation, kardialen Arrhythmien, hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie, Hypertonie und Aneurysma, bei Patienten mit konvulsiven Erkrankungen oder Thyreotoxikose, bei Patienten mit bekannter oder vermuteter Verlängerung des QT-Intervalls (z. B. QT $>0,44$ s) und bei Patienten, die ungewöhnlich stark auf sympathomimetische Amine ansprechen. Bei einer anstehenden Operation unter Narkose mit halogenierten Kohlenwasserstoffen ist wegen einer erhöhten Anfälligkeit für kardiale Nebenwirkungen durch beta-adrenerge Bronchodilatoren Vorsicht geboten. Des Weiteren sollten die Patienten darüber informiert werden, dass das Autofahren und Bedienen von Maschinen mit Vorsicht erfolgen soll.

Spiolto® Respimat® darf nicht angewendet werden bei Asthma sowie zur Behandlung akuter Bronchospasmen, d. h. als Notfallmedikament. Falls ein paradoxer

Bronchospasmus auftritt, muss Spiolto® Respimat® sofort abgesetzt und durch eine alternative Therapie ersetzt werden.

Spiolto® Respimat® ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile und bei Patienten mit anamnestisch bekannter Überempfindlichkeit gegen Atropin oder eines seiner Derivate.

Aus Vorsichtsgründen empfiehlt es sich, die Anwendung von Spiolto® Respimat® während der Schwangerschaft zu vermeiden. Es sollte eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen fortgesetzt bzw. unterbrochen oder die Behandlung mit Spiolto® Respimat® fortgesetzt bzw. unterbrochen werden sollte.

Ausführlichere Informationen sind der vollständigen, aktuellen und verbindlichen Fachinformation zu entnehmen.“

6 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 16.04.2015 [Zugriff: 29.04.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf.
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for diagnosis, management, and prevention of COPD [online]. 2015 [Zugriff: 20.08.2015]. URL: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2015_Sept2.pdf.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.2. Köln: IQWiG; 2015. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Acridiniumbromid/Formoterol: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-06 [online]. 29.04.2015 [Zugriff: 19.10.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 298). URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-767/2015-05-04_Nutzenbewertung-IQWiG_A15-06_Acridiniumbromid-Formoterol.pdf.
6. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. BMJ 2000; 320(7245): 1297-1303.
7. 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>.
8. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie COPD: Langfassung; Version 1.9 [online]. 01.2012 [Zugriff: 30.09.2015]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-003l_S3_COPD_abgelaufen.pdf.
9. 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>.

10. European Medicines Agency. Start of review of inhaled corticosteroids for chronic obstructive pulmonary disease: known risk of pneumonia to be examined in detail [online]. 08.05.2015 [Zugriff: 16.06.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Inhaled_corticosteroids_Article_31/Procedure_started/WC500186690.pdf.
11. Kretschman J, Hagen B, Altenhofen L, Weber A, Gross S. Werden bei COPD-Patienten Stufenpläne der Medikation in Abhängigkeit vom Grad der Obstruktion umgesetzt? Ergebnisse aus dem Disease Management Programm (DMP) COPD in der Region Nordrhein [online]. In: 10. Deutscher Kongress für Versorgungsforschung; 18. GAA-Jahrestagung; 20.-22.10.2011; Köln, Deutschland. 12.10.2011 [Zugriff: 10.03.2015]. URL: <http://www.egms.de/static/en/meetings/dkvf2011/11dkvf245.shtml>.
12. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007; 370(9589): 741-750.
13. Mahler DA, Witek TJ Jr. The MCID of the transition dyspnea index is a total score of one unit. *COPD* 2005; 2(1): 99-103.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe 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; Umeclidinium/Vilanterol [online]. 08.01.2015 [Zugriff: 27.10.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3075/2015-01-08_AM-RL-XII_Umeclidinium-Vilanterol_2014-07-15-D-117_TrG.pdf.
15. Jones PW. St. George's Respiratory Questionnaire: MCID. *COPD* 2005; 2(1): 75-79.
16. Geldmacher H, Biller H, Herbst A, Urbanski K, Allison M, Buist AS et al. Die Prävalenz der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) in Deutschland: Ergebnisse der BOLD-Studie. *Dtsch Med Wochenschr* 2008; 133(50): 2609-2614.
17. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre; Stichtag 31.12.2013 [online]. In: GENESIS Online. [Zugriff: 02.04.2015]. URL: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/link/tabellen/12411*.
18. Hoogendoorn M, Feenstra TL, Schermer TR, Hesselink AE, Rutten-van Molken MP. Severity distribution of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Dutch general practice. *Respir Med* 2006; 100(1): 83-86.
19. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre; Stichtag 31.12.2005 [online]. In: GENESIS Online. [Zugriff: 02.04.2015]. URL: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/link/tabellen/12411*.
20. De Marco R, Accordini S, Cerveri I, Corsico A, Sunyer J, Neukirch F et al. An international survey of chronic obstructive pulmonary disease in young adults according to GOLD stages. *Thorax* 2004; 59(2): 120-125.

21. Pritzkuleit R, Beske F, Katalinic A. Erkrankungszahlen in der Pneumologie: eine Projektion bis 2060. *Pneumologie* 2010; 64(9): 535-540.
22. Boehringer Ingelheim. Spiriva 18 Mikrogramm: Fachinformation [online]. 11.2014 [Zugriff: 17.09.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
23. Novartis Pharma. Foradil P: Fachinformation [online]. 08.2014 [Zugriff: 29.09.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
24. GlaxoSmithKline. Flutide Diskus: Fachinformation [online]. 10.2014 [Zugriff: 24.09.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
25. MEDA Pharma. Novopulmon 200 Mikrogramm Novolizer, Novopulmon 400 Mikrogramm Novolizer: Fachinformation [online]. 04.2014 [Zugriff: 29.09.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
26. TEVA. Beclometason-CT Dosieraerosol: Fachinformation [online]. 07.2014 [Zugriff: 17.09.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
27. GlaxoSmithKline. Serevent Dosier-Aerosol, Serevent Diskus: Fachinformation [online]. 02.2015 [Zugriff: 17.09.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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; Acclidiniumbromid/Formoterol [online]. 16.07.2015 [Zugriff: 01.10.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2293/2015-07-16_AM-RL-XII_Aclidiniumbromid-Formoterol_2015-02-01-D-155_BAnz.pdf.
29. College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Spiolto Respimat 2.5 microgram/2.5 microgram, inhalation solution (tiotropium and olodaterol): public assessment report; scientific discussion [online]. 14.07.2015 [Zugriff: 15.10.2015]. URL: <http://db.cbgmeb.nl/Pars/h115528.pdf>.

Anhang A – Ergänzend dargestellte Analysen

Tabelle 32: Ergebnisse (jährliche Exazerbationsraten) – RCT, direkter Vergleich:
Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium (Fragestellung 1)

Endpunktkategorie	Tiotropium/Olodaterol		Tiotropium		Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium
Endpunkt					
Studie	N	Mittlere Rate pro Patient / Jahr (SE) ^a	N	Mittlere Rate pro Patient / Jahr (SE) ^a	Rate Ratio [95 %-KI] ^a ; p-Wert
Morbidität					
Exazerbationen					
TONADO 1	229	0,28 (0,05)	264	0,41 (0,06)	0,67 [0,44; 1,02]; k. A.
TONADO 2	243	0,29 (0,04)	252	0,32 (0,05)	0,92 [0,61; 1,38]; k. A.
Gesamt					0,79 [0,58; 1,08]; 0,134 ^b
schwere Exazerbationen					
TONADO 1	229	0,03 (0,02)	264	0,06 (0,02)	0,54 [0,17; 1,73]; k. A.
TONADO 2	243	0,06 (0,02)	252	0,03 (0,01)	2,25 [0,75; 6,76]; k. A.
Gesamt					Heterogenität: Q = 3,06; df = 1; p = 0,080; I ² = 67,4 % ^b
a: adjustierte Raten und Rate Ratios bestimmt durch Negativ-Binominal-Regression b: eigene Berechnung; Meta-Analyse mit zufälligen Effekten nach DerSimonian und Laird k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SE: Standardfehler; vs.: versus					

Tabelle 33: Ergebnisse (jährliche Exazerbationsraten) – RCT, direkter Vergleich:
Tiotropium/Olodaterol + ICS vs. Tiotropium + ICS (Fragestellung 2)

Endpunktkategorie	Tiotropium/Olodaterol + ICS		Tiotropium + ICS		Tiotropium/Olodaterol + ICS vs. Tiotropium + ICS
Endpunkt					
Studie	N	Mittlere Rate pro Patient / Jahr (SE) ^a	N	Mittlere Rate pro Patient / Jahr (SE) ^a	Rate Ratio [95 %-KI] ^a ; p-Wert
Morbidität					
Exazerbationen					
TONADO 1	45	0,96 (0,19)	28	0,91 (0,24)	1,06 [0,56; 2,00]; k. A.
TONADO 2	31	1,15 (0,24)	40	1,25 (0,23)	0,92 [0,53; 1,59]; k. A.
Gesamt					0,98 [0,64; 1,48]; 0,914 ^b
schwere Exazerbationen					
TONADO 1	45	0,23 (0,09)	28	0 (n. b.)	n. b.
TONADO 2	31	0,25 (0,11)	40	0,08 (0,05)	2,95 [0,65; 13,43]; k. A.
Gesamt					5,76 [1,56; 21,19]; 0,009 ^c
a: adjustierte Raten und Rate Ratios bestimmt durch Negativ-Binominal-Regression b: eigene Berechnung; Meta-Analyse mit zufälligen Effekten nach DerSimonian und Laird c: aus gepoolten Daten berechnet ICS: inhalative Kortikosteroide; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SE: Standardfehler; vs.: versus					

Anhang B – Abbildung der Meta-Analysen

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

Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium

Endpunkt Mortalität

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

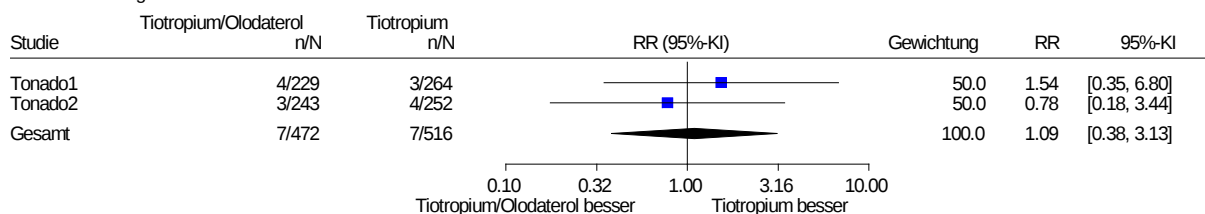


Abbildung 1: Meta-Analyse, Mortalität, Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium, Effektschätzer: relatives Risiko, eigene Berechnung (Fragestellung 1)

Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium

Endpunkt TDI

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

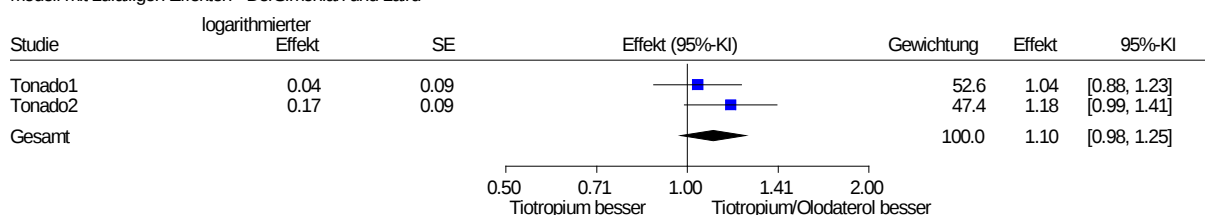


Abbildung 2: Meta-Analyse, COPD-Symptome (TDI-Responder), Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium, Effektschätzer: relatives Risiko, eigene Berechnung (Fragestellung 1)

Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium

Endpunkt Exazerbationen

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

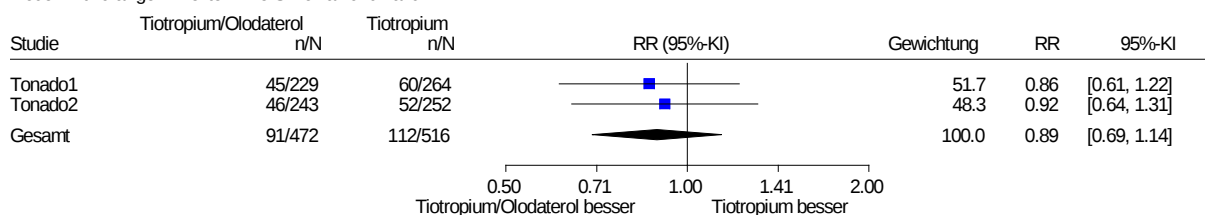


Abbildung 3: Meta-Analyse, Exazerbationen (moderate und schwere), Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium, Effektschätzer: relatives Risiko, eigene Berechnung (Fragestellung 1)

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

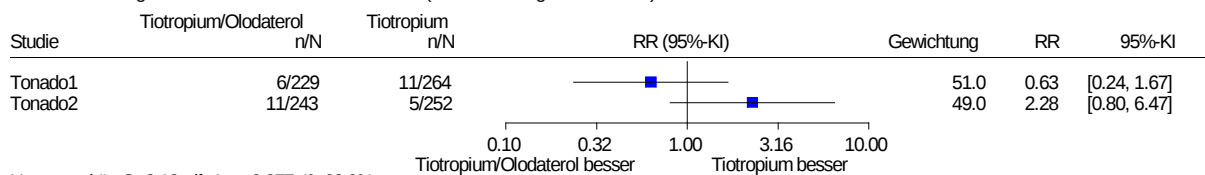


Abbildung 4: Meta-Analyse, schwere Exazerbationen, Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium, Effektschätzer: relatives Risiko, eigene Berechnung (Fragestellung 1)

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

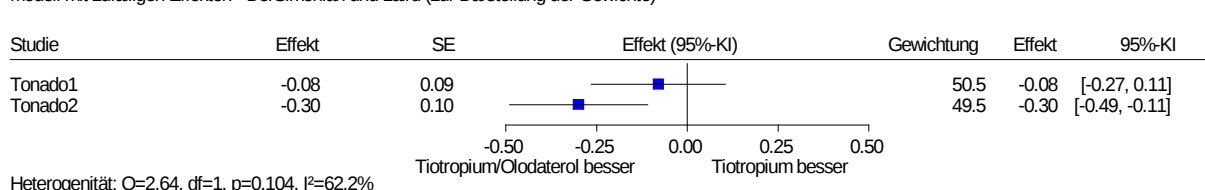


Abbildung 5: Meta-Analyse, Gesundheitszustand (PGR), Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium, Effektschätzer: relatives Risiko, eigene Berechnung (Fragestellung 1)

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

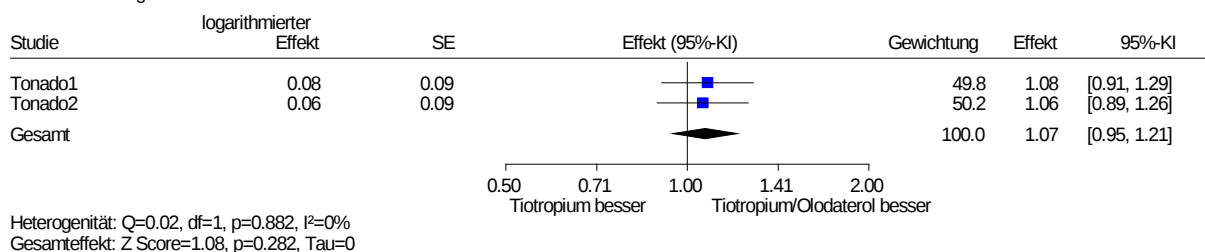


Abbildung 6: Meta-Analyse, gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ-Responder), Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium, Effektschätzer: relatives Risiko, eigene Berechnung (Fragestellung 1)

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

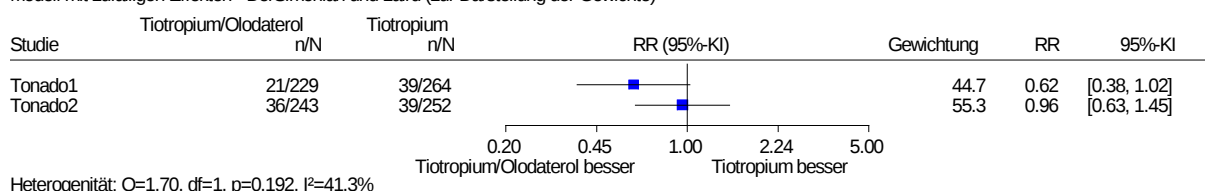
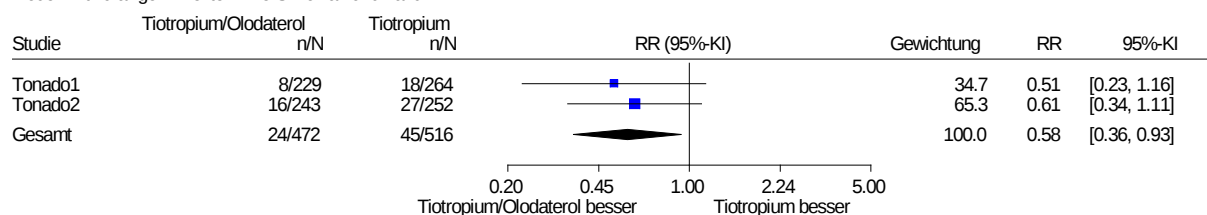


Abbildung 7: Meta-Analyse, SUE, Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium, Effektschätzer: relatives Risiko, eigene Berechnung (Fragestellung 1)

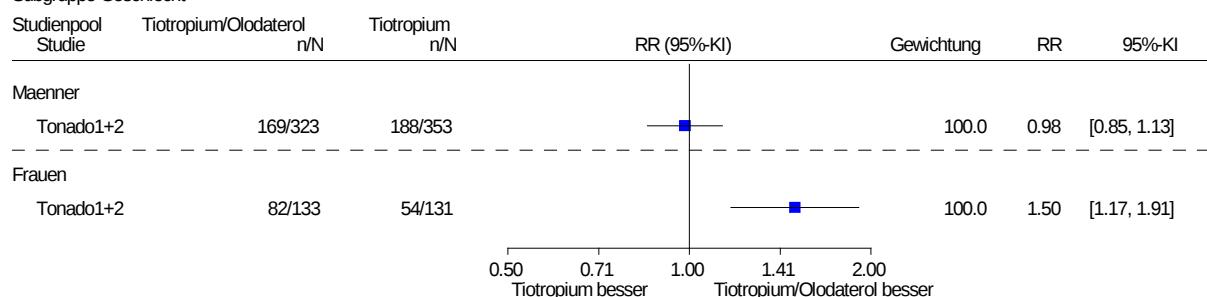
Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium
Endpunkt Abbruch wegen UE
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=0.13$, $df=1$, $p=0.723$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=-2.25, $p=0.024$, $\tau=0$

Abbildung 8: Meta-Analyse, Abbruch wegen UE, Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium, Effektschätzer: relatives Risiko, eigene Berechnung (Fragestellung 1)

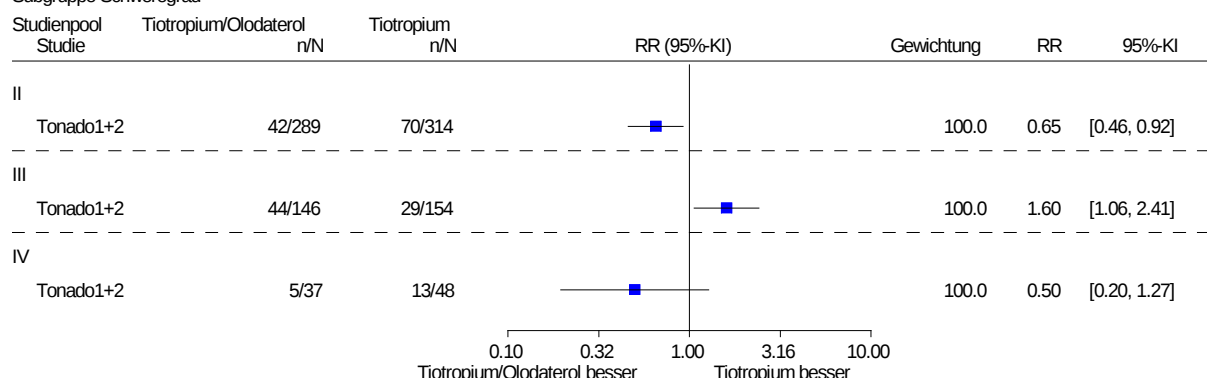
Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium
Endpunkt TDI
Subgruppe Geschlecht



Heterogenität zwischen Studienpools: $Q=8.47$, $df=1$, $p=0.004$, $I^2=88.2\%$

Abbildung 9: Meta-Analyse, COPD-Symptome (TDI-Responder), Subgruppenanalyse (Geschlecht), Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium, Effektschätzer: relatives Risiko, eigene Berechnung (Fragestellung 1)

Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium
Endpunkt Exazerbationen
Subgruppe Schweregrad



Heterogenität zwischen Studienpools: $Q=12.38$, $df=2$, $p=0.002$, $I^2=83.8\%$

Abbildung 10: Meta-Analyse, Exazerbationen (moderat und schwer), Subgruppenanalyse (Schweregrad), Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium, Effektschätzer: relatives Risiko, eigene Berechnung (Fragestellung 1)

Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium
Endpunkt SGRQ-Responder
Subgruppe Geschlecht

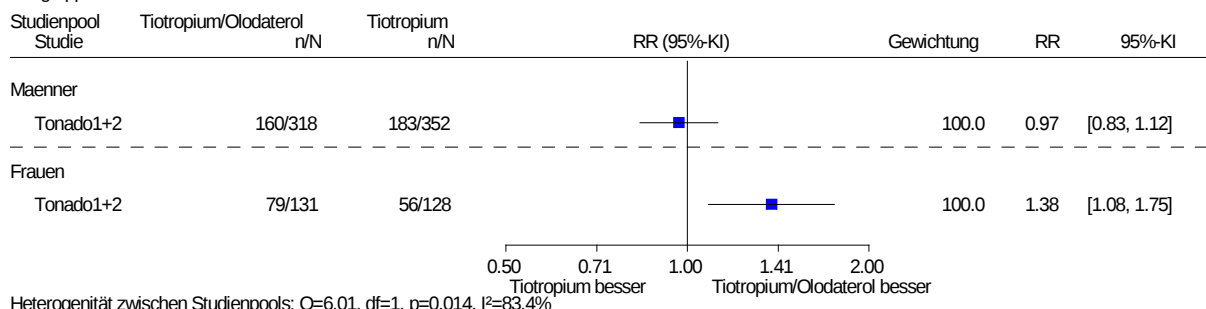


Abbildung 11: Meta-Analyse, gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ-Responder), Subgruppenanalyse (Geschlecht), Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium, Effektschätzer: relatives Risiko, eigene Berechnung (Fragestellung 1)

Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium
Endpunkt PGR
Subgruppe Geschlecht

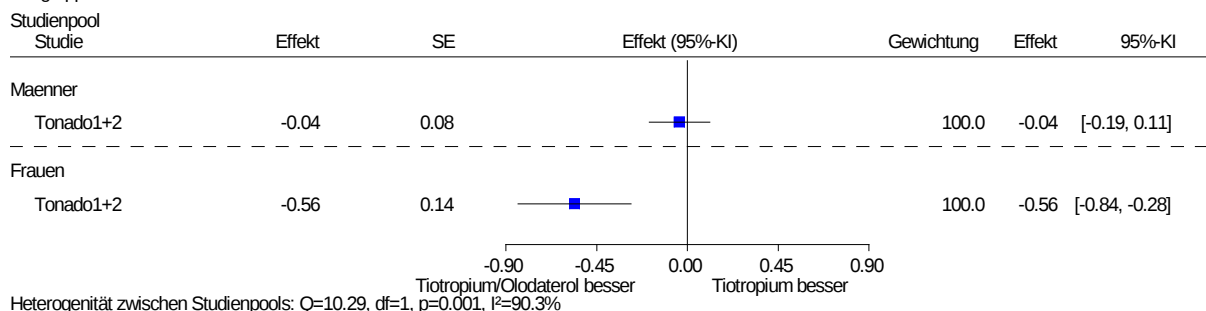


Abbildung 12: Meta-Analyse, Gesundheitszustand (PGR), Subgruppenanalyse (Geschlecht), Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium, Effektschätzer: relatives Risiko, eigene Berechnung (Fragestellung 1)

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

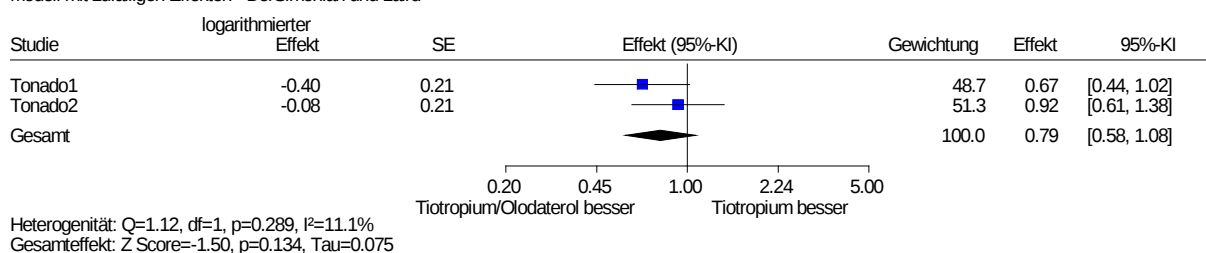


Abbildung 13: Meta-Analyse, jährliche Raten Exazerbationen (moderate und schwere), ergänzende Darstellung, Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium, Effektschätzer: relatives Risiko, eigene Berechnung (Fragestellung 1)

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

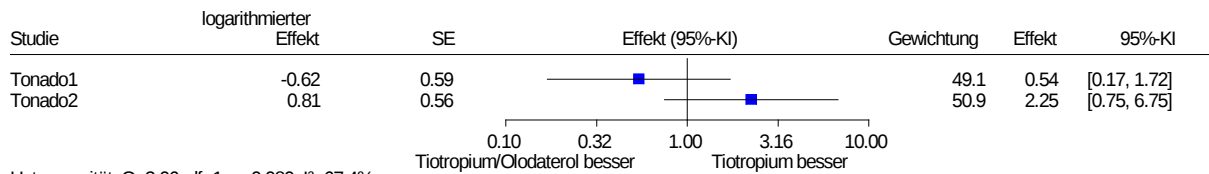


Abbildung 14: Meta-Analyse, jährliche Raten schwere Exazerbationen, ergänzende Darstellung, Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium, Effektschätzer: relatives Risiko, eigene Berechnung (Fragestellung 1)

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

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

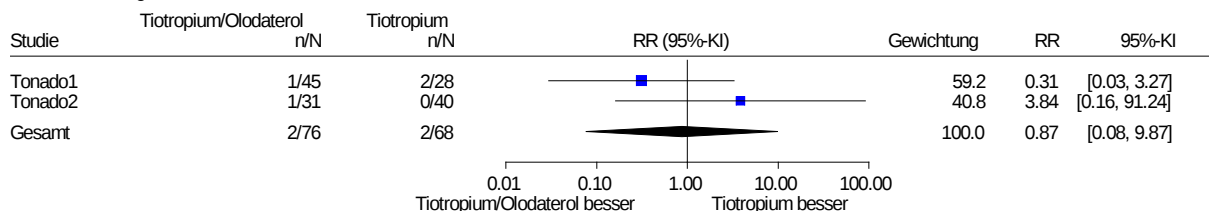


Abbildung 15: Meta-Analyse, Mortalität, Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium, Effektschätzer: relatives Risiko, eigene Berechnung (Fragestellung 2)

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

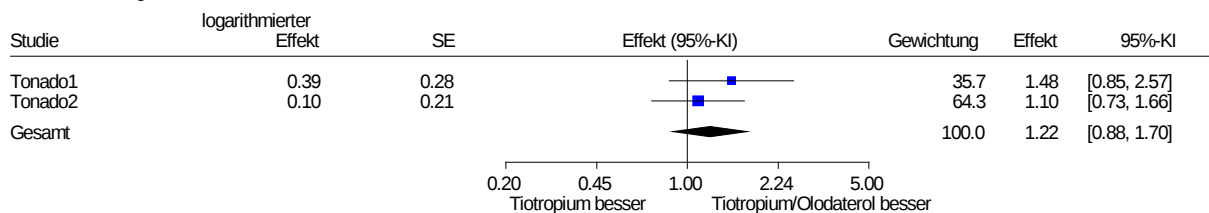
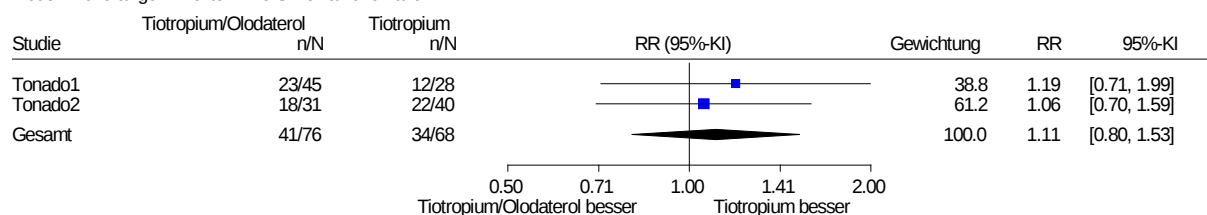


Abbildung 16: Meta-Analyse, COPD-Symptome (TDI-Responder), Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium, Effektschätzer: relatives Risiko, eigene Berechnung (Fragestellung 2)

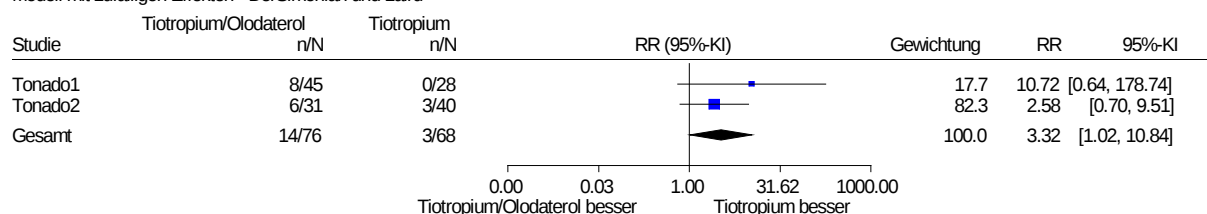
Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium
Endpunkt Exazerbationen
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=0.13$, $df=1$, $p=0.714$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=0.62$, $p=0.535$, $\tau=0$

Abbildung 17: Meta-Analyse, Exazerbationen (moderate und schwere),
Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium, Effektschätzer: relatives Risiko, eigene Berechnung
(Fragestellung 2)

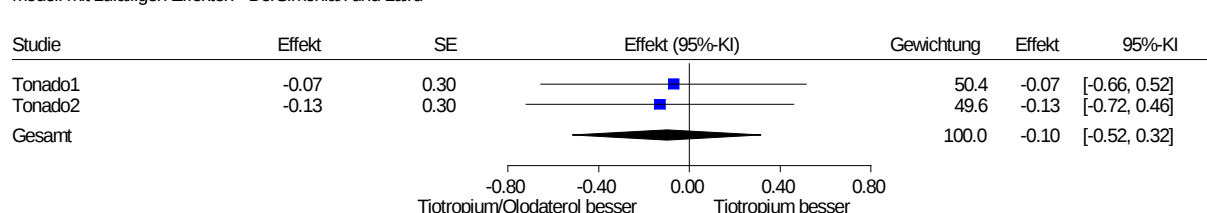
Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium
Endpunkt schwere Exazerbationen
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=0.94$, $df=1$, $p=0.333$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=1.99$, $p=0.047$, $\tau=0$

Abbildung 18: Meta-Analyse, schwere Exazerbationen, Tiotropium/Olodaterol vs.
Tiotropium, Effektschätzer: relatives Risiko, eigene Berechnung (Fragestellung 2)

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



Heterogenität: $Q=0.02$, $df=1$, $p=0.887$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=-0.47$, $p=0.638$, $\tau=0$

Abbildung 19: Meta-Analyse, Gesundheitszustand (PGR), 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

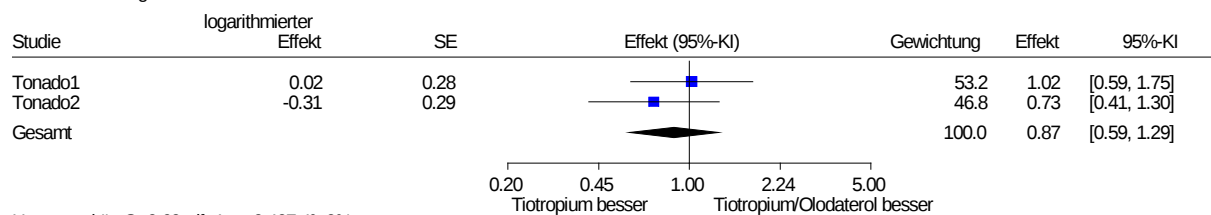


Abbildung 20: Meta-Analyse, gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ-Responder), Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium, Effektschätzer: relatives Risiko, eigene Berechnung (Fragestellung 2)

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

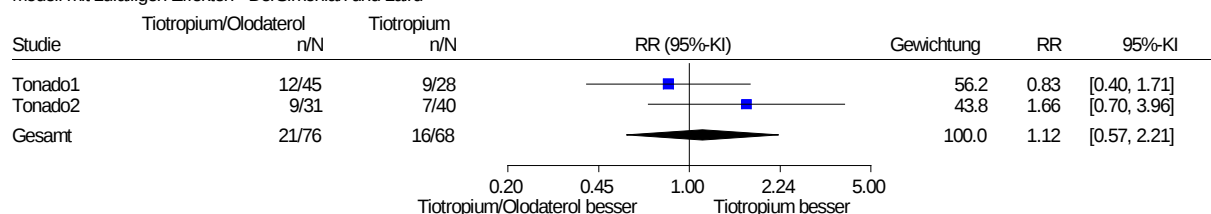


Abbildung 21: Meta-Analyse, SUE, Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium, Effektschätzer: relatives Risiko, eigene Berechnung (Fragestellung 2)

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

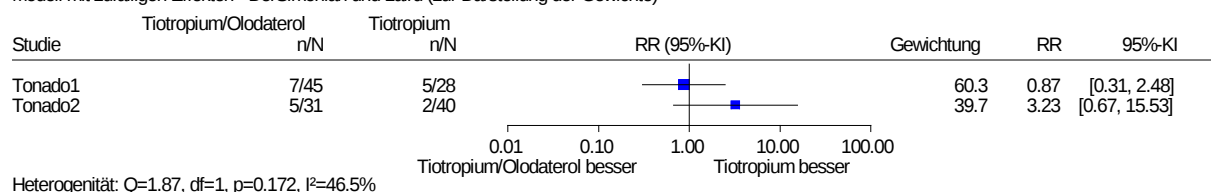


Abbildung 22: Meta-Analyse, Abbruch wegen UE, Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium, Effektschätzer: relatives Risiko, eigene Berechnung (Fragestellung 2)

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

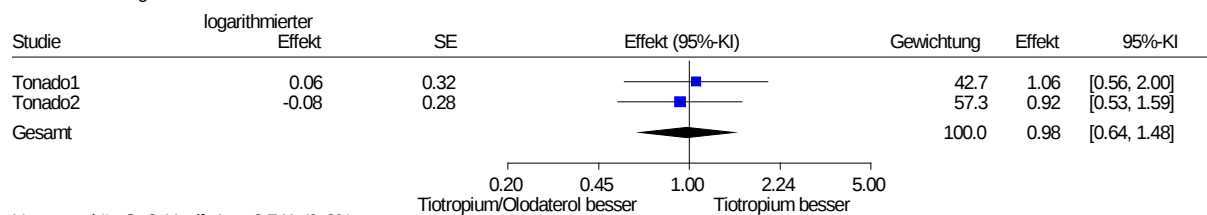


Abbildung 23: Meta-Analyse, jährliche Raten Exazerbationen (moderate und schwere), ergänzende Darstellung, Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium, Effektschätzer: relatives Risiko, eigene Berechnung (Fragestellung 2)