



über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit  
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Indacaterol/Glycopyrronium

Vom 8. Mai 2014

Inhalt

<b>A. Tragende Gründe und Beschluss</b> .....	<b>3</b>
1. Rechtsgrundlage .....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3. Bürokratiekosten .....	14
4. Verfahrensablauf .....	14
5. Beschluss .....	17
6. Anhang .....	26
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	26
<b>B. Bewertungsverfahren</b> .....	<b>32</b>
1. Bewertungsgrundlagen .....	32
2. Bewertungsentscheidung .....	32
2.2 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	32
2.3 Nutzenbewertung .....	32
2.3.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	32
2.3.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen .....	32
2.3.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	32
2.3.4 Therapiekosten .....	33
<b>C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens</b> .....	<b>34</b>
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	35
2. Ablauf der mündlichen Anhörung .....	40
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	41
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung .....	41
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens .....	42
5.1 Stellungnahme Novartis GmbH .....	42

5.2	Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft .....	57
5.3	Stellungnahme Dr. Thomas Hansen.....	82
5.4	Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin.....	107
5.5	Stellungnahme Verband Forschender Arzneimittelhersteller .....	113
5.6	Stellungnahme Almirall Hermal GmbH .....	125
5.7	Stellungnahme Mitteldeutsche Gesellschaft für Pneumologie und Thorax-chirurgie .....	150
5.8	Stellungnahme GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG .....	158
5.9	Stellungnahme Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG .....	164
<b>D.</b>	<b>Anlagen.....</b>	<b>179</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	179
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	200

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

### **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen der Wirkstoffkombination Indacaterol/Glycopyrronium ist der 15. November 2013. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 5. November 2013 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 17. Februar 2014 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Indacaterol/Glycopyrronium gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom

IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene(n) Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Indacaterol/Glycopyrronium nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## 2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

### Zugelassenes Anwendungsgebiet von Indacaterol/Glycopyrronium (Ultibro<sup>®</sup> Breezhaler<sup>®</sup>/Xoterna<sup>®</sup> Breezhaler<sup>®</sup>) gemäß Fachinformation:

Ultibro<sup>®</sup> Breezhaler<sup>®</sup>/Xoterna<sup>®</sup> Breezhaler<sup>®</sup> ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt.<sup>2</sup>

### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Wirkstoffkombination Indacaterol/Glycopyrronium als bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) ist:

- ab einem mittleren Schweregrad ( $50 \% \leq FEV_1^3 < 80 \%$  Soll):  
langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol) oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropium) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen
- bei darüber hinausgehenden Schweregraden ( $30 \% \leq FEV_1 < 50 \%$  Soll bzw.  $FEV_1 < 30 \%$  oder respiratorische Insuffizienz) mit  $\geq 2$  Exazerbationen pro Jahr:  
zusätzlich inhalative Corticosteroide

### Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 4.1 vom 28.11.2013. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

<sup>2</sup> Fachinformation Ultibro<sup>®</sup> Breezhaler<sup>®</sup> (Indacaterol/Glycopyrronium); Stand: Januar 2014.

<sup>3</sup> Forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde ( $FEV_1$ ).

2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO:

- zu 1. Für die Behandlung von Patienten mit COPD grundsätzlich zugelassene Wirkstoffe:
- Selektive Beta-2-Sympathomimetika: Bambuterol, Clenbuterol, Fenoterol, Formoterol, Indacaterol, Salbutamol, Salmeterol, Terbutalin, Reproterol
- Anticholinergika: Aclidinium, Glycopyrronium, Ipratropium, Tiotropium
- Corticosteroide: Beclometason, Budesonid, Fluocortolon, Fluticason, Methylprednisolon, Prednisolon, Prednison, Triamcinolon
- Xanthine: Aminophyllin, Theophyllin
- Phosphodiesterase-Inhibitoren: Roflumilast
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.
- zu 3. Es liegen im Anwendungsgebiet COPD folgende G-BA-Beschlüsse vor:
- Es liegt ein Beschluss des G-BA vom 21. März 2013 über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Aclidiniumbromid vor. Ein Zusatznutzen gegenüber langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol, Salmeterol) und/oder Tiotropium (Patienten ab Therapiestufe II) bzw. zusätzlich inhalativen Corticosteroiden (Patienten der Therapiestufe III/IV mit mehr als zwei Exazerbationen) ist nicht belegt.
- Es liegt ein Beschluss des G-BA vom 16. Februar 2012 über Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patientinnen und Patienten mit chronischen obstruktiven Atemwegserkrankungen – Teil II: COPD vor.
- Es liegt eine Nutzenbewertung des IQWiG (A05-18) zu Tiotropium bei COPD vom 26. Juni 2012 vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine Leitlinienrecherche und eine Evidenzrecherche abgebildet. Zur Behandlung der Patienten mit COPD stehen entsprechend dem zugelassenen Anwendungsgebiet und dem Schweregrad der Erkrankung diverse Wirkstoffklassen zur Verfügung.
- Kurzwirksame inhalative Bronchodilatoren wie selektive Beta-2-Sympathomimetika oder Anticholinergika gehören zur Basistherapie in der Behandlung der COPD und werden in allen Therapiestufen nach Bedarf hauptsächlich zur kurzfristigen Symptombehandlung eingesetzt. Somit kommen diese Substanzen als alleinige Vergleichstherapie für die zur bronchialerweiternden Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung kontinuierlich einzusetzenden Bronchodilatatorenkombination Indacaterol/Glycopyrronium nicht in Betracht.
- Xanthine (insbesondere Theophyllin) haben im Vergleich zu Beta-2-Sympathomimetika und Anticholinergika schwach ausgeprägte bronchodilatatorische

Effekte. Hinzu kommt die relativ geringe therapeutische Breite des Wirkstoffes. Gemäß Leitlinien wird eine Anwendung von Theophyllin erst nach Einsatz von Beta-2-Sympathomimetika und Anticholinergika empfohlen und kommt folglich nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage.

Roflumilast ist gemäß Zulassung für Patienten mit schwerer COPD und chronischer Bronchitis sowie häufigen Exazerbationen in der Vergangenheit, begleitend zu einer bronchodilatatorischen Therapie indiziert. Da im vorliegenden Fall nur ein kleiner Teil des Anwendungsgebietes umfasst ist, kommt Roflumilast als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.

Es stehen für die Behandlung der COPD langwirksame Bronchodilatoren mit guter Evidenzlage zur Verfügung. Aus der Wirkstoffklasse der langwirksamen selektiven Beta-2-Sympathomimetika werden am häufigsten die Wirkstoffe Salmeterol und Formoterol empfohlen, während aus der Wirkstoffklasse der langwirksamen Anticholinergika nur Tiotropiumbromid zur Auswahl steht. Für diese Wirkstoffe konnte in prospektiven randomisierten kontrollierten Studien eine Steigerung der Lebensqualität und Reduktion von Exazerbationen gezeigt werden. Aufgrund prospektiver randomisierter Studien, ihrer vergleichbaren Wirksamkeit sowie ihres günstigen Nebenwirkungsprofils werden diese Wirkstoffe gleichermaßen für die Therapie der COPD bevorzugt empfohlen und stellen somit gleichwertig zur Auswahl bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Inhalative Corticosteroide werden gemäß Leitlinien erst bei symptomatischer COPD – Patienten ab Schweregrad III<sup>4</sup> und einer erhöhten Exazerbationsrate – empfohlen. Demnach ist der Einsatz dieser Arzneimittel für diese Patientengruppe Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Im Rahmen der Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden in Anbetracht der nicht mehr gültigen Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) COPD und unter Berücksichtigung der im Stellungnahmeverfahren zur Nutzenbewertung von Indacaterol/Glycopyrronium vorgetragene Argumente der Einsatz von ICS für Patienten mit COPD Stufe III und Stufe IV bei mindestens zwei Exazerbationen pro Jahr als indiziert angesehen. Daher wird die Charakterisierung der Patientenpopulation, für die eine zusätzliche Gabe von ICS angezeigt ist, dahingehend konkretisiert, dass die Anzahl der Exazerbationen von mehr als zwei Exazerbationen auf mindestens zwei Exazerbationen pro Jahr angepasst wird.

Die Therapie der COPD orientiert sich an einem Stufenschema, welches die Ausprägung der Symptomatik der Patienten und der respiratorischen Insuffizienz als diagnostisches Kriterium berücksichtigt. In der Dauertherapie werden langwirksame Beta-2-Sympathomimetika und/oder langwirksame Anticholinergika als Therapiestandard eingesetzt.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden die unterschiedlichen Therapiestufen der COPD berücksichtigt.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet von Indacaterol/Glycopyrronium liegt keine Einschränkung hinsichtlich der Schweregrade der COPD vor. Jedoch wird eine Behandlung mit Indacaterol/Glycopyrronium unter Berücksichtigung der empfohlenen Stufen-therapie aufgrund der im zugelassenen Indikationsgebiet formulierten Anwendung „[...] für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung [...]“ erst

---

<sup>4</sup> Einteilung der spirometrischen COPD-Schweregrade erfolgt nach forciertem expiratorischem Volumen in einer Sekunde (FEV<sub>1</sub>): FEV<sub>1</sub> ≥ 80 % entspricht Stufe I, 50 % ≤ FEV<sub>1</sub> < 80 % entspricht Stufe II, 30 % ≤ FEV<sub>1</sub> < 50 % entspricht Stufe III, FEV<sub>1</sub> < 30 % entspricht Stufe IV (GOLD-Leitlinie, 2014).

ab Therapiestufe II indiziert sein. Folglich ist eine Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Therapiestufe I entbehrlich.

Nachdem die Änderungen in § 6 AM-NutzenV durch Artikel 4 Nummer 2 des Dritten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften zum 13. August 2013 in Kraft getreten sind (vgl. BGBl I S. 3108 ff.), wird das sog. Wirtschaftlichkeitskriterium in Kapitel 5 § 6 Nummer 5 VerfO („Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.“) bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht mehr angewendet.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

### Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Die folgenden Ausführungen zur Bestimmung des Zusatznutzens von Indacaterol/Glycopyrronium beziehen sich auf die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie und die auf dieser Basis vom pharmazeutischen Unternehmer gewählte Therapieoption Formoterol in Kombination mit Tiotropium mit gegebenenfalls zusätzlicher Gabe inhalativer Corticosteroide (ICS) für Patienten mit COPD Stufe III und Stufe IV mit mindestens zwei Exazerbationen pro Jahr.

Von dem pharmazeutischen Unternehmer wurde im Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V die direkt vergleichende, randomisierte und kontrollierte Studie QUANTIFY (QVA149ADE01) zum Nachweis des Zusatznutzens von Indacaterol/Glycopyrronium im Vergleich zu Tiotropium plus Formoterol vorgelegt. In die 6-Monatsstudie wurden 934 Patienten im Alter von mehr als 40 Jahren mit einer Raucheranamnese von mindestens zehn Packungsjahren<sup>5</sup> eingeschlossen, die zu Beginn der Run-In-Phase einen Post-Bronchodilatator-FEV<sub>1</sub>-Wert zwischen 30 % und 80 % Soll aufwiesen, entsprechend COPD Stufe II und Stufe III. Die Patienten im Prüfarm (N = 476) wurden mit einmal täglich Indacaterol/Glycopyrronium behandelt, im Kontrollarm (N = 458) wurde mit zweimal täglich Formoterol und einmal täglich Tiotropium behandelt. Neben 26 Teilnehmern mit COPD der Stufe I, Stufe IV oder mit unklarem COPD-Schweregrad bestand die Studienpopulation hauptsächlich aus Patienten mit COPD Stufe II (56 %) und Stufe III (42 %).<sup>6</sup> Bei 41 % der Patienten der Studienpopulation wurde eine bereits bestehende Therapie mit ICS in der Studie beibehalten.

Diese ICS-Therapie entsprach bei ca. 98 % dieser Patienten nicht den durch die zweckmäßige Vergleichstherapie vorgegebenen Bedingungen. Die Therapie mit ICS ist zusätzlich zur Basistherapie beim Vorliegen von mindestens zwei Exazerbationen im Vorjahr vor ICS-Therapiebeginn vorgesehen. Anhand der vorliegenden Evidenz zeigt sich eine signifikante, aber nur mäßige Senkung der Exazerbationsrate durch ICS-Gabe. Der Median der jährlichen Exazerbationsrate der mit ICS behandelten Teilnehmer lag bei ca. 1,0 im Vergleich zu 1,3 bei den mit Placebo behandelten Teilnehmern.<sup>7</sup> Demnach ist eine Exazerbationsrate in der

<sup>5</sup> Zehn Packungsjahre sind definiert als 20 Zigaretten pro Tag über einen Zeitraum von zehn Jahren bzw. zehn Zigaretten am Tag über einen Zeitraum von 20 Jahren.

<sup>6</sup> Der pU fasst im Dossier zur Nutzenbewertung die Patienten mit COPD Stufe I und Stufe II sowie Stufe III und Stufe IV in die Patientengruppen „COPD Stufe ≤ II“ bzw. „COPD Stufe ≥ III“ zusammen. Aufgrund der geringen Patientenzahlen ist dieses Vorgehen vernachlässigbar (Patienten mit COPD Stufe II ohne ICS-Therapie n = 345, inklusive n = 3 Patienten mit COPD Stufe I ohne ICS (im Folgenden: „Patienten mit COPD Stufe II“); Patienten mit COPD Stufe III ohne ICS-Therapie n = 190, inklusive n = 1 Patienten mit COPD Stufe IV ohne ICS (im Folgenden: „Patienten mit COPD Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr“)).

<sup>7</sup> IQWiG. Indacaterol/Glycopyrronium – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A13-40), 12.02.2014.

mit ICS behandelten Studienpopulation von mindestens einer Exazerbation jährlich zu erwarten. In der QUANTIFY-Studie wurden die Exazerbationen im Jahr vor Studienbeginn betrachtet. Der Anteil von mit ICS-behandelten COPD-Patienten mit einer Exazerbation lag bei 19,6 %. Der Anteil von mit ICS-behandelten COPD-Patienten mit mindestens zwei Exazerbationen pro Jahr betrug in der Studie 2,1 %. Aufgrund dieser Daten, unter Berücksichtigung der ausgeführten Evidenz zu den erwarteten Effekten von ICS auf die Exazerbationsrate, kann angenommen werden, dass die ICS-Therapie bei der Mehrzahl der Studienpatienten nicht indikationsgerecht durchgeführt wurde. Daher wurde die mit ICS behandelte Patientenpopulation von der Bewertung ausgeschlossen.

Für Patienten mit COPD Stufe IV und für die Teilpopulation an Patienten mit COPD Stufe III mit mindestens zwei Exazerbationen pro Jahr war die Anzahl der eingeschlossenen Patienten zu gering, weshalb für diese Patientenpopulationen keine auswertbaren Daten vorliegen. Daher ist der Zusatznutzen in diesen Teilpopulationen nicht belegt.

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Indacaterol/Glycopyrronium wie folgt bewertet:

- a) Patienten mit COPD Stufe II und
- b) Patienten mit COPD Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr

Für Patienten mit COPD Stufe II liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Für Patienten mit COPD Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr liegt ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Begründung:

#### Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zu a)

Die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) für Patienten mit COPD Stufe II wird in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet. Der Bewertung liegen die Ergebnisse der Teilpopulationen der QUANTIFY Studie zugrunde. Das Verzerrungspotential wurde insgesamt als niedrig eingestuft. Allerdings gibt es Hinweise auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der COPD Erkrankung. So liegen signifikante Ergebnisse hinsichtlich eines Zusatznutzens für den Endpunkt „Transition Dyspnea Index (TDI)“ für die Gesamtpopulation von Patienten mit COPD Stufe II und COPD Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr vor. Für diesen Endpunkt zeigt sich ein Hinweis auf eine Interaktion hinsichtlich des Schweregrades. Bei getrennter Betrachtung der Subgruppen zeigt sich nur für die Subgruppe der Patienten mit COPD Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, bei Patienten mit COPD Stufe II zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt „COPD-Assessment-Test (CAT)“ zeigen sich keine Hinweise auf eine Interaktion durch den Schweregrad der COPD Erkrankung und für die Gesamtpopulation zeigt sich einen statistisch signifikanter Vorteil für Indacaterol/Glycopyrronium. Aufgrund des Fehlens eines Hinweises auf Interaktion wurden hierzu keine Subgruppenanalysen dargestellt.



Da sich aus den Ergebnissen des Interaktionstests beim TDI Hinweise auf eine möglicherweise geringere Effektstärke für Patienten bei COPD Stufe II ergeben, wird für diese Subgruppe eine Herabstufung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Hinweis auf Anhaltspunkt vorgenommen.

Weiterhin fehlen Angaben hinsichtlich der COPD-Erkrankungsdauer, des Raucherstatus, der Packungsjahre<sup>5</sup> und zu Therapieabbruchern für die Patienten mit COPD Stufe II ohne ICS-Behandlung.

Zu b)

Die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) für Patienten mit COPD Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr wird in die Kategorie „Hinweis“ eingeordnet, da die Ergebnisse aus einer randomisierten, klinischen Studie (QUANTIFY) vorgelegt wurden, deren Verzerrungspotenzial auf Studienebene wie auch für alle eingeschlossenen Endpunkte für die Gesamtpopulation als niedrig eingestuft wurde.

Die Voraussetzungen, um aus nur einer Studie die Aussagesicherheit „Beleg“ abzuleiten, sind bei der QUANTIFY-Studie nicht erfüllt. Die Gesamtpopulation von Patienten mit COPD Stufe II und Patienten mit COPD Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr betrug in der Studie im Indacaterol/Glycopyrronium-Arm n = 263 und im Kontrollarm n = 268. In der Zielpopulation der Patienten mit COPD Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr betrug die Patientenzahl insgesamt 190 Patienten (Indacaterol/Glycopyrronium-Arm: n = 96, Kontrollarm: n = 94) und war damit zu gering, um daraus einen Beleg für einen Zusatznutzen abzuleiten. Im Gegensatz zu Patienten mit COPD Stufe II ergibt sich aus den Interaktionstests kein Hinweis auf eine möglicherweise geringere Effektstärke für Patienten bei COPD Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr bei Betrachtung der Subgruppenergebnisse als für die Gesamtpopulation. Daher wird eine Herabstufung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für Patienten mit COPD Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr auf einen Anhaltspunkt für nicht gerechtfertigt erachtet.

Weiterhin fehlen Angaben hinsichtlich der COPD-Erkrankungsdauer, des Raucherstatus, der Packungsjahre<sup>5</sup> und zu Therapieabbruchern für die Subpopulation der Patienten mit COPD Stufe III ohne ICS-Behandlung.

### Ausmaß des Zusatznutzens

#### Mortalität

##### *Gesamtmortalität*

In der QUANTIFY-Studie wurden die Daten zum Endpunkt „Gesamtmortalität“ aus den Informationen zu Todesfällen im Rahmen der Dokumentation zu (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen erhoben.

Für die Gesamtpopulation von Patienten mit COPD Stufe II und Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen von Indacaterol/Glycopyrronium im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht belegt.

## Morbidität

### *Transition Dyspnea Index (TDI)*

Der Transition Dyspnea Index (TDI) wurde in der QUANTIFY-Studie zur Messung der Atemnot eingesetzt. Die Daten wurden in Woche 12 und Woche 26 bzw. bei vorzeitigem Studienabbruch erhoben. Es wurde die Veränderung der Gesamtpunktzahl im Vergleich zur Baseline und die Anzahl an Patienten mit einer klinisch relevanten Zunahme um mindestens einen Punkt in der Gesamtpunktzahl analysiert.

Die Responderanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Indacaterol/Glycopyrronium für die Gesamtpopulation von Patienten mit COPD Stufe II und Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr. Aufgrund des Hinweises auf Interaktion wurde eine Subgruppenanalyse durchgeführt.

Die Subgruppenanalyse nach Schweregrad zeigt für Patienten mit COPD Stufe II keinen signifikanten Unterschied. Für Patienten mit COPD Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr zeigt sich eine signifikante Veränderung des TDI zugunsten von Indacaterol/Glycopyrronium. Dieses Ergebnis wird als Verringerung einer relevanten Symptomatik eingestuft.

Die klinisch relevante Veränderung des Transition Dyspnea Index bei der Gesamtpopulation von Patienten mit COPD Stufe II und Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr wird für die Bewertung des Zusatznutzens als relevant angesehen.

### *COPD-Assessment-Test (CAT)*

Der COPD-Assessment-Test (CAT) wurde in der QUANTIFY-Studie zur Messung von COPD-Symptomen und der damit verbundenen Beeinträchtigung des Alltags verwendet. Es wurde die Veränderung der Gesamtpunktzahl im Vergleich zur Baseline und die Anzahl an CAT-Respondern (Patienten mit einer Veränderung um mindestens zwei Punkte in der Gesamtpunktzahl) untersucht.

Die Responderanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Indacaterol/Glycopyrronium für die Gesamtpopulation von Patienten mit COPD Stufe II und Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr. Die Veränderung der CAT-Werte wird als Verringerung einer relevanten Symptomatik eingestuft.

Aufgrund des Fehlens eines Hinweises auf Interaktion wurde keine Subgruppenanalyse dargestellt.

Die klinisch relevante Veränderung des COPD-Assessment-Test bei der Gesamtpopulation von Patienten mit COPD Stufe II und Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr wird für die Bewertung des Zusatznutzens als relevant angesehen.

### *Moderate und schwere Exazerbationen*

In der QUANTIFY-Studie wurde eine Exazerbation definiert als eine Symptomverschlechterung, die zu einer Behandlung mit Corticosteroiden und/oder Antibiotika oder einem Notaufnahmebesuch oder Krankenhausaufenthalt führt. Eine Verschlechterung der Symptomatik zeigt sich durch die Verschlechterung von zwei oder mehr Hauptsymptomen (Dyspnoe, Sputumvolumen, purulentes Sputum) an mindestens zwei aufeinander folgenden Tagen oder durch die Verschlechterung eines Hauptsymptoms zusammen mit einer Steigerung des Schweregrads eines Nebensymptoms (Halsschmerzen, Erkältung (Nasensekret und/oder verstopfte Nase), Fieber ohne andere Ursache, Husten, Giemen) an mindestens zwei aufeinander folgenden Tagen.

Ereignisse wurden als moderate Exazerbationen eingestuft, wenn die Therapie eine Behandlung mit Corticosteroiden und/oder Antibiotika umfasste. Bei der Therapie schwerer Exazerbationen war eine Hospitalisierung von mindestens 24 Stunden notwendig.

Die Ergebnisse zum Endpunkt „Moderate Exazerbationen“ zeigen bei der Gesamtpopulation von Patienten mit COPD Stufe II und Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Aufgrund des Hinweises auf Interaktion wurde eine Subgruppenanalyse durchgeführt.

Die Subgruppenanalyse nach Schweregrad zeigt für Patienten mit COPD Stufe II keinen signifikanten Unterschied, jedoch für Patienten mit COPD Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr ist die Anzahl an moderaten Exazerbationen zugunsten von Indacaterol/Glycopyrronium signifikant reduziert. Die Änderung der Rate an moderaten Exazerbationen wird für die Bewertung des Zusatznutzens als relevant angesehen.

Die Ergebnisse zum Endpunkt „Schwere Exazerbationen“ zeigen bei der Gesamtpopulation von Patienten mit COPD Stufe II und Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Aufgrund des Hinweises auf Interaktion wurde eine Subgruppenanalyse durchgeführt. Die Subgruppenanalyse nach Schweregrad zeigt ebenfalls für beide Subpopulationen keinen statistisch signifikanten Effekt.

Ein Zusatznutzen von Indacaterol/Glycopyrronium im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für die Teilpopulation der Patienten mit COPD Stufe II als auch für die Gesamtpopulation von Patienten mit COPD Stufe II und Patienten mit COPD Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr für die Endpunkte „Moderate Exazerbationen“ und „Schwere Exazerbationen“ nicht belegt.

Für die Teilpopulation von Patienten mit COPD Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr zeigt sich jedoch ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Indacaterol/Glycopyrronium. Die Änderung der Rate an moderaten Exazerbationen bei Patienten mit COPD Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr wird für die Bewertung des Zusatznutzens als relevant angesehen.

## Lebensqualität

### *St. George's Respiratory Questionnaire for COPD patients (SGRQ-C)*

Zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde in der QUANTIFY-Studie der validierte krankheitsspezifische Fragebogen SGRQ-C verwendet. Der SGRQ-C bildet die Bereiche Symptomatik, Aktivität und Auswirkungen in Bezug auf soziale, funktionale und psychologische Störungen aufgrund der Erkrankung ab. Die Datenerhebung erfolgte in Woche 1, Woche 12 und Woche 26 bzw. bei vorzeitigem Studienabbruch. Es wurde die Veränderung der Gesamtpunktzahl zur Baseline und der Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Reduktion um mindestens vier Punkte in der Gesamtpunktzahl analysiert.

Die Responderanalyse zeigt für die Gesamtpopulation von Patienten mit COPD Stufe II und Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Ein Zusatznutzen von Indacaterol/Glycopyrronium im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für den Endpunkt Lebensqualität nicht belegt.

## Nebenwirkungen

In der QUANTIFY-Studie zeigen sich für die Endpunkte „Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ und „Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen“ für die Gesamtpopulation von Patienten mit COPD Stufe II und Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Zu den Endpunkten „Spezifische unerwünschte Ereignisse“ und „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ liegen keine Daten für die Gesamtpopulation von Patienten mit COPD Stufe II und Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr vor.

Ein geringerer/größerer Schaden von Indacaterol/Glycopyrronium im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für den Endpunkt Nebenwirkungen nicht belegt.

## Fazit:

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität, zur Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen ergibt sich für Indacaterol/Glycopyrronium gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Formoterol in Kombination mit Tiotropium bei der Gesamtpopulation von Patienten mit COPD Stufe II und Patienten mit COPD Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr keine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere keine Abschwächung schwerwiegender Symptome, keine moderate Verlängerung der Lebensdauer, keine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder keine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen. Deshalb ist eine Einstufung als beträchtlich Zusatznutzen nicht gerechtfertigt.

Bei der Dossiererstellung wurden nicht alle patientenrelevanten Endpunkte vom pharmazeutischen Unternehmer berücksichtigt. Wesentliche Ziele der COPD-Behandlung sind die Verbesserung der Lebensqualität, die Senkung der Morbidität (Dyspnoe, Husten, Exazerbationsraten, körperliche Belastbarkeit, Hospitalisierung aufgrund der COPD) und der Mortalität. In den Studien zu Indacaterol/Glycopyrronium wurde kein Instrument zur Messung der körperlichen Belastbarkeit eingesetzt.

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Indacaterol/Glycopyrronium für die Gesamtpopulation von Patienten mit COPD Stufe II und Patienten mit COPD Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein. Die Ergebnisse zur Morbidität, hier die Ergebnisse zu den Endpunkten „Transition Dyspnea Index (TDI)“ und „COPD-Assessment-Test (CAT)“, werden als eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß § 5 Absatz 7 i.V.m. § 2 Absatz 3 AM-NutzenV bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens bewertet.

### c) Patienten mit COPD Stufe IV mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr

Für Patienten mit COPD Stufe IV mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr ist der Zusatznutzen nicht belegt.

## Begründung:

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Studie für die zu bewertende Wirkstoffkombination Indacaterol/Glycopyrronium ist für den Nachweis eines Zusatznutzens nicht geeignet, da die Anzahl an eingeschlossenen Patienten mit COPD Stufe IV mit höchstens

einer Exazerbation pro Jahr zu gering ist. Ein Zusatznutzen für diese Teilpopulation kann nicht abgeleitet werden.

- d) Patienten mit COPD Stufe III und Stufe IV mit mindestens zwei Exazerbationen pro Jahr

Für Patienten mit COPD Stufe III und Stufe IV mit mindestens zwei Exazerbationen pro Jahr ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Studie für die zu bewertende Wirkstoffkombination Indacaterol/Glycopyrronium ist für den Nachweis eines Zusatznutzens nicht geeignet, da die Anzahl an eingeschlossenen Patienten mit COPD Stufe III und Stufe IV mit mindestens zwei Exazerbationen pro Jahr zu gering ist. Ein Zusatznutzen für diese Teilpopulation kann nicht abgeleitet werden.

## 2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt dem Beschluss für Patienten mit COPD Stufe II die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegeben und vom IQWiG als plausibel erachtete Spanne von 2 034 162 bis 2 542 810 GKV-Versicherten zugrunde.

Die Anzahl an Patienten mit COPD Stufe III und Stufe IV wurde vom IQWiG berechnet. Aufgrund fehlender Evidenz zum Auftreten von Exazerbationen bei Patienten dieser Schweregrade wurde der Anteil an Patienten, für die eine zusätzliche ICS-Gabe indiziert ist, dem Anteil an Patienten, die eine ICS-Behandlung im Rahmen von Disease-Management-Programmen erhalten, gleichgesetzt. Die auch im Stellungnahmeverfahren bestätigte Divergenz zwischen dem Einsatz von ICS bei Patienten mit COPD im Versorgungsalltag und der leitliniengerechten ICS-Gabe hat zur Folge, dass die Anzahl an Patienten mit COPD Stufe III mit höchstens einer Exazerbation (127 013 bis 158 773<sup>8</sup>) und die Anzahl an Patienten mit COPD Stufe VI mit höchstens einer Exazerbation (14 727 bis 18 4108) unterschätzt ist. Demnach ist die Anzahl an Patienten mit COPD Stufe III und Stufe IV mit mindestens zwei Exazerbationen (183 726 bis 229 6678) überschätzt.

## 2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung beziehen sich auf die Angaben aus der Fachinformation und dem EPAR.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. April 2014). Ist in der Fachinformation keine maximale Therapie-

---

<sup>8</sup> In der Nutzenbewertung des IQWiG (A13-40) ist die Anzahl an Patienten mit höchstens zwei Exazerbationen abgebildet. Da die Herleitung der Anzahl an Exazerbationen diese nicht selbst berücksichtigt, sondern als Äquivalent die tatsächliche ICS-Gabe verwendet, entsprechen die Patientenzahlen auch dem Anteil an Patienten mit höchstens einer Exazerbation.

dauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Indacaterol/Glycopyrronium wird kontinuierlich gemäß Fachinformation einmal täglich eingenommen.

#### Kosten der Arzneimittel:

##### Berechnungsgrundlage:

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen ermittelt. Mit der Anzahl der benötigten Packungen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Absatz 1, 1a, 3a) und nach § 130 Absatz 1 SGB V erhoben.

Bei der Kostenberechnung für Festbetragsarzneimittel wurde standardmäßig, ausgehend vom Festbetrag, der Apothekenabschlag von 1,80 € und ein 10%iger Abschlag vom Herstellerabgabepreis nach § 130a Absatz 3b SGB V abgezogen, auch wenn ggf. für manche festbetragsregelte Arzneimittel dieser Herstellerrabatt entfallen kann.

Aufgrund der Vielzahl der zur Verfügung stehenden Wirkstoffe für die Therapie mit inhalativen Corticosteroiden wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit exemplarisch die Kosten für die Wirkstoffe Beclometason und Fluticason dargestellt.

#### Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Regelhafte Laborleistungen, wie z. B. Blutbildbestimmungen, oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer langfristigen Behandlung innerhalb des therapeutischen Gesamtkonzeptes hinausgehen, werden nicht berücksichtigt.

### **3. Bürokratiekosten**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der pharmazeutische Unternehmer Novartis Pharma GmbH hat mit Schreiben vom 30. August 2011 eingegangen am 31. August 2011 eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der pharmazeutische Unternehmer Novartis Pharma GmbH hat mit Schreiben vom 6. Oktober 2011 eingegangen am 7. Oktober 2011 ergänzende Unterlagen nachgereicht. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 3. November 2011 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 7. November 2011 statt.

Der pharmazeutische Unternehmer Novartis Pharma GmbH hat mit Schreiben vom 19. März 2013 eingegangen am 20. März 2013 eine weitere Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 28. Mai 2013 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 29. Mai 2013 statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 15. Oktober 2013 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 VerfO eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dokuments vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 5. November 2013 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Indacaterol/Glycopyrronium ist der 15. November 2013.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 6. November 2013 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dokuments zum Wirkstoff Indacaterol/Glycopyrronium beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. Februar 2014 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 17. Februar 2014 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 10. März 2014.

Die mündliche Anhörung fand am 25. März 2014 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 29. April 2014 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 8. Mai 2014 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	3. November 2011	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (erste Beratung)
Unterausschuss Arzneimittel	28. Mai 2013	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zweite Beratung)
Unterausschuss Arzneimittel	25. Februar 2014	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	18. März 2014	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	25. März 2014	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	1. April 2014	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
AG § 35a	15. April 2014	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
AG § 35a	22. April 2014	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	29. April 2014	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	8. Mai 2014	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 8. Mai 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken



## **5. 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 – Indacaterol/Glycopyrronium**

Vom 8. Mai 2014

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 8. Mai 2014 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 29. April 2014 (BAnz AT 20.05.2014 B2), wie folgt zu ändern:

#### **I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um die Wirkstoffkombination Indacaterol/Glycopyrronium wie folgt ergänzt:**

## Indacaterol/Glycopyrronium

Beschluss vom: 8. Mai 2014  
In Kraft getreten am: 8. Mai 2014  
BAnz AT 03.06.2014 B3

### Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Ultibro<sup>®</sup> Breezhaler<sup>®</sup>/Xoterna<sup>®</sup> Breezhaler<sup>®</sup> ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt.<sup>1</sup>

### 1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a) Patienten mit COPD Stufe II

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol) oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropium) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Therapie mit langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol) oder langwirksamen Anticholinergika (Tiotropium) oder der Kombination beider Wirkstoffklassen:**

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

b) Patienten mit COPD Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol) oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropium) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Therapie mit langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol) oder langwirksamen Anticholinergika (Tiotropium) oder der Kombination beider Wirkstoffklassen:**

Hinweis für einen geringen Zusatznutzen

c) Patienten mit COPD Stufe IV mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

<sup>1</sup> Fachinformation Ultibro<sup>®</sup> Breezhaler<sup>®</sup> (Indacaterol/Glycopyrronium); Stand: Januar 2014.

langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol) oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropium) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Therapie mit langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol) oder langwirksamen Anticholinergika (Tiotropium) oder der Kombination beider Wirkstoffklassen:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

d) Patienten mit COPD Stufe III und Stufe IV mit  $\geq 2$  Exazerbationen pro Jahr

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol) oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropium) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen zusätzlich inhalative Corticosteroide

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Therapie mit langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol) oder langwirksamen Anticholinergika (Tiotropium) oder der Kombination beider Wirkstoffklassen zusätzlich inhalative Corticosteroide:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

**Studienergebnisse nach Endpunkten<sup>2</sup>**

Indacaterol/Glycopyrronium		Tiotropium + Formoterol		Indacaterol/Glycopyrronium vs. Tiotropium + Formoterol	
N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]; AD [%] <sup>a</sup>	p-Wert
<b>QUANTIFY<sup>b</sup></b>					
<b>Mortalität</b>					
Gesamtmortalität					
264	0 (0)	271	2 (0,7)	0,14 [0,01; 2,22]	0,171 <sup>c</sup>
<b>Morbidität</b>					
TDI-Responder (Gesamtpopulation)					
258 <sup>d</sup>	142 (55,0)	267	124 (46,4)	1,19 [1,00 <sup>e</sup> ; 1,40]; AD = 8,6	0,049 <sup>f</sup>
TDI-Responder (COPD Stufe II)					
163	88 (54,0)	175	89 (50,9)	1,06 [0,87; 1,30]	0,564 <sup>g</sup>
TDI-Responder (COPD Stufe III)					
95	54 (56,8)	92	35 (38,0)	1,49 [1,09; 2,03]; AD = 18,8	0,013 <sup>g</sup>
Interaktion					0,073 <sup>h</sup>

<sup>2</sup> Daten der relevanten Teilpopulation ohne zusätzliche ICS-Therapie der QUANTIFY-Studie aus der Nutzenbewertung des IQWiG von Indacaterol/Glycopyrronium (A13-40).

Indacaterol/Glycopyrronium		Tiotropium + Formoterol		Indacaterol/Glycopyrronium vs. Tiotropium + Formoterol	
N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]; AD [%] <sup>a</sup>	p-Wert
<b>CAT-Responder<sup>i</sup> (Gesamtpopulation)</b>					
263	117 (44,5)	271	92 (33,9)	1,31 [1,06; 1,62]; AD = 10,6	0,013 <sup>f</sup>
<b>Moderate Exazerbationen (Gesamtpopulation)</b>					
264	22 (8,3)	271	30 (11,1)	0,75 [0,45; 1,27]	0,294 <sup>f</sup>
<b>Moderate Exazerbationen (COPD Stufe II)</b>					
168	14 (8,3)	177	13 (7,3)	1,14 [0,56; 2,30]	0,776 <sup>g</sup>
<b>Moderate Exazerbationen (COPD Stufe III)</b>					
96	8 (8,3)	94	17 (18,1)	0,46 [0,22; 1,03]; AD = -9,8	0,0499 <sup>j</sup>
Interaktion					0,100 <sup>h</sup>
<b>Schwere Exazerbationen (Gesamtpopulation)</b>					
264	4 (1,5)	271	2 (0,7)	2,01 [0,40; 10,05]	0,442 <sup>c</sup>
<b>Schwere Exazerbationen (COPD Stufe II)</b>					
168	1 (0,6)	177	2 (1,1)	0,53 [0,06; 5,22]	0,670 <sup>c</sup>
<b>Schwere Exazerbationen (COPD Stufe III)</b>					
96	3 (3,1)	94	0 (0)	7,39 [0,76; 71,33]	0,095 <sup>c</sup>
Interaktion					0,110 <sup>h</sup>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
<b>SGRQ-C-Responder<sup>k</sup> (Gesamtpopulation)</b>					
247	124 (50,2)	262	111 (42,4)	1,18 [0,98; 1,43]	0,079 <sup>f</sup>
<b>Nebenwirkungen</b>					
<b>Gesamtrate UE<sup>l</sup></b>					
264	110 (41,7)	271	104 (38,4)		
<b>Gesamtrate SUE<sup>l</sup></b>					
264	13 (4,9)	271	12 (4,4)	1,11 [0,52; 2,39]	0,819 <sup>f</sup>
<b>Abbruch wegen UE<sup>l</sup></b>					
264	12 (4,5)	271	8 (3,0)	1,54 [0,64; 3,71]	0,394 <sup>f</sup>

Verwendete Abkürzungen: AD = Absolute Differenz, CAT = COPD Assessment Test, COPD = Chronisch obstruktive Lungenerkrankung, KI = Konfidenzintervall, n = Anzahl Patienten mit Ereignis, N = Anzahl ausgewerteter Patienten, TDI = Transition Dyspnea Index, RR = Relatives Risiko, SGRQ-C = St. George's Respiratory Questionnaire for COPD patients, (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis.

<sup>a</sup> Absolute Differenz: Angabe nur bei signifikanten Unterschieden.

<sup>b</sup> Alle Zahlenangaben zur gesamten relevanten Teilpopulationen wurden aus den Angaben zu den beiden relevanten Subgruppen der Patienten mit COPD Stufen II oder III (ohne ICS-Behandlung) durch das IQWiG berechnet

<sup>c</sup> Berechnung des IQWiG: Schätzer und KI asymptotisch, Peto Odds Ratio aufgrund der Ereignisraten von  $\leq 1\%$  in mindestens einer Zelle, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode) für p-Wert.

<sup>d</sup> Patienten mit einem Focal Score (Summenscore)  $\geq 1$ .

<sup>e</sup> genauere Wert: 1,0003.

<sup>f</sup> Berechnung des IQWiG: Schätzer und asymptotisch, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode) für p-Wert.

<sup>g</sup> Berechnung des IQWiG: unbedingter exakter Test (CSZ-Methode).

<sup>h</sup> Berechnung des IQWiG: Cochran's Q-Test

<sup>i</sup> Patienten mit einer Reduktion des Score  $\geq 2$ .

<sup>j</sup> Berechnung des IQWiG: unbedingter exakter Test (CSZ-Methode). Diskrepanz zwischen p-Wert(exakt) und Konfidenzintervall (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden. Für die Bewertung ist der p-Wert entscheidend.

<sup>k</sup> Patienten mit einer Reduktion des Total Score  $\geq 4$ .

<sup>l</sup> Ereignisse exklusive Exazerbationen

## 2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

a) Patienten mit COPD Stufe II

Anzahl: ca. 2 034 162 – 2 542 810 Patienten

b) Patienten mit COPD Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr

Anzahl: ca. 127 013 – 158 773 Patienten

c) Patienten mit COPD Stufe IV mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr

Anzahl: ca. 14 727 – 18 410 Patienten

d) Patienten mit COPD Stufe III und IV mit  $\geq 2$  Exazerbationen pro Jahr

Anzahl: ca. 183 726 – 229 667 Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Ultibro<sup>®</sup> Breezhaler<sup>®</sup> (Indacaterol/Glycopyrronium) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 29. April 2014):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002679/WC500151255.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002679/WC500151255.pdf)

#### 4. Therapiekosten

##### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Indacaterol/ Glycopyrronium	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Für Patienten ab COPD Stufe III mit $\geq 2$ Exazerbationen pro Jahr zusätzlich inhalative Corticosteroide <sup>3</sup>				
Beclometason	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Fluticason	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Tiotropium	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
<b>Und/oder langwirksame Beta-2-Sympathomimetika</b>				
Formoterol	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Salmeterol	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Für Patienten ab COPD Stufe III mit $\geq 2$ Exazerbationen pro Jahr zusätzlich inhalative Corticosteroide <sup>3</sup>				
Beclometason	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Fluticason	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

##### Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke/ Einzeldosis	Menge pro Packung (Einzeldosen <sup>4</sup> ) <sup>5</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch (Einzeldosen)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Indacaterol/ Glycopyrronium	85 µg/43 µg	3 x 30	365

<sup>3</sup> Darstellung der Behandlungsdauer, des Verbrauchs und der Kosten für inhalative Corticosteroide exemplarisch für die Wirkstoffe Beclometason und Fluticason.

<sup>4</sup> Kapseln zur Inhalation (Pulverinhalator) bzw. Hübe (Druckgasinhalator).

<sup>5</sup> Jeweils größte Packung.

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke/ Einzeldosis	Menge pro Packung (Einzeldosen <sup>4</sup> ) <sup>5</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch (Einzeldosen)
Für Patienten ab COPD Stufe III mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr zusätzlich inhalative Corticosteroide <sup>3</sup>			
Beclometason <sup>6</sup>	200 µg	400	730 – 1 460
Fluticason	500 µg	120	730
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Tiotropium	18 µg	90 30 <sup>7</sup>	335 30
Und/oder langwirksame Beta-2-Sympathomimetika			
Formoterol	12 µg	180	730
Salmeterol <sup>8</sup>	25 µg	240	1 460
Für Patienten ab COPD Stufe III mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr zusätzlich inhalative Corticosteroide <sup>3</sup>			
Beclometason <sup>6</sup>	200 µg	400	730 – 1 460
Fluticason	500 µg	120	730

#### Kosten:

#### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis) <sup>9</sup>	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Indacaterol/ Glycopyrronium	240,84 €	226,31 € [1,80 € <sup>10</sup> ; 12,73 € <sup>11</sup> ]
Für Patienten ab COPD Stufe III mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr zusätzlich inhalative Corticosteroide <sup>3</sup>		
Beclometason <sup>12</sup>	65,52 €	59,41 € [1,80 € <sup>10</sup> ; 4,31 € <sup>11</sup> ]
Fluticason <sup>12</sup>	45,22 €	40,71 € [1,80 € <sup>10</sup> ; 2,71 € <sup>11</sup> ]

<sup>6</sup> Die Dosierung von Beclometason liegt gemäß Fachinformation zwischen 0,4 mg/Tag und 0,8 mg/Tag, verteilt auf zwei Gaben. Bei der Berechnung wird von einem Sprühstoß bzw. zwei Sprühstößen pro Gabe ausgegangen. Die Maximaldosis von 2 mg/Tag wird nicht berücksichtigt. (Fachinformation Beclometason-CT<sup>®</sup>; Stand: September 2013).

<sup>7</sup> Bei Tiotropium fällt einmal jährlich die Kombinationspackung mit 30 Einzeldosen und einem Inhalator an.

<sup>8</sup> Die Dosierung von Salmeterol liegt gemäß Fachinformation bei zweimal täglich 50 µg. Bei der Berechnung wird von jeweils zwei Sprühstößen (25 µg) ausgegangen. (Fachinformation Salmeterol HEXAL<sup>®</sup>; Stand: Februar 2012).

<sup>9</sup> Stand Lauer-Steuer: 15. April 2014.

<sup>10</sup> Rabatt nach § 130 SGB V.

<sup>11</sup> Rabatt nach § 130a SGB V.

<sup>12</sup> Festbetrag Gruppe II.

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis) <sup>9</sup>	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
Tiotropium	176,30 €	160,34 € [1,80 € <sup>10</sup> ; 14,16 € <sup>11</sup> ]
	69,15 € <sup>7</sup>	62,36 € [1,80 € <sup>10</sup> ; 4,99 € <sup>11</sup> ]
<b>Und/oder langwirksame Beta-2-Sympathomimetika</b>		
Formoterol <sup>12</sup>	86,18 €	78,43 € [1,80 € <sup>10</sup> ; 5,95 € <sup>11</sup> ]
Salmeterol <sup>12</sup>	79,22 €	72,02 € [1,80 € <sup>10</sup> ; 5,40 € <sup>11</sup> ]
<b>Für Patienten ab COPD Stufe III mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr zusätzlich inhalative Corticosteroide<sup>3</sup></b>		
Beclometason <sup>12</sup>	65,52 €	59,41 € [1,80 € <sup>10</sup> ; 4,31 € <sup>11</sup> ]
Fluticason <sup>12</sup>	45,22 €	40,71 € [1,80 € <sup>10</sup> ; 2,71 € <sup>11</sup> ]

**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:** keine

**Jahrestherapiekosten:**

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>	
Indacaterol/Glycopyrronium	917,81 €
<b>Für Patienten ab COPD Stufe III mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr zusätzlich inhalative Corticosteroide<sup>3</sup></b>	
Beclometason	108,42 € - 216,85 €
Fluticason	247,65 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>	
Tiotropium	659,18 €
<b>Und/oder langwirksame Beta-2-Sympathomimetika</b>	
Formoterol	318,08 €
Salmeterol	438,12 €
<b>Für Patienten ab COPD Stufe III mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr zusätzlich inhalative Corticosteroide<sup>3</sup></b>	
Beclometason	108,42 € - 216,85 €
Fluticason	247,65 €



**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 8. Mai 2014 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 8. Mai 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken

## 6. Anhang

### 6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



**Bundesanzeiger**

Herausgegeben vom  
Bundesministerium der Justiz  
und für Verbraucherschutz  
[www.bundesanzeiger.de](http://www.bundesanzeiger.de)

**Bekanntmachung**

Veröffentlicht am Dienstag, 3. Juni 2014  
BAnz AT 03.06.2014 B3  
Seite 1 von 6

## Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)  
Indacaterol/Glycopyrronium**

Vom 8. Mai 2014

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 8. Mai 2014 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 29. April 2014 (BAnz AT 20.05.2014 B2), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um die Wirkstoffkombination Indacaterol/Glycopyrronium wie folgt ergänzt:

**Indacaterol/Glycopyrronium**

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Ultibro® Breezhaler®/Xoterna® Breezhaler® ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt.<sup>1</sup>

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a) Patienten mit COPD Stufe II

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol) oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropium) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Therapie mit langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol) oder langwirksamen Anticholinergika (Tiotropium) oder der Kombination beider Wirkstoffklassen:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

<sup>1</sup> Fachinformation Ultibro® Breezhaler® (Indacaterol/Glycopyrronium); Stand: Januar 2014.



b) Patienten mit COPD Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol) oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropium) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Therapie mit langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol) oder langwirksamen Anticholinergika (Tiotropium) oder der Kombination beider Wirkstoffklassen:

Hinweis für einen geringen Zusatznutzen

c) Patienten mit COPD Stufe IV mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol) oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropium) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Therapie mit langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol) oder langwirksamen Anticholinergika (Tiotropium) oder der Kombination beider Wirkstoffklassen:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

d) Patienten mit COPD Stufe III und Stufe IV mit  $\geq 2$  Exazerbationen pro Jahr

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol) oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropium) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen zusätzlich inhalative Corticosteroide

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Therapie mit langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol) oder langwirksamen Anticholinergika (Tiotropium) oder der Kombination beider Wirkstoffklassen zusätzlich inhalative Corticosteroide:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten<sup>2</sup>

Indacaterol/Glycopyrronium		Tiotropium + Formoterol		Indacaterol/Glycopyrronium vs. Tiotropium + Formoterol		
N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI], AD [%] <sup>a</sup>	p-Wert	
<b>QUANTIFY<sup>b</sup></b>						
<b>Mortalität</b>						
<b>Gesamtmortalität</b>						
264	0 (0)	271	2 (0,7)	0,14 [0,01; 2,22]	0,171 <sup>c</sup>	
<b>Morbidität</b>						
<b>TDI-Responder (Gesamtpopulation)</b>						
258 <sup>d</sup>	142 (55,0)	267	124 (46,4)	1,19 [1,00 <sup>e</sup> ; 1,40]; AD = 8,6	0,049 <sup>f</sup>	
<b>TDI-Responder (COPD Stufe II)</b>						
163	88 (54,0)	175	89 (50,9)	1,06 [0,87; 1,30]	0,564 <sup>g</sup>	
<b>TDI-Responder (COPD Stufe III)</b>						
95	54 (56,8)	92	35 (38,0)	1,49 [1,09; 2,03]; AD = 18,8	0,013 <sup>g</sup>	
					Interaktion	0,073 <sup>h</sup>
<b>CAT-Responder<sup>i</sup> (Gesamtpopulation)</b>						
263	117 (44,5)	271	92 (33,9)	1,31 [1,06; 1,62]; AD = 10,6	0,013 <sup>f</sup>	

<sup>2</sup> Daten der relevanten Teilpopulation ohne zusätzliche ICS-Therapie der QUANTIFY-Studie aus der Nutzenbewertung des IQWiG von Indacaterol/Glycopyrronium (A13-40).

<sup>a</sup> Absolute Differenz: Angabe nur bei signifikanten Unterschieden.

<sup>b</sup> Alle Zahlenangaben zur gesamten relevanten Teilpopulation wurden aus den Angaben zu den beiden relevanten Subgruppen der Patienten der COPD Stufen II oder III (ohne ICS-Behandlung) durch das IQWiG berechnet.

<sup>c</sup> Berechnung des IQWiG: Schätzer und KI asymptotisch, Peto Odds Ratio aufgrund der Ereignisraten von  $\leq 1\%$  in mindestens einer Zelle, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode) für p-Wert.

<sup>d</sup> Patienten mit einem Focal Score (Summenscore)  $\geq 1$ .

<sup>e</sup> genauere Wert: 1,0003.

<sup>f</sup> Berechnung des IQWiG: Schätzer und KI asymptotisch, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode) für p-Wert.

<sup>g</sup> Berechnung des IQWiG: unbedingter exakter Test (CSZ-Methode).

<sup>h</sup> Berechnung des IQWiG: Cochran's Q-Test.

<sup>i</sup> Patienten mit einer Reduktion des Score  $\geq 2$ .



Indacaterol/Glycopyrronium		Tiotropium + Formoterol		Indacaterol/Glycopyrronium vs. Tiotropium + Formoterol	
N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI], AD [%] <sup>a</sup>	p-Wert
<b>Moderate Exazerbationen (Gesamtpopulation)</b>					
264	22 (8,3)	271	30 (11,1)	0,75 [0,45; 1,27]	0,294 <sup>f</sup>
<b>Moderate Exazerbationen (COPD Stufe II)</b>					
168	14 (8,3)	177	13 (7,3)	1,14 [0,56; 2,30]	0,776 <sup>g</sup>
<b>Moderate Exazerbationen (COPD Stufe III)</b>					
96	8 (8,3)	94	17 (18,1)	0,46 [0,22; 1,03]; AD = -9,8	0,0499 <sup>j</sup>
Interaktion					0,100 <sup>h</sup>
<b>Schwere Exazerbationen (Gesamtpopulation)</b>					
264	4 (1,5)	271	2 (0,7)	2,01 [0,40; 10,05]	0,442 <sup>c</sup>
<b>Schwere Exazerbationen (COPD Stufe II)</b>					
168	1 (0,6)	177	2 (1,1)	0,53 [0,06; 5,22]	0,670 <sup>c</sup>
<b>Schwere Exazerbationen (COPD Stufe III)</b>					
96	3 (3,1)	94	0 (0)	7,39 [0,76; 71,33]	0,095 <sup>c</sup>
Interaktion					0,110 <sup>h</sup>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
<b>SGRQ-C-Responder<sup>k</sup> (Gesamtpopulation)</b>					
247	124 (50,2)	262	111 (42,4)	1,18 [0,98; 1,43]	0,079 <sup>f</sup>
<b>Nebenwirkungen</b>					
<b>Gesamtrate UE<sup>l</sup></b>					
264	110 (41,7)	271	104 (38,4)		
<b>Gesamtrate SUE<sup>l</sup></b>					
264	13 (4,9)	271	12 (4,4)	1,11 [0,52; 2,39]	0,819 <sup>f</sup>
<b>Abbruch wegen UE<sup>l</sup></b>					
264	12 (4,5)	271	8 (3,0)	1,54 [0,64; 3,71]	0,394 <sup>f</sup>

Verwendete Abkürzungen: AD = Absolute Differenz, CAT = COPD Assessment Test, COPD = Chronisch obstruktive Lungenerkrankung, KI = Konfidenzintervall, n = Anzahl Patienten mit Ereignis, N = Anzahl ausgewerteter Patienten, TDI = Transition Dyspnea Index, RR = Relatives Risiko, SGRQ-C = St. George's Respiratory Questionnaire for COPD patients, (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis.

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

a) Patienten mit COPD Stufe II

Anzahl: ca. 2 034 162 – 2 542 810 Patienten

b) Patienten mit COPD Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr

Anzahl: ca. 127 013 – 158 773 Patienten

c) Patienten mit COPD Stufe IV mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr

Anzahl: ca. 14 727 – 18 410 Patienten

d) Patienten mit COPD Stufe III und IV mit  $\geq 2$  Exazerbationen pro Jahr

Anzahl: ca. 183 726 – 229 667 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Ultibro<sup>®</sup> Breezhaler<sup>®</sup> (Indacaterol/Glycopyrronium) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 29. April 2014):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002679/WC500151255.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002679/WC500151255.pdf)

<sup>j</sup> Berechnung des IQWiG: unbedingter exakter Test (CSZ-Methode). Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und Konfidenzintervall (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden. Für die Bewertung ist der p-Wert entscheidend.

<sup>k</sup> Patienten mit einer Reduktion des Total Score  $\geq 4$ .

<sup>l</sup> Ereignisse exklusive Exazerbationen.

**4. Therapiekosten**

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Indacaterol/Glycopyrronium	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
<b>Für Patienten ab COPD Stufe III mit <math>\geq 2</math> Exazerbationen pro Jahr zusätzlich inhalative Corticosteroide<sup>3</sup></b>				
Beclometason	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Fluticason	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Tiotropium	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
<b>Und/oder langwirksame Beta-2-Sympathomimetika</b>				
Formoterol	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Salmeterol	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
<b>Für Patienten ab COPD Stufe III mit <math>\geq 2</math> Exazerbationen pro Jahr zusätzlich inhalative Corticosteroide<sup>3</sup></b>				
Beclometason	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Fluticason	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke/ Einzeldosis	Menge pro Packung (Einzeldosen) <sup>4,5</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch (Einzeldosen)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Indacaterol/Glycopyrronium	85 µg/43 µg	3 x 30	365
<b>Für Patienten ab COPD Stufe III mit <math>\geq 2</math> Exazerbationen pro Jahr zusätzlich inhalative Corticosteroide<sup>3</sup></b>			
Beclometason <sup>6</sup>	200 µg	400	730 – 1 460
Fluticason	500 µg	120	730
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Tiotropium	18 µg	90 30 <sup>7</sup>	335 30
<b>Und/oder langwirksame Beta-2-Sympathomimetika</b>			
Formoterol	12 µg	180	730
Salmeterol <sup>8</sup>	25 µg	240	1 460
<b>Für Patienten ab COPD Stufe III mit <math>\geq 2</math> Exazerbationen pro Jahr zusätzlich inhalative Corticosteroide<sup>3</sup></b>			
Beclometason <sup>6</sup>	200 µg	400	730 – 1 460
Fluticason	500 µg	120	730

<sup>3</sup> Darstellung der Behandlungsdauer, des Verbrauchs und der Kosten für inhalative Corticosteroide exemplarisch für die Wirkstoffe Beclometason und Fluticason.<sup>4</sup> Kapseln zur Inhalation (Pulverinhalator) bzw. Hübe (Druckgasinhalator).<sup>5</sup> Jeweils größte Packung.<sup>6</sup> Die Dosierung von Beclometason liegt gemäß Fachinformation zwischen 0,4 mg/Tag und 0,8 mg/Tag, verteilt auf zwei Gaben. Bei der Berechnung wird von einem Sprühstoß bzw. zwei Sprühstößen pro Gabe ausgegangen. Die Maximaldosis von 2 mg/Tag wird nicht berücksichtigt. (Fachinformation Beclometason-CT<sup>®</sup>; Stand: September 2013).<sup>7</sup> Bei Tiotropium fällt einmal jährlich die Kombinationspackung mit 30 Einzeldosen und einem Inhalator an.<sup>8</sup> Die Dosierung von Salmeterol liegt gemäß Fachinformation bei zweimal täglich 50 µg. Bei der Berechnung wird von jeweils zwei Sprühstößen (25 µg) ausgegangen. (Fachinformation Salmeterol HEXAL<sup>®</sup>; Stand: Februar 2012).



### Kosten:

#### Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis) <sup>9</sup>	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Indacaterol/Glycopyrronium	240,84 €	226,31 € [1,80 € <sup>10</sup> ; 12,73 € <sup>11</sup> ]
<b>Für Patienten ab COPD Stufe III mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr zusätzlich inhalative Corticosteroide<sup>3</sup></b>		
Beclometason <sup>12</sup>	65,52 €	59,41 € [1,80 € <sup>10</sup> ; 4,31 € <sup>11</sup> ]
Fluticason <sup>12</sup>	45,22 €	40,71 € [1,80 € <sup>10</sup> ; 2,71 € <sup>11</sup> ]
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
Tiotropium	176,30 €	160,34 € [1,80 € <sup>10</sup> ; 14,16 € <sup>11</sup> ]
	69,15 € <sup>7</sup>	62,36 € [1,80 € <sup>10</sup> ; 4,99 € <sup>11</sup> ]
<b>Und/oder langwirksame Beta-2-Sympathomimetika</b>		
Formoterol <sup>12</sup>	86,18 €	78,43 € [1,80 € <sup>10</sup> ; 5,95 € <sup>11</sup> ]
Salmeterol <sup>12</sup>	79,22 €	72,02 € [1,80 € <sup>10</sup> ; 5,40 € <sup>11</sup> ]
<b>Für Patienten ab COPD Stufe III mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr zusätzlich inhalative Corticosteroide<sup>15</sup></b>		
Beclometason <sup>12</sup>	65,52 €	59,41 € [1,80 € <sup>10</sup> ; 4,31 € <sup>11</sup> ]
Fluticason <sup>12</sup>	45,22 €	40,71 € [1,80 € <sup>10</sup> ; 2,71 € <sup>11</sup> ]

#### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

#### Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>	
Indacaterol/Glycopyrronium	917,81 €
<b>Für Patienten ab COPD Stufe III mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr zusätzlich inhalative Corticosteroide<sup>3</sup></b>	
Beclometason	108,42 € – 216,85 €
Fluticason	247,65 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>	
Tiotropium	659,18 €
<b>Und/oder langwirksame Beta-2-Sympathomimetika</b>	
Formoterol	318,08 €
Salmeterol	438,12 €

<sup>9</sup> Stand Lauer-Steuer: 15. April 2014.

<sup>10</sup> Rabatt nach § 130 SGB V.

<sup>11</sup> Rabatt nach § 130a SGB V.

<sup>12</sup> Festbetrag Gruppe II.



---

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Für Patienten ab COPD Stufe III mit $\geq 2$ Exazerbationen pro Jahr zusätzlich inhalative Corticosteroide <sup>3</sup>	
Beclometason	108,42 € – 216,85 €
Fluticason	247,65 €

---

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 8. Mai 2014 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 8. Mai 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 5. November 2013 ein Dossier zur Wirkstoffkombination Indacaterol/Glycopyrronium eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 17. Februar 2014 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.2 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

#### **2.3 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses „Arzneimittel“ zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

##### **2.3.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

##### **2.3.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"*

##### **2.3.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*



#### **2.3.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

# 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Indacaterol/Glycopyrronium - Gemeins... Seite 1 von 3

Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- [Indacaterol/Glycopyrronium](#)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

## Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Indacaterol/Glycopyrronium

### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Indacaterol/Glycopyrronium
- **Handelsname:** Ultibro® Breezhaler®, Xoterna® Breezhaler®
- **Therapeutisches Gebiet:** chronisch obstruktive Lungenerkrankung
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Novartis Pharma GmbH

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.11.2013
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 17.02.2014
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 10.03.2014
- **Beschlussfassung:** Anfang Mai 2014

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2013-11-15-D-081)

- [Modul 1 \(509.1 kB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-404/2013-11-04\\_Modul1\\_Indacaterol-Glycopyrronium.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-404/2013-11-04_Modul1_Indacaterol-Glycopyrronium.pdf))
- [Modul 2 \(109.6 kB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-405/2013-11-04\\_Modul2\\_Indacaterol-Glycopyrronium.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-405/2013-11-04_Modul2_Indacaterol-Glycopyrronium.pdf))
- [Modul 3 \(705.3 kB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-406/2013-11-04\\_Modul3A\\_Indacaterol-Glycopyrronium.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-406/2013-11-04_Modul3A_Indacaterol-Glycopyrronium.pdf))
- [Modul 4 \(8.5 MB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-407/2013-11-04\\_Modul4A\\_Indacaterol-Glycopyrronium.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-407/2013-11-04_Modul4A_Indacaterol-Glycopyrronium.pdf))

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(536.2 kB, PDF\)](#) ([http://www.g-ba.de/downloads/91-1033-86/2013-11-15-D-081\\_Information-zur-zVT\\_Intacaterol\\_Glycopyrronium.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/91-1033-86/2013-11-15-D-081_Information-zur-zVT_Intacaterol_Glycopyrronium.pdf))

## Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Indacaterol/Glycopyrronium (Ultibro® Breezhaler®):

Ultibro® Breezhaler® ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt.

### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die Behandlung der stabilen COPD der Schweregrade mittelgradig (Stufe II), schwer (Stufe III) und sehr schwer (Stufe IV) erfolgt entsprechend den Empfehlungen der Nationalen Versorgungsleitlinie COPD. Für die medikamentöse Dauertherapie ab Stufe II werden langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol, Salmeterol) und/oder Tiotropium empfohlen. Bei COPD Stufe III/IV mit mehr als zwei Exazerbationen pro Jahr sollten zusätzlich inhalative Corticosteroide eingesetzt werden.

Stand der Information: Mai 2013

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)).*

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 17.02.2014 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(454.7 kB, PDF\)](#) ([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-408/2014-02-12\\_A13-40\\_Indacaterol-Glycopyrronium\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-408/2014-02-12_A13-40_Indacaterol-Glycopyrronium_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf))

## Stellungnahmeverfahren

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 10.03.2014
- Mündliche Anhörung: 08.04.2014

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) zu übermitteln.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Indacaterol/Glycopyrronium - 2013-11-15-D-081*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III Word \(155.0 kB, Word\)](#)

(<http://www.g-ba.de/downloads/17-98-2999/Anlage%20III.doc>)

#### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum 10.03.2014 elektronisch an den G-BA ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>)) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Indacaterol/Glycopyrronium - 2013-11-15-D-081*) zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw.

Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 08.04.2014 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 31.03.2014 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Mai 2014). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Sie sind hier:

- [Startseite](#) /
- [Informationsarchiv](#) /
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V](#) /
- [Indacaterol/Glycopyrronium](#)



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

## Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Indacaterol/Glycopyrronium

### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Indacaterol/Glycopyrronium
- **Handelsname:** Ultibro® Breezhaler®, Xotema® Breezhaler®
- **Therapeutisches Gebiet:** chronisch obstruktive Lungenerkrankung
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Novartis Pharma GmbH

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.11.2013
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 17.02.2014
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 10.03.2014
- **Beschlussfassung:** Anfang Mai 2014

### Bemerkungen

**Hinweis:** Das Datum der mündlichen Anhörung wurde geändert.

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2013-11-15-D-081)

- [Modul 1 \(509.1 kB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-404/2013-11-04\\_Modul1\\_Indacaterol-Glycopyrronium.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-404/2013-11-04_Modul1_Indacaterol-Glycopyrronium.pdf))
- [Modul 2 \(109.6 kB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-405/2013-11-04\\_Modul2\\_Indacaterol-Glycopyrronium.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-405/2013-11-04_Modul2_Indacaterol-Glycopyrronium.pdf))
- [Modul 3 \(705.3 kB, PDF\)](#)

([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-406/2013-11-04\\_Modul3A\\_Indacaterol-Glycopyrronium.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-406/2013-11-04_Modul3A_Indacaterol-Glycopyrronium.pdf))

- [Modul 4 \(8.5 MB, PDF\)](#)

([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-407/2013-11-04\\_Modul4A\\_Indacaterol-Glycopyrronium.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-407/2013-11-04_Modul4A_Indacaterol-Glycopyrronium.pdf))

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(536.2 kB,](#)

[PDF\)](#) ([http://www.g-ba.de/downloads/91-1033-86/2013-11-15-D-081\\_Information-zur-zVT\\_Indacaterol\\_Glycopyrronium.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/91-1033-86/2013-11-15-D-081_Information-zur-zVT_Indacaterol_Glycopyrronium.pdf))

## Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Indacaterol/Glycopyrronium (Ultibro® Breezhaler®):

Ultibro® Breezhaler® ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt.

### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die Behandlung der stabilen COPD der Schweregrade mittelgradig (Stufe II), schwer (Stufe III) und sehr schwer (Stufe IV) erfolgt entsprechend den Empfehlungen der Nationalen Versorgungsleitlinie COPD. Für die medikamentöse Dauertherapie ab Stufe II werden langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol, Salmeterol) und/oder Tiotropium empfohlen. Bei COPD Stufe III/IV mit mehr als zwei Exazerbationen pro Jahr sollten zusätzlich inhalative Corticosteroide eingesetzt werden.

Stand der Information: Mai 2013

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i. V. m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)).*

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 17.02.2014 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(454.7 kB, PDF\)](#)

([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-408/2014-02-12\\_A13-40\\_Indacaterol-Glycopyrronium\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-408/2014-02-12_A13-40_Indacaterol-Glycopyrronium_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf))

## Stellungnahmeverfahren

Die Frist zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme ist am 10.03.2014 abgelaufen.

Die mündliche Anhörung wird am 25.03.2014 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 17.03.2014 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an.

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### **Gemeinsamer Bundesausschuss**

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 25.03.2014 um 10.00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA  
Wirkstoff Indacaterol\_Glycopyrronium**

Stand: 17.03.2014

#### **Ablauf**

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

---

<sup>1</sup> Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).



### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Novartis GmbH	10.03.2014
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	10.03.2014
Dr. Thomas Hansen	26.02.2014
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)	03.03.2014
Verband Forschender Arzneimittelhersteller	10.03.2014
Almirall Hermal GmbH	07.03.2014
Mitteldeutsche Gesellschaft für Pneumologie und Thoraxchirurgie (MDGP)	07.03.2014
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	10.03.2014
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	10.03.2014

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Novartis GmbH	Fr. Dr. Hiltl Fr. Hohmann Hr. Dr. Kress Hr. Dr. Wasmuth
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Fr. Dr. Bräutigam Hr: Dr. Wille
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)	Hr. Prof. Crie
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	Hr. Dr. Rasch Hr. Dr. Dintsios
Almirall Hermal GmbH	Fr. Krug Hr. Dr. Maas
Mitteldeutsche Gesellschaft für Pneumologie und Thoraxchirurgie (MDGP)	Hr. Prof. Schreiber
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	Fr. Torka Fr. Dr. Tschiesner
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	Fr. Geier Hr. Dr. Kögler

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

### 5.1 Stellungnahme Novartis GmbH

Datum	10.03.2014
Stellungnahme zu	Indacaterol/Glycopyrronium; Ultibro® Breezhaler®, Xoterna® Breezhaler®
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Am 15.11.2013 hat für Indacaterol/Glycopyrronium mit den Handelsnamen Ultibro® Breezhaler®, Xoterna® Breezhaler® ein Verfahren der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V begonnen.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 17.02.2014 den „IQWiG-Bericht - Nr. 205 Indacaterol/Glycopyrronium – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V“ im Internet veröffentlicht.

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung gibt der G-BA gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den betroffenen pharmazeutischen Unternehmen Gelegenheit Stellung zu nehmen. Die Novartis Pharma GmbH ist ein betroffenes Unternehmen im Sinne des § 92 Abs. 3a SGB V, da sie der pharmazeutische Unternehmer für diese Arzneimittel ist.

Als betroffenes pharmazeutisches Unternehmen im Sinne des § 92 Abs. 3a SGB V nimmt die Novartis Pharma GmbH zu vier Punkten wie folgt Stellung:

- 1) Ausschluss der mit inhalativen Corticosteroiden (ICS) behandelten Patienten aus der Analysepopulation des Dossiers,
- 2) Verwendung des relativen Risikos statt der Odds Ratio bei der statistischen Analyse,
- 3) Berücksichtigung der Daten zur Lebensqualität, erhoben mit Hilfe des CAT-Fragebogens,
- 4) Ausmaß des Zusatznutzens.

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Allgemeine Anmerkung zur Studienkonzeption</b></p> <p>Die im Dossier betrachtete Studie QUANTIFY wurde eigens in Deutschland durchgeführt, um im Rahmen der frühen Nutzenbewertung den Zusatznutzen für Indacaterol/Glycopyrronium nachzuweisen und eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext sicherzustellen. Im Rahmen der wissenschaftlichen Beratung durch den G-BA wurde auch die zweckmäßige Vergleichstherapie diskutiert, die in der Studie abgebildet wurde.</p> <p>Wesentlicher Kritikpunkt des IQWiG ist die Hintergrundbehandlung der Patienten mit inhalativen Corticosteroiden (ICS). Das IQWiG schließt daher in seiner Analyse entsprechend der Auslegung der Nationalen Versorgungsleitlinie alle Patienten mit ICS aus. Es kommt jedoch in seiner Analyse im Ergebnis ebenfalls zu einem Zusatznutzen bei der Reduktion der Atemnot (TDI Responder-Rate) wie der pharmazeutische Unternehmer im eingereichten Dossier (Abbildung des Versorgungskontextes). Beide Sichtweisen sind grundsätzlich möglich.</p> <p><b>Ausschluss der mit inhalativen Corticosteroiden (ICS) behandelten Patienten aus der Analysepopulation des Dossiers</b></p> <p>Bei der Bewertung des Zusatznutzens hat das IQWiG alle Patienten aus der eigenen Analyse ausgeschlossen, die mit inhalativen Corticosteroiden behandelt wurden. Das IQWiG begründet dies mit der Auslegung der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL)(1), dass die entsprechende Mindestanzahl an Exazerbationen für eine ICS Therapie nicht</p>	<p>Im Rahmen der Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden in Anbetracht der nicht mehr gültigen Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) COPD und unter Berücksichtigung der im Stellungnahmeverfahren zur Nutzenbewertung von Indacaterol/Glycopyrronium vorgetragene Argumente der Einsatz von ICS für Patienten mit COPD</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>vorgelegen habe. Der G-BA bezog sich bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ebenfalls auf diese Leitlinie.</p> <p>Die Position des IQWiG ist grundsätzlich nachvollziehbar. Es zeigt sich allerdings an dieser Stelle auch das Dilemma für den pharmazeutischen Unternehmer (pU) bei der Datenerhebung, den unterschiedlichen Forderungen in der Nutzenbewertung in gleicher Weise gerecht zu werden. Diese sind in diesem Fall konkret:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. die Darlegung, dass die Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind,</li> <li>2. die Berücksichtigung der Nationalen Versorgungsleitlinie entsprechend den Vorgaben des G-BA.</li> </ol> <p>Diese beiden Punkte sollen in der Folge genauer betrachtet werden:</p> <p><u>1. Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext</u></p> <p>Entsprechend der Dossievorlagen (2) ist es erforderlich, dass der pharmazeutische Unternehmer begründet, inwieweit sich die Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragen lassen. Diesem Punkt wird eine hohe Bedeutung zugemessen. Der G-BA hat in der Vergangenheit die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext im Detail diskutiert und in seine Bewertung einbezogen (3).</p> <p>Aus diesem Grund soll die Versorgungssituation bei der COPD in Deutschland genauer betrachtet werden. Herangezogen werden können dafür die Qualitätsberichte des Disease Management Programms (DMP) COPD. Die Rahmenbedingungen der DMPs werden durch den</p>	<p>Stufe III und Stufe IV bei mindestens zwei Exazerbationen pro Jahr als indiziert angesehen. Daher wird die Charakterisierung der Patientenzpopulation, für die eine zusätzliche Gabe von ICS angezeigt ist, dahingehend konkretisiert, dass die Anzahl der Exazerbationen von mehr als zwei Exazerbationen auf mindestens zwei Exazerbationen pro Jahr angepasst wird.</p> <p>Von dem pharmazeutischen Unternehmer wurde im Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V die direkt vergleichende, randomisierte und kontrollierte Studie QUANTIFY (QVA149ADE01) zum Nachweis des Zusatznutzens von Indacaterol/Glycopyrronium im Vergleich zu Tiotropium plus Formoterol vorgelegt. In die 6-Monatsstudie wurden 934 Patienten im Alter von mehr als 40 Jahren mit einer Raucheranamnese von mindestens zehn Packungsjahren<sup>a</sup> eingeschlossen, die zu Beginn der Run-In-Phase einen Post-Bronchodilatator-FEV<sub>1</sub>-Wert zwischen 30 % und 80 % Soll aufwiesen, entsprechend COPD Stufe II und Stufe III. Die Patienten im Prüfarm (N = 476) wurden mit einmal täglich Indacaterol/Glycopyrronium behandelt, im Kontrollarm (N = 458) wurde mit zweimal täglich Formoterol und einmal täglich Tiotropium behandelt. Neben 26 Teilnehmern mit COPD der Stufe I, Stufe IV oder mit unklarer</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>G-BA definiert und regelmäßig durch das IQWiG auf einen potentiellen Anpassungsbedarf hin evaluiert.</p> <p>So liegt z.B. der Qualitätsbericht aus der Region Nordrhein (4) öffentlich vor, wie auch die bundesweiten Berichte der Barmer GEK (5). In diesen findet sich eine Nutzung inhalativer Steroide bei COPD Patienten von 37% (4) bzw. 47% (6) bis 65% (7) (Angaben zum letzten Folgehalbjahr). Laut NVL kommen grundsätzlich nur die Stufen III und IV für eine inhalative Steroid-Therapie in Frage. Im DMP (4) beträgt dieser Patientenanteil lediglich rund 23%. Ferner ist es laut IQWiG erforderlich, dass die Patienten mehr als 2 Exazerbationen im Vorjahr aufweisen müssen. Im DMP hatten weniger als 4% (der Gesamtpopulation) in den letzten 6 Monaten mehr als 2 Exazerbationen (Jahresdaten nicht berichtet). Damit dürfte nur ein Bruchteil der Patienten im DMP mit inhalativen Steroiden behandelt werden. Damit wird deutlich, dass der deutsche Versorgungsalltag von der Auslegung der Nationalen Versorgungsleitlinie durch das IQWiG abweicht: Die tatsächliche Zahl der mit ICS behandelten Patienten ist deutlich höher als entsprechend der IQWiG Annahmen zu erwarten wäre. Die regionalen Qualitätsziele der einzelnen DMPs sehen eine Reduktion der oralen/systemischen Steroid-Therapie vor. Eine Reduktion der inhalativen Steroide ist derzeit nicht in den Qualitätszielen abgebildet. In der QUANTIFY Studie, welche ausschließlich in Deutschland durchgeführt wurde, wurde kein Einfluss auf die begleitende Therapie mit inhalativen Steroiden genommen. Die Patienten wurden entsprechend der Situation vor Studieneinschluss weiterbehandelt. Ein Anteil von 41% Patienten mit ICS-Therapie in der Studienpopulation liegt im Rahmen der oben beschriebenen Situation im DMP. Damit sind die Studienergebnisse, wie sie im eingereichten Dossier dargestellt werden, auf die deutsche Versorgungssituation übertragbar.</p> <p>Bei Betrachtung der Studiendaten mit dem Fokus auf die Übertragbar-</p>	<p>rem COPD-Schweregrad bestand die Studienpopulation hauptsächlich aus Patienten mit COPD Stufe II (56 %) und Stufe III (42 %).<sup>b</sup> Bei 41 % der Patienten der Studienpopulation wurde eine bereits bestehende Therapie mit ICS in der Studie beibehalten.</p> <p>Diese ICS-Therapie entsprach bei ca. 98 % dieser Patienten nicht den durch die zweckmäßige Vergleichstherapie vorgegebenen Bedingungen. Die Therapie mit ICS ist zusätzlich zur Basistherapie beim Vorliegen von mindestens zwei Exazerbationen im Vorjahr vor ICS-Therapiebeginn vorgesehen. Anhand der vorliegenden Evidenz zeigt sich eine signifikante, aber nur mäßige Senkung der Exazerbationsrate durch ICS-Gabe. Der Median der jährlichen Exazerbationsrate der mit ICS behandelten Teilnehmer lag bei ca. 1,0 im Vergleich zu 1,3 bei den mit Placebo behandelten Teilnehmern.<sup>c</sup> Demnach ist eine Exazerbationsrate in der mit ICS behandelten Studienpopulation von mindestens einer Exazerbation jährlich zu erwarten. In der QUANTIFY-Studie wurden die Exazerbationen im Jahr vor Studienbeginn betrachtet. Der Anteil von mit ICS-behandelten COPD-Patienten mit einer Exazerbation lag bei 19,6 %. Der Anteil von mit ICS-behandelten COPD-Patienten mit mindestens zwei Exazerbationen pro Jahr betrug in der Studie 2,1 %. Aufgrund dieser Daten, unter Berücksichtigung der ausgeführten Evidenz zu den erwarteten Effekten von ICS auf die Exazerbationsrate, kann angenommen werden, dass die ICS-Therapie bei der Mehrzahl der Studienpatienten nicht indikationsgerecht durchgeführt wurde. Daher wurde die mit ICS behandelte Patientenpopulation von der Bewertung ausgeschlossen.</p> <p>Auch im Stellungnahmeverfahren wurde bestätigt, dass eine Divergenz zwischen dem Einsatz von ICS bei Patienten mit COPD im Versorgungsalltag und der leitliniengerechten ICS-Gabe besteht.</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>keit auf den Versorgungskontext, besteht somit ein im Dossier belegter patienten-relevanter Zusatznutzen bei der Reduktion der Atemnot gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p><u>2. Berücksichtigung der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) entsprechend der Auslegung des IQWiG</u></p> <p>Im Rahmen der Dossiererstellung ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie zu berücksichtigen. In diesem Fall sieht diese gemäß der NVL vor, dass inhalative Steroide bei Patienten der Stufen III und IV eingesetzt werden sollten, die mehr als 2 Exazerbationen erlitten haben. Die NVL bezieht sich in diesem Zusammenhang darauf, dass die inhalative Steroid-Therapie bei Patienten initiiert werden sollte, wenn diese im Vorjahr (also vor der Steroidtherapie) mehr als 2 Exazerbationen aufwiesen. Dieser zeitliche Bezug ist wichtig, da die Steroid-Therapie darauf abzielt, die Exazerbationen zu reduzieren. Damit ist aus unserer Sicht die Exazerbationszahl vor Beginn der Steroid-Therapie maßgeblich und nicht die Zahl im Vorjahr vor Studienbeginn - diese wird grundsätzlich niedriger sein. Es ergibt sich aus unserer Sicht daher nicht zwingend, dass die ICS-Therapie, die die Patienten bereits vor der Studienteilnahme erhalten hatten, nicht leitlinienkonform war.</p> <p>Es besteht Konsens mit dem IQWiG, dass es keine Option gewesen wäre, die ICS-Therapie abzusetzen. Gemäß Vorschlag des IQWiG hätten die Ein-/Ausschlusskriterien der Studie anders gestaltet werden können. So wären nur Patienten eingeschlossen worden, die der IQWiG Auslegung der NVL entsprächen.</p> <p>Dadurch wären die Studienergebnisse zwar konsistent zur NVL Auslegung des IQWiG, ließen sich allerdings nicht in gleicher Weise auf den deutschen Versorgungskontext bzw. die abweichende Versorgungsrea-</p>	<p>anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</li> <li>2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.</li> <li>3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.</li> <li>4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</li> </ol> <p>_____</p> <p><sup>a</sup> Zehn Packungsjahre sind definiert als 20 Zigaretten pro Tag über einen Zeitraum von zehn Jahren bzw. zehn Zigaretten am Tag über einen Zeitraum von 20 Jahren.</p> <p><sup>b</sup> Der pU fasst im Dossier zur Nutzenbewertung die Patienten mit COPD Stufe I und Stufe II sowie Stufe III und Stufe IV in die Patientengruppen „COPD Stufe ≤ II“ bzw.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>lität übertragen. Damit wäre diese Vorgabe der Nutzenbewertung nicht in gleicher Weise erfüllt gewesen.</p> <p>In seiner eigenen Analyse hat das IQWiG alle Patienten ausgeschlossen, die eine ICS-Therapie erhielten. Auch in dieser Analyse kommt das IQWiG zu dem Schluss, dass für die Kombination aus Indacaterol/Glycopyrronium ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht. Dies bestätigt auch die im Rahmen der Stellungnahme beigefügte Sensitivitätsanalyse des pU, auf die im Rahmen des nächsten Punktes im Detail eingegangen wird.</p> <p>Zusammenfassend zeigt die Betrachtung der beiden oben dargestellten Punkte, dass es in diesem Fall prinzipiell möglich ist, beide Sichtweisen (Schwerpunkt „Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext“ bzw. „entsprechend NVL Auslegung behandelte Patienten“) einzunehmen. Aufgrund der robusten Studienergebnisse der nationalen QUANTIFY Studie ist hier in beiden Fällen ein Zusatznutzen gegeben: Sowohl in der vom pharmazeutischen Unternehmer initial im Dossier eingereichten Analyse als auch in der vom IQWiG durchgeführten Analyse bzw. der entsprechend analog erstellten Sensitivitätsanalyse des pU ergibt sich zumindest für den patientenrelevanten Endpunkt „TDI Responder-Rate“ ein patientenrelevanter Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p>	<p>„COPD Stufe <math>\geq</math> III“ zusammen. Aufgrund der geringen Patientenzahlen ist dieses Vorgehen vernachlässigbar (Patienten mit COPD Stufe II ohne ICS-Therapie n = 345, inklusive n = 3 Patienten mit COPD Stufe I ohne ICS (im Folgenden: „Patienten mit COPD Stufe II“); Patienten mit COPD Stufe III ohne ICS-Therapie n = 190, inklusive n = 1 Patienten mit COPD Stufe IV ohne ICS (im Folgenden: „Patienten mit COPD Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr“)).</p> <p><sup>c</sup> IQWiG. Indacaterol/Glycopyrronium – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A13-40), 12.02.2014.</p>
<p><b>Verwendung des relativen Risikos statt des Odds Ratio bei der statistischen Analyse</b></p> <p>Das IQWiG verwendet zur Beschreibung der Effekte eines Arzneimittels bei binären Zielgrößen abweichend vom im Dossier dargestellten Odds Ratio das relative Risiko. Beide Analysearten haben ihre Berechtigung und kommen zum gleichen Ergebnis.</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das Odds Ratio ergibt sich aus der Auswertung mittels logistischer Regression, welche die Berücksichtigung prognostischer Faktoren erlaubt und daher ein deutlich genaueres und unverfälschteres Ergebnis als eine unadjustierte Berechnung des relativen Risikos liefert. Aufgrund dessen bevorzugen wir die im Dossier präsentierten Odds Ratios.</p> <p>Im konkreten Fall war es dem IQWiG technisch unmöglich, die OR in den eigenen Analysen zu berechnen.</p> <p>Ferner wurden vom IQWiG aufgrund ähnlicher Limitation 3 Patienten mit ICS-Therapie ausgeschlossen, die auch entsprechend der Auslegung der NVL durch das IQWiG leitliniengerecht behandelt wurden (Patienten der Stufe III mit ICS Gebrauch und mehr als 2 moderaten/schweren Exazerbationen im Vorjahr; Tabelle 7 im IQWiG-Bericht). Wir haben daher die vom IQWiG durchgeführte Analyse unter Berücksichtigung dieser 3 Patienten reproduziert und alle Endpunkte sowie Subgruppen betrachtet (Anlage).</p> <p>Unabhängig vom Betrachtungsschwerpunkt kommen alle Analysen zum gleichen Ergebnis. Die Sensitivitätsanalyse bestätigt den im Dossier deklarierten und im IQWiG-Bewertungsbericht festgestellten patientenrelevanten Zusatznutzen bei der Reduktion der Atemnot (TDI-Responder Rate). Ferner besteht aus unserer Sicht in der IQWiG- bzw. Sensitivitätsanalyse ein Zusatznutzen bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben mit Hilfe des CAT-Fragebogens. Auf diesen Punkt wird im folgenden Abschnitt eingegangen.</p>	
<p><b>Berücksichtigung der Daten zur Lebensqualität erhoben mit Hilfe des CAT-Fragebogens</b></p> <p>Das IQWiG klassifiziert den CAT-Fragebogen als Instrument zur Erfas-</p>	<p>Der COPD-Assessment-Test (CAT) wurde in der QUANTIFY-Studie zur Messung von COPD-Symptomen und der damit verbundenen Beein-</p>



Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>sung nicht schwerer/schwerwiegender Symptome/Folgekomplikationen. Trotz eines klinisch relevanten und statistisch signifikanten Unterschieds (CAT Responder-Rate) lehnt das IQWiG aufgrund seiner Methodik zur Klassifizierung des Zusatznutzens (8) diesen hier ab.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- In der im Dossier beschriebenen Population ergibt sich für die CAT Responder-Rate ein statistischer Trend zu Gunsten von Indacaterol/Glycopyrronium. Liegt der Schwerpunkt der Betrachtung allerdings auf der IQWiG-Analyse bzw. der beigefügten analogen Sensitivitätsanalyse des pU, so ergibt sich ein Zusatznutzen für Indacaterol/Glycopyrronium. Dies soll im Folgenden genauer ausgeführt werden:</li> <li>- Der CAT ist ein Fragebogen, der zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eingesetzt wird. Dies ist entsprechend vom Entwickler und in der Literatur belegt (9-21).</li> <li>- Würde man die IQWiG-Methodik anwenden, so besteht damit auch für die CAT Responder-Rate ein Zusatznutzen, da Fragebögen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität den gleichen Stellenwert haben wie schwere/schwerwiegende Symptome/Folgekomplikationen und den gleichen statistischen Schwellen unterliegen. Sowohl in der IQWiG-Analyse als auch in der Sensitivitätsanalyse des pU überschreitet jeweils das obere Ende des Konfidenzintervalls der OR nicht die Grenze von 1. Betrachtet man die Studiendaten aus dem Blickwinkel des IQWiG, so ist Konsistenz in der Bewertung notwendig. In dieser Population besteht damit ein Zusatznutzen für den Endpunkt „TDI Responder-Rate“ als auch für den Endpunkt „CAT Responder-Rate“. Die Subgruppen-Analysen zur CAT Responder Rate sind in der Sensitivitätsanalyse des pU dargestellt und konsistent zur Gesamtpopulation.</li> </ul> <p>Auch unabhängig von der oben genannten IQWiG-Methodik besteht</p>	<p>trächtigung des Alltags als Morbiditätsparameter verwendet. Es wurde die Veränderung der Gesamtpunktzahl im Vergleich zur Baseline und die Anzahl an CAT-Respondern (Patienten mit einer Veränderung um mindestens zwei Punkte in der Gesamtpunktzahl) untersucht. Die klinisch relevante Veränderung des COPD-Assessment-Test bei der Gesamtpopulation von Patienten mit COPD Stufe II und Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr wird für die Bewertung des Zusatznutzens als relevant angesehen.</p> <p>Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Indacaterol/Glycopyrronium für die Gesamtpopulation von Patienten mit COPD Stufe II und Patienten mit COPD Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein. Die Ergebnisse zur Morbidität, hier die Ergebnisse zu den Endpunkten „Transition Dyspnea Index (TDI)“ und „COPD-Assessment-Test (CAT)“, werden als eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß § 5 Absatz 7 i.V.m. § 2 Absatz 3 AM-NutzenV bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens bewertet.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zusätzlich für die CAT-Responder Rate aus unserer Sicht ein Zusatznutzen. Die Verfahrensordnung des G-BA sieht vor, dass im Rahmen der Nutzenbewertung die Endpunkte aus den Bereichen Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen werden. Wie oben dargelegt, handelt es sich beim CAT um einen etablierten Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (9-21).</p> <p>Das IQWiG beschreibt, dass für die Responder-Analyse eine Veränderung von mindestens 2 Punkten erforderlich ist. Dies entspricht der etablierten klinisch relevanten Schwelle. Bei der statistischen Analyse ergibt sich ein signifikanter p-Wert zu Gunsten von Indacaterol/Glycopyrronium. Unter Berücksichtigung der Populationsgröße und da bereits über die Schwelle der klinischen Relevanz die relevante Grenze für einen patienten-relevanten Zusatznutzen definiert wurde, ist die statistische Signifikanz in diesem Fall ausreichend, um lediglich geringfügige Effekte auszuschließen.</p> <p>Nach der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung ergibt sich damit ein Zusatznutzen aufgrund der für die Patientinnen und Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung.</p>	
<p><b>Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>Leitsymptom der COPD ist eine ausgeprägte Atemnot der Patienten. Die dadurch ausgelösten Erstickungsängste tragen maßgeblich zur Vermeidung von Anstrengung und somit zu einer weiteren Verschlechterung des Gesundheitszustandes bei. In der Folge wird die Lebensqualität zunehmend reduziert und die Aktivitäten des Alltags zunehmend beeinträchtigt. Die Patienten geraten in einen Teufelskreis aus Inaktivität und fortschreitendem Abbau der körperlichen Leistungsfähigkeit. Schubartige Verschlechterungen (Exazerbationen) verschlimmern</p>	<p>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität, zur Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen ergibt sich für Indacaterol/Glycopyrronium gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Formoterol in Kombination mit Tiotropium bei der Gesamtpopulation von Patienten mit COPD Stufe II und Patienten mit COPD Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr keine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie-relevanten Nutzens, insbesondere keine Abschwächung schwerwiegender Symptome, keine moderate</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>den Krankheitsverlauf und letztendlich kann dies zu einer erhöhten Sterblichkeit führen (1).</p> <p>Der TDI ist ein Instrument, das gezielt die Atemnot der Patienten betrachtet. Wir stimmen dem IQWiG zu, die Atemnot und damit das Instrument entsprechend der IQWiG-Methodik als schweres/schwerwiegendes Symptom/Folgekomplikation zu klassifizieren. Die in der Studie betrachteten Patienten zeigten, wie vom IQWiG bestätigt, eine deutliche Beeinträchtigung durch die Erkrankung. Nach der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (22) liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen vor, „(...) wenn eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie relevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 erreicht wird, insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, (...) eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung, (...)“.</p> <p>Aus unserer Sicht besteht damit bei einem Fokus auf die im Dossier eingereichte Patientenpopulation ein beträchtlicher Zusatznutzen für den Endpunkt „TDI Responder-Rate“ in der Gesamtpopulation. Zieht man dagegen die Analysen auf Basis der IQWiG-Population heran, so ergibt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen für Indacaterol/Glycopyrronium für den Endpunkt „TDI Responder-Rate“ sowie den Endpunkt „CAT Responder-Rate“ in der Gesamtpopulation. Betrachtet man in dieser Analyse die Subgruppen nach Krankheits schwere und ICS-Therapie, so sind die Effekte konsistent und gleichgerichtet zur Gesamtpopulation. Sowohl für die Patienten der Stufe II ohne ICS-Therapie als auch für die Patienten der Stufe III ohne ICS-Therapie besteht, wie auch vom IQWiG (bei der TDI Responder-Rate) beschrieben, ein Zusatznutzen. Der pU hat im Rahmen der Sensitivitätsanalyse</p>	<p>Verlängerung der Lebensdauer, keine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder keine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen. Deshalb ist eine Einstufung als beträchtlich Zusatznutzen nicht gerechtfertigt.</p> <p>Bei der Dossiererstellung wurden nicht alle patientenrelevanten Endpunkte vom pharmazeutischen Unternehmer berücksichtigt. Wesentliche Ziele der COPD-Behandlung sind die Verbesserung der Lebensqualität, die Senkung der Morbidität (Dyspnoe, Husten, Exazerbationsraten, körperliche Belastbarkeit, Hospitalisierung aufgrund der COPD) und der Mortalität. In den Studien zu Indacaterol/Glycopyrronium wurde kein Instrument zur Messung der körperlichen Belastbarkeit eingesetzt.</p> <p>Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Indacaterol/Glycopyrronium für die Gesamtpopulation von Patienten mit COPD Stufe II und Patienten mit COPD Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein. Die Ergebnisse zur Morbidität, hier die Ergebnisse zu den Endpunkten „Transition Dyspnea Index (TDI)“ und „COPD-Assessment-Test (CAT)“, werden als eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß § 5 Absatz 7 i.V.m. § 2 Absatz 3 AM-NutzenV bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapie relevanten Nutzens bewertet.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die Daten zu den Patienten eingereicht, die entsprechend der NVL Auslegung durch das IQWiG korrekt mit ICS behandelt wurden. Da es sich mit 3 Patienten (der Stufe III) um eine sehr kleine Fallzahl handelt, ist der Zusatznutzen für die TDI-Responder-Rate und die CAT Responder-Rate in dieser Gruppe nicht valide analysierbar. Aufgrund des Zusatznutzens in der Gesamtpopulation ist dieser aber auch entsprechend auf diese Subgruppe zu übertragen.</p> <p>Zusammenfassend besteht damit aus unserer Sicht folgender Zusatznutzen:</p> <p><u>1. Dossierpopulation (Blickwinkel Versorgungskontext)</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Beträchtlicher Zusatznutzen für den Endpunkt „TDI Responder-Rate“ sowohl in der Gesamtpopulation als auch in allen Subgruppen „Stufe II/III mit und ohne ICS“,</li></ul> <p><u>2. Population gemäß Auslegung der NVL durch das IQWiG</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Beträchtlicher Zusatznutzen für den Endpunkt „TDI Responder-Rate“ sowohl in der Gesamtpopulation als auch in den 3 Subgruppen „Patienten der Stufe II ohne ICS; Patienten der Stufe III mit und ohne ICS“, ,</li><li>• Beträchtlicher Zusatznutzen für den Endpunkt „CAT Responder-Rate“ sowohl in der Gesamtpopulation als auch in den 3 Subgruppen „Patienten der Stufe II ohne ICS; Patienten der Stufe III mit und ohne ICS“.</li></ul>	

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme

## Literaturverzeichnis

- (1) Bundesärztekammer, KBV, AWMF. Nationale Versorgungsleitlinie COPD (Version 1.9). Stand: 2012 January; URL: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/nvl-003.html> (abgerufen am 22. Jan 2013).
- (2) G-BA. Vorlage zu Modul 4, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand: 2013 April 18; URL: [http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3528/2013-04-18\\_An2\\_6\\_Modul4.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3528/2013-04-18_An2_6_Modul4.pdf) (abgerufen am 6. Mar 2014).
- (3) G-BA. 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 - Apixaban (neues Anwendungsgebiet) . Stand: 2013 June 20; URL: [http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2387/2013-06-20\\_AM-RL-XII\\_Apixaban-neues-AWG\\_TrG.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2387/2013-06-20_AM-RL-XII_Apixaban-neues-AWG_TrG.pdf) (abgerufen am 6. Mar 2014).
- (4) Nordrheinische Gemeinsame Einrichtung Disease-Management-Programme GbR. Qualitätssicherungsbericht 2012, Disease-Management-Programme in Nordrhein. Stand: 2012; URL: [http://kvno.de/downloads/quali/qualbe\\_dmp12.pdf](http://kvno.de/downloads/quali/qualbe_dmp12.pdf) (abgerufen am 6. Mar 2014).
- (5) BARMER GEK. Evaluationsberichte DMP COPD - Übersicht. Stand: 2014; URL: [https://www.barmer-gek.de/barmer/web/Portale/Versicherte/Rundum-gutversichert/Leistungen-Beitraege/Lexikon\\_20Leistungen/Herunterladen/PDF\\_Evaluationsberichte/PDF.html](https://www.barmer-gek.de/barmer/web/Portale/Versicherte/Rundum-gutversichert/Leistungen-Beitraege/Lexikon_20Leistungen/Herunterladen/PDF_Evaluationsberichte/PDF.html) (abgerufen am 6. Mar 2014).
- (6) BARMER GEK. Disease-Management-Programm COPD (chronisch obstruktive Lungenerkrankung) der BARMER GEK in der Region Niedersachsen. Stand: 2012 March 31; URL: [http://www.barmer-gek.de/barmer/web/Portale/Versicherte/Rundum-gutversichert/Leistungen-Beitraege/Lexikon\\_20Leistungen/Herunterladen/PDF\\_Evaluationsberichte/COPD/COPD\\_Niedersachsen.property=Data.pdf](http://www.barmer-gek.de/barmer/web/Portale/Versicherte/Rundum-gutversichert/Leistungen-Beitraege/Lexikon_20Leistungen/Herunterladen/PDF_Evaluationsberichte/COPD/COPD_Niedersachsen.property=Data.pdf) (abgerufen am 6. Mar 2014).
- (7) BARMER GEK. Disease-Management-Programm COPD (chronisch obstruktive Lungenerkrankung) der BARMER GEK in der Region Schleswig-Holstein. Stand: 2012 March 31; URL: [http://www.barmer-gek.de/barmer/web/Portale/Versicherte/Rundum-gutversichert/Leistungen-Beitraege/Lexikon\\_20Leistungen/Herunterladen/PDF\\_Evaluationsberichte/COPD/COPD\\_Schleswig-Holstein.property=Data.pdf](http://www.barmer-gek.de/barmer/web/Portale/Versicherte/Rundum-gutversichert/Leistungen-Beitraege/Lexikon_20Leistungen/Herunterladen/PDF_Evaluationsberichte/COPD/COPD_Schleswig-Holstein.property=Data.pdf) (abgerufen am 6. Mar 2014).
- (8) IQWiG. Allgemeine Methoden, Version 4.1. Stand: 2013 November 28; URL: [https://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_4-1.pdf](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf) (abgerufen am 6. Mar 2014).
- (9) Dodd JW, Hogg L, Nolan J, Jefford H, Grant A, Lord VM, et al. The COPD assessment test (CAT): response to pulmonary rehabilitation. A multicentre, prospective study. Thorax 2011 May;66(5):425-9.

- (10) Dodd JW, Marns PL, Clark AL, Ingram KA, Fowler RP, Canavan JL, et al. The COPD Assessment Test (CAT): short- and medium-term response to pulmonary rehabilitation. *COPD* 2012 Aug;9(4):390-4.
- (11) Horita N, Yomota M, Sasaki M, Morita S, Shinkai M, Ishigatsubo Y, et al. Evaluation of the chronic obstructive pulmonary disease assessment test in Japanese outpatients. *Clin Respir J* 2013 Oct 17.
- (12) Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline LN. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J* 2009 Sep;34(3):648-54.
- (13) Jones PW, Brusselle G, Dal Negro RW, Ferrer M, Kardos P, Levy ML, et al. Patient-centred assessment of COPD in primary care: experience from a cross-sectional study of health-related quality of life in Europe. *Prim Care Respir J* 2012 Sep;21(3):329-36.
- (14) Kon SS, Dilaver D, Mittal M, Nolan CM, Clark AL, Canavan JL, et al. The Clinical COPD Questionnaire: response to pulmonary rehabilitation and minimal clinically important difference. *Thorax* 2013 Oct 22.
- (15) Lari SM, Ghobadi H, Attaran D, Mahmoodpour A, Shadkam O, Rostami M. COPD assessment test (CAT): simple tool for evaluating quality of life of chemical warfare patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Respir J* 2014 Jan;8(1):116-23.
- (16) Nagata K, Tomii K, Otsuka K, Tachikawa R, Otsuka K, Takeshita J, et al. Evaluation of the chronic obstructive pulmonary disease assessment test for measurement of health-related quality of life in patients with interstitial lung disease. *Respirology* 2012 Apr;17(3):506-12.
- (17) Okutan O, Tas D, Demirer E, Kartaloglu Z. Evaluation of quality of life with the chronic obstructive pulmonary disease assessment test in chronic obstructive pulmonary disease and the effect of dyspnea on disease-specific quality of life in these patients. *Yonsei Med J* 2013 Sep;54(5):1214-9.
- (18) Ringbaek T, Martinez G, Lange P. A comparison of the assessment of quality of life with CAT, CCQ, and SGRQ in COPD patients participating in pulmonary rehabilitation. *COPD* 2012 Feb;9(1):12-5.
- (19) Weldam SW, Schuurmans MJ, Liu R, Lammers JW. Evaluation of Quality of Life instruments for use in COPD care and research: a systematic review. *Int J Nurs Stud* 2013 May;50(5):688-707.
- (20) Wood R, Small M. Relationship between COPD Assessment Test & EQ-5D in a Real World Patient Population. Stand: 2013; URL: <http://www.adelphigroup.com/arw/ade-copd-poster.pdf> (abgerufen am 6. Mar 2014).

- (21) Wood R, Small M. The Relationship Between COPD Assessment Test (CAT) and EQ-5D in a Real World Patient Population. Value in Health 2013 Nov;16(7):A375.
- (22) Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung. Stand: 2010 December 28; URL: [http://www.bgbl.de/Xaver/start.xav?startbk=Bundesanzeiger\\_BGBI&bk=Bundesanzeiger\\_BGBI&start=/\\*\[@attr\\_id=%27bgbl110s2324.pdf%27|#\\_Bundesanzeiger\\_BGBI\\_%2F%2F\\*%5B%40attr\\_id%3D'bgbl110s2324.pdf'%5D\\_1394112685251](http://www.bgbl.de/Xaver/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBI&bk=Bundesanzeiger_BGBI&start=/*[@attr_id=%27bgbl110s2324.pdf%27|#_Bundesanzeiger_BGBI_%2F%2F*%5B%40attr_id%3D'bgbl110s2324.pdf'%5D_1394112685251) (abgerufen am 6. Mar 2014).



## 5.2 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	10. März 2014
Stellungnahme zu	Indacaterol/Glycopyrronium, Nr. 205, A13-40, Version 1.0, 12.02.2014
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer ( <a href="http://www.akdae.de">www.akdae.de</a> )

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b><u>Einleitung</u></b></p> <p>Ziele der Arzneimitteltherapie einer COPD sind die Reduktion der Symptome (Dyspnoe, Husten, Auswurf), die Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit, die Steigerung der Lebensqualität sowie die Prävention und Reduktion von Exazerbationen und wenn möglich eine Reduktion der Mortalität.</p> <p>Bisher ist die Pharmakotherapie nicht in der Lage, die Mortalität zu senken oder die Verschlechterung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>) bzw. das Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern. Mit keinem der zurzeit zur Verfügung stehenden Arzneimittel lässt sich die Progression der Beeinträchtigung der Lungenfunktion beeinflussen.</p> <p>Bronchodilatoren (Beta-2-Agonisten, Anticholinergika) sind die Basismedikamente bei COPD. Die Wahl zwischen Beta-2-Agonisten und Anticholinergika hängt vom individuellen Ansprechen des Patienten bezüglich der Effekte und unerwünschten Wirkungen ab. Die Kombination aus Beta-2-Agonist und Anticholinergikum hat einen additiven bronchodilatatorischen Effekt, der in Lungenfunktionstests erfasst werden kann. Ein Vorteil hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte durch diese Kombination ist nicht gesichert.</p> <p>Bei älteren Patienten mit unerwünschten Wirkungen nach Inhalation von Beta-2-Agonisten (Tremor, Tachykardie) kann durch Reduktion des Beta-2-Agonisten bei zusätzlicher Gabe eines Anticholinergikums eine nebenwirkungsärmere Behandlung erreicht werden. Außerdem kann durch Kombination eines Anticholinergikums mit einem raschwirksamen Beta-2-Agonisten die Exazerbationsrate gesenkt, die Lungenfunktion</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>und der Gesundheitsstatus verbessert werden (1).</p> <p>Die Kombination des Beta-2-Agonisten Indacaterol mit dem Anticholinergikum Glycopyrroniumbromid ist die erste fixe Kombination eines langwirksamen Beta-2-Agonisten (LABA) mit einem langwirksamen Anticholinergikum (LAMA), zu der eine frühe Nutzenbewertung nach § 35a SGB V durchgeführt wird.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung 2.1, Seite 4	<p><b><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></b></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapien (ZVT) wurden vom G-BA festgelegt:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Für die Behandlung der stabilen COPD mit mittlerem, schwerem oder sehr schwerem Schweregrad Stufe II–IV (nach der letztgültigen Version der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) für COPD) (1): <ul style="list-style-type: none"> <li>- LABA (Formoterol, Salmeterol) und/oder Tiotropium.</li> </ul> </li> <li>2. Für die Behandlung der stabilen COPD mit schwerem oder sehr schwerem Schweregrad Stufe III–IV (nach der letztgültigen Version NVL) und zudem mehr als 2 Exazerbationen* pro Jahr: <ul style="list-style-type: none"> <li>- LABA (Formoterol, Salmeterol) und/oder Tiotropium zusätzlich zu inhalativen Corticosteroiden (ICS).</li> </ul> </li> </ol> <p>(*Definition einer Exazerbation: Antibiotika- und/oder orale Corticosteroid-Therapie erforderlich.)</p> <p>Die Festlegung der ZVT orientiert sich an der „letztgültigen“ Version der NVL für COPD. Die über die Homepage der AWMF aktuell (Februar 2014) verfügbare Version 1.9 vom Januar 2012 trägt den Vermerk „Gültigkeit abgelaufen – LL in Überprüfung“ (1). Die Leitlinie war nur bis zum 31.12.2012 gültig.</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Wirkstoffkombination Indacaterol/Glycopyrronium als bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– ab einem mittleren Schweregrad (<math>50 \% \leq FEV_1 &lt; 80 \%</math> Soll): langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol) oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropium) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen</li> <li>– bei darüberhinausgehenden Schweregraden (<math>30 \% \leq FEV_1 &lt; 50 \%</math> Soll bzw. <math>FEV_1 &lt; 30 \%</math> oder respiratorische Insuffizienz) mit <math>\geq 2</math> Exazerbationen pro Jahr: zusätzlich inhalative Corticosteroide</li> </ul> <p>Im Rahmen der Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden in Anbetracht der nicht mehr gültigen Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) COPD und unter Berücksichtigung der im Stellungnahmeverfahren zur Nutzenbewertung von Indacaterol/Glycopyrronium vorgetragene Argumente der Einsatz von ICS für Patienten mit COPD Stufe III und Stufe IV bei mindes-</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Anmerkung</u></p> <p>Die Empfehlungen der NVL unterscheiden sich von den aktuellen der Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) (2), die im Übrigen in der Literaturliste der Dossierbewertung durch das IQWiG nicht genannt sind. Stattdessen wird eine nicht mehr gültige Version der GOLD-Empfehlungen aus dem Jahr 2010 zitiert. Bei den aktuellen Empfehlungen wird die Therapie nicht nur vom spirografischen Schweregrad der COPD abhängig gemacht, sondern wesentlich auch von der Symptomlast der Patienten. Zur Messung der Symptomlast dient hier der COPD Assessment Test (CAT) mit 8 Items zu Punktwerten von 0 bis 5. Nach GOLD ergeben sich vier Patientengruppen (A bis D), von denen hier drei (B bis D) von Bedeutung sind:</p> <p>B: <math>FEV_1 &gt; 50 \%</math>, <math>\leq 1</math> Exazerbationen* pro Jahr, nicht stationär wegen COPD, <math>CAT \geq 10</math></p> <p>C: <math>FEV_1 &lt; 50 \%</math>, <math>\geq 2</math> Exazerbationen oder <math>\geq 1x</math> stationär wegen COPD pro Jahr, <math>CAT \leq 10</math></p> <p>D. <math>FEV_1 &lt; 50 \%</math>, <math>\geq 2</math> Exazerbationen oder <math>\geq 1x</math> stationär wegen COPD pro Jahr, <math>CAT \geq 10</math></p> <p>(*Definition einer Exazerbation: Verschlechterung, die eine Änderung der Medikation nötig macht).</p> <p>Für Patienten-Gruppe B wird als erste Wahl ein LAMA oder ein</p>	<p>tens zwei Exazerbationen pro Jahr als indiziert angesehen. Daher wird die Charakterisierung der Patientenpopulation, für die eine zusätzliche Gabe von ICS angezeigt ist, dahingehend konkretisiert, dass die Anzahl der Exazerbationen von mehr als zwei Exazerbationen auf mindestens zwei Exazerbationen pro Jahr angepasst wird.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>LABA empfohlen und erst als Alternative ein LAMA <i>und</i> ein LABA.</p> <p>Für Patienten-Gruppe C wird als erste Wahl ein ICS plus ein LAMA <i>oder</i> ein LABA empfohlen und erst unter den Alternativen ein LAMA <i>und</i> ein LABA (oder ein LAMA oder LABA jeweils plus einen PDE-4-Hemmer).</p> <p>Für Patienten-Gruppe D wird als erste Wahl ein ICS plus ein LAMA <i>und/oder</i> ein LABA empfohlen und als eine Alternative ein ICS plus ein LAMA <i>und</i> ein LABA (wobei diese Kombination in der Erstwahl eigentlich enthalten ist). (Als weitere Alternativen werden genannt: LAMA plus LABA; LAMA plus PDE-4-Hemmer; ICS plus LABA plus PDE-4-Hemmer).</p> <p>Die Kategorisierung der Patienten nach den Kriterien der GOLD basiert auf Analysen großer randomisierter Studien zur COPD der vergangenen fünf Jahre (3–5).</p> <p>Es ist erkennbar, dass weder die Kategorisierung der Patienten für die Stufentherapie noch die Definitionen für Exazerbationen und die Therapie-Empfehlungen zwischen NVL und GOLD deckungsgleich sind.</p> <p>In Anbetracht der abgelaufenen Gültigkeit der NVL und des anerkannten Stellenwerts und der Aktualität der GOLD (2) muss die Festlegung der ZVT diskutiert bzw. in Frage gestellt werden.</p> <p>a) Zur Dauertherapie mit langwirksamen Bronchodilatoren nennen NVL <u>und</u> GOLD als <u>erste Wahl oder Alternative</u> ein</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>LAMA und/oder ein LABA, d. h. ein LAMA oder ein LABA allein gegeben oder eine Kombination von einem LAMA mit einem LABA. Dies ist auch in der ZVT so vorgegeben und entspricht dem derzeitigen Kenntnisstand: Trotz nachweislicher Verbesserung spirometrischer Parameter ist noch nicht abschließend geklärt, ob bei (auch schwereren Stadien) der COPD die Kombinationstherapie mit langwirksamen Bronchodilatoren einer Monotherapie mit nur einem Bronchodilatator hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte (Exazerbationen, stationäre Aufnahmen, Mortalität) überlegen ist (2;6–8).</p> <p>b) Zur Frage, ab wann die bronchodilatatorische Therapie mit ICS kombiniert werden sollte, divergieren die Empfehlungen von GOLD und NVL. Bei GOLD ist die Kombination mit ICS bereits erste Wahl bei 2 oder mehr Exazerbationen pro Jahr (oder 1 oder mehr mit stationärem Aufenthalt), während die NVL 3 oder mehr Exazerbationen pro Jahr fordert. Somit sind die derzeitigen Empfehlungen der wesentlichen Leitlinien, die zur Bestimmung des therapeutischen Standards und der ZVT heran gezogen werden sollten, in dieser Frage nicht kongruent.</p> <p>Diese Inkongruenz in den Leitlinien besteht u. a. aufgrund der noch nicht ausreichend vorliegenden Daten zur Sicherheit der ICS in der COPD-Therapie. Insbesondere Berichte über eine Erhöhung der Rate an (auch schweren) Pneumonien unter ei-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ner Behandlung mit ICS stellen ihre Rolle bei der Pharmakotherapie der COPD in Frage. In einigen Studien wird über eine Verdopplung der Rate schwerer Pneumonien berichtet, wobei es innerhalb der Gruppe der ICS Unterschiede gibt (9–11).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung</u></p> <p>Ad a) Bei den Bronchodilatoren erscheint die Kombination aus LAMA plus LABA als ZVT zwar sinnvoller, aber auch ein LAMA oder ein LABA, jeweils allein gegeben, vertretbar.</p> <p>Ad b) Abweichend von den NVL-Empfehlungen könnten ICS bei der COPD schon ab 2 Exazerbationen pro Jahr als indiziert angesehen werden. Im Stadium III sollten deshalb schon ab 2 Exazerbationen pro Jahr die Gabe von Bronchodilatoren plus ICS als ZVT festgelegt werden.</p>	
IQWiG Dossier- bewertung 2.3, Seiten 9–16	<p><b><u>Informationsbeschaffung und Studienpool</u></b></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) wurde für die frühe Nutzenbewertung von Indacaterol/Glycopyrronium gemäß § 35a SGB V nur <i>eine</i> Studie im Rahmen des Dossiers eingereicht:</p> <p>QUANTIFY-Studie (12): The Effect of QVA149 on Health Related Quality of Life in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (QVA149ADE01).</p> <p>In die Studie eingeschlossen wurden 934 Patienten. 9 Patienten</p>	<p>Die Ausführungen zur Bestimmung des Zusatznutzens von Indacaterol/Glycopyrronium beziehen sich auf die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie und die auf dieser Basis vom pharmazeutischen Unternehmer gewählte Therapieoption Formoterol in Kombination mit Tiotropium mit gegebenenfalls zusätzlicher Gabe inhalativer Corticosteroide (ICS) für Patienten mit COPD Stufe III und Stufe IV mit mindestens zwei Exazerbationen</p>



Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>waren dem NVL-Stadium I oder IV zuzuordnen und 17 konnten nicht nach NVL-Kriterien klassifiziert werden. Damit beträgt der Anteil falsch eingeschlossener Patienten maximal 2,8 %; dieser ist vernachlässigbar klein.</p> <p>Altersstruktur, Geschlechterverteilung, Krankheitsdauer und ethnische Zugehörigkeit entsprechen der ausschließlich in Deutschland durchgeführten Studie.</p> <p>99 % der Patienten hatten im Vorjahr maximal 1 Exazerbation. Dennoch erhalten 41 % der Patienten ICS. Diese Patienten sind gemessen an den als ZVT zugrunde gelegten Empfehlungen der NVL übertherapiert und wären es auch nach den aktuellen GOLD-Empfehlungen.</p> <p>Aus den verfügbaren Unterlagen (Modul 4 A des Dossiers des pU, IQWiG-Dossierbewertung, European public assessment report [EPAR] der Europäischen Arzneimittel-Agentur [EMA]) lässt sich nicht entnehmen, wie die Patienten <u>vor</u> der Prä-Screening-Phase und Screening/Run-In-Phase behandelt waren. Dies betrifft v. a. die langwirkenden Bronchodilatoren, aber auch die kurzwirkenden und andere spezifische COPD-Mittel wie z. B. PDE-4-Hemmer. Da in der Prä-Screening-Phase und Screening/Run-In-Phase alle Wirkstoffe zur Behandlung der COPD bis auf die ICS abgesetzt wurden (Wash-Out), fehlen wichtige Informationen zur Charakterisierung der untersuchten Studienpopulation.</p>	<p>pro Jahr.</p> <p>Sind mehrere Alternativen für die Vergleichstherapie gleichermaßen zweckmäßig, kann vom pharmazeutischen Unternehmer der Zusatznutzen gegenüber jeder dieser Therapien nachgewiesen werden.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Des Weiteren fehlen in den Unterlagen (und sind nicht zu ermitteln) die Charakteristika der Subgruppe von Patienten, die letztlich in die Bewertung eingegangen sind.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- In der Nutzenbewertung durch das IQWiG wird eine Aufteilung der Studienpopulation in solche Patienten vorgenommen, die zu Behandlungsbeginn ICS erhielten (und während der Studie diese weiter bekommen konnten), und solche, die keine ICS erhielten. Wegen der unterschiedlichen ZVT in Abhängigkeit von der begleitenden ICS-Indikation der Patienten erscheint diese Subgruppenbildung methodisch notwendig.</li> <li>- Auch wenn die an den NVL-Empfehlungen orientierte Indikationsstellung für ICS (mehr als 2 Exazerbationen pro Jahr) vor dem Hintergrund der aktuellen GOLD-Empfehlungen (mehr als 1 Exazerbation pro Jahr) kritisch zu sehen ist, erscheint diese Auftrennung der Studienpopulation aber auch inhaltlich sinnvoll: Bei Anwendung der GOLD-Empfehlungen (2) wäre für lediglich 7 Patienten mehr eine ICS-Indikation gegeben gewesen. Insofern haben die oben geschilderten Unsicherheiten hinsichtlich der Indikationsstellung für ICS keine relevanten Konsequenzen für die Eingrenzung des Kollektivs, das für diese Nutzenbewertung zu berücksichtigen ist.</li> <li>- Da nur einige wenige (n = 3) Patienten mit ICS-Indikation nach NVL auch ICS erhielten, sind andererseits für Patienten mit COPD III–IV nach NVL mit Indikation für ICS auf Basis der QUANTIFY-Studie keine Aussagen möglich.</li> </ul>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>- Die Nutzenbewertung durch das IQWiG bleibt somit auf die 535 Patienten mit COPD II–III nach NVL beschränkt, die keine Indikation für ICS haben. Wie dargelegt, erscheint dies der AkdÄ hinreichend begründet.</p> <p>-</p> <p>Bei der Beurteilung dieser Studie aus klinisch-pharmakologischer Sicht ergeben sich folgende Probleme:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Studie ist nicht publiziert. Die Ergebnisse wurden auch nicht in „ClinicalTrials.gov“ eingestellt (12). Der Studienbericht ist für die AkdÄ nicht einsehbar.</li> <li>• Die Darlegung der Studie in Modul 4 A des vom pU eingereichten Dossiers entspricht nicht der im Consort-Statement geforderten Struktur (13). Eine Beurteilung, wie man es aus dem „Peer-Review-Prozess“ kennt, wird dadurch erschwert.</li> <li>• Es kann in Zweifel gezogen werden, dass der Aufbau der Studie (z. B. breite Ausschlusskriterien; Ausschluss aller Patienten mit ICS entspricht nicht der Versorgungsrealität; ZVT an einer abgelaufenen Leitlinie orientiert) den Kriterien für pragmatische Studien entspricht, wie sie in einem Workshop vom Gesundheitsforschungsrat (GFR) des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) und IQWiG besprochen wurden ((14), S. 39, Abschnitt „Pragmatische Studien“).</li> </ul> <p>Da die ZVT grundsätzlich auch einen Vergleich von In-dacaterol/Glycopyrronium mit nur <u>einem</u> Bronchodilatator zulässt</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(LABA [Formoterol, Salmeterol] <u>und/oder</u> Tiotropium), gibt es zumindest zwei weitere randomisierte Studien, die für die Nutzenbewertung hätten berücksichtigt werden können:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. SPARK-Studie (15): RCT mit 2224 COPD-Patienten mit GOLD III–IV und mindestens einer Exazerbation; Vergleich Indacaterol/Glycopyrronium mit Glycopyrronium allein und Tiotropium allein über 64 Wochen, jeweils in zugelassenen Dosierungen. Der Vergleich mit dem Tiotropium-Arm (obwohl unverblindet) hätte rein formal berücksichtigt werden können. Ob und welche Teilpopulation in die Bewertung hätte eingehen können, hätte geprüft werden müssen.</li> <li>2. SHINE-Studie (16): RCT mit 2144 COPD-Patienten mit Raucher-Anamnese mit GOLD II–III; Vergleich von Indacaterol/Glycopyrronium mit je allein Indacaterol, Glycopyrronium, Tiotropium (unverblindet) und in zugelassenen Dosierungen und mit Placebo über 26 Wochen. Auch hier hätte der Vergleich mit dem Tiotropium-Arm (obwohl unverblindet) rein formal berücksichtigt werden können. Ob und welche Teilpopulation in die Bewertung hätte eingehen können, wäre ebenfalls zu prüfen gewesen.</li> </ol> <p>Das Modul 4 A des Dossiers enthält Hinweise auf eine weitere abgeschlossene, aktiv kontrollierte Studie (ARISE-Studie, QVA149A1301) mit Indacaterol/Glycopyrronium vs. Tiotropium in den jeweils zugelassenen Dosierungen über 52 Wochen. Rein formal hätte auch diese Studie berücksichtigt werden können. Weitere</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Informationen zu dieser offenbar nicht publizierten Studie sind nicht zugänglich; im Bewertungsbericht der EMA ist sie nicht erwähnt (17).</p> <p>- Ein Hinweis, warum diese Studien nicht berücksichtigt wurden, ist in der Dossierbewertung des IQWiG nicht zu finden. Da ein Vorteil hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte für die Kombination LAMA plus LABA gegenüber den Einzelkomponenten allein bei der COPD bisher nicht belegt ist, ist nach Meinung der AkdÄ auch der Vergleich von Indacaterol/Glycopyrronium mit Tiotropium allein von Interesse.</p>	
IQWiG Dossier- bewertung 2.4, Seiten 16–22	<p><b>Endpunkte</b></p> <p>Auf die Darstellung der Lungenfunktionsparameter (FEV<sub>1</sub> und FVC) wird hier verzichtet, da sie für die Nutzenbewertung von untergeordneter Relevanz sind.</p> <p>In der IQWiG-Bewertung und im Modul 4 A des Dossiers finden sich keine Angaben zur Häufigkeit des Einsatzes von Salbutamol als Rescue-Medikation. Angaben zur Rescue-Medikation (Häufigkeit, Dosis, Tageszeit) sind nach den Empfehlungen der EMA zur Durchführung von klinischen Studien mit COPD-Mitteln wichtige Wirksamkeitsparameter (18).</p> <p><b>Mortalität</b></p> <p>Mortalität ist bei dieser Fragestellung kein realistischer Endpunkt, da selbst bei placebokontrollierten Studien nie ein signifikanter</p>	Die Darstellung des Bedarfs an Notfallmedikation wird nicht als unmittelbar patientenrelevant bewertet. Eine dem (erhöhten) Bedarf an Notfallmedikation zugrundeliegende Verschlechterung wird sich in patientenrelevanten Krankheitssymptomen oder der im Vergleich erhöhte Nebenwirkungsrate widerspiegeln.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Effekt der Pharmakotherapie gezeigt werden konnte. Trotzdem ist die Bewertung dieses Endpunktes für die Nutzenbewertung unabhängigbar.</p> <p><b>Morbidität</b></p> <p>Morbidität ist durch die Erfassung des CAT, des TDI und der Exazerbationsfrequenz angemessen abgebildet.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der CAT misst die Symptomlast und wird von GOLD auch zur Therapie-Stratifizierung verwendet. Er gilt als validiert und lässt maximal 40 Punkte zu; die MCID beträgt 2 Punkte (19). Dieser Wert wurde zur Definition der Responder verwendet.</li> <li>• Der TDI misst die Veränderung der Dyspnoe in 3 Subskalen (Belastbarkeit, funktionelle Beeinträchtigung, Anstrengung), die Subskalen können Werte von -3 bis +3 einnehmen, der Gesamtscore somit solche von -9 bis +9. Er ist validiert, die MCID beträgt 1 (20). Dieser Wert wurde zur Definition der Responder verwendet.</li> <li>• Es wurden die Raten moderater und schwerer Exazerbationen ermittelt. Schwere Exazerbationen waren dadurch charakterisiert, dass bei ihnen eine stationäre Aufnahme für mindestens 24 Stunden erforderlich war. Dieser Einteilung wird zugestimmt.</li> </ul> <p><b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b></p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität war primärer Endpunkt</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der Studie. Er wurde mit dem St. George´s Respiratory Questionnaire (SGRQ-C) gemessen. Er enthält 40 Items, mit denen drei Komplexe abgefragt werden (Symptome, Aktivität, Beeinträchtigung). Die Spanne reicht von 0 (gesund) bis 100 (maximal Reduktion der LQ). Der SGRQ-C ist etabliert und validiert. Die MCID beträgt vier Punkte (20). Ausgewertet wurden die Responder entsprechend einer Verbesserung des SGRQ-C um vier Punkte gegenüber dem Wert zu Beginn der Behandlung.</p> <p><b>Nebenwirkungen</b></p> <p>Auf der Schadensseite wurden die unerwünschten Ereignisse (AE), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE), Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse sowie die Rate an Krankenhausaufenthalten und die Gesamtmortalität erfasst.</p>	
IQWiG Dossier- bewertung 2.5, Seiten 22–27	<p><b><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></b></p> <p><b>Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</b></p> <p>In seiner Nutzenbewertung sieht das IQWiG bei Patienten ohne ICS für Indacaterol/Glycopyrronium gegenüber Tiotropium + Formoterol für den Endpunkt TDI-Responder in der Subgruppe</p> <p>a) COPD-Stadium II einen Anhalt für einen Zusatznutzen.</p> <p>Diese Bewertung ist nicht nachvollziehbar: Der Interaktionstest ergibt einen deutlichen Hinweis darauf, dass der Effekt auf die TDI-Responderrate von dem COPD-Stadium abhängt (<math>p = 0,073</math>).</p>	Die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) für Patienten mit COPD Stufe II wird in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet. Der Bewertung liegen die Ergebnisse der Teilpopulationen der QUANTIFY Studie zugrunde. Das Verzerrungspotential wurde insgesamt als niedrig eingestuft. Allerdings gibt es Hinweise auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der COPD Erkrankung. So liegen signifikante Ergebnisse hinsichtlich eines Zusatznutzens für den Endpunkt „Transition Dyspnea Index (TDI)“ für die Gesamtpopulation von Patienten mit COPD Stufe II und COPD



Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das Ergebnis dieses Interaktionstests zusammen mit dem TDI-Responderraten im Stadium II unter Indacaterol/Glycopyrronium und Tiotropium + Formoterol (54,0 % vs. 50,9 %, mit <math>p = 0,564</math>) lassen für die AkdÄ nur den Schluss zu, dass im COPD-Stadium II Indacaterol/Glycopyrronium <u>keinen Zusatznutzen</u> gegenüber Tiotropium + Formoterol bietet.</p> <p>b) COPD-Stadium III einen Hinweis für einen Zusatznutzen.</p> <p>Auch diese Bewertung ist nicht nachvollziehbar. Diesem „Hinweis“ liegen nur die Ergebnisse einer <i>Subsubgruppe</i> der QUANTIFY-Studie zugrunde, die lediglich 187 Patienten umfasst. Nach der IQWiG-Methodik ist bei Vorliegen <i>einer</i> (selbst kleineren) Studie zwar maximal ein „Hinweis“ für die Beleglage möglich – dies jedoch nur, wenn das Verzerrungspotenzial auf Studienebene (oder dem/n beurteilten Endpunkt/en) als gering eingeschätzt wird. Ob auf Studienebene das Verzerrungspotenzial tatsächlich als gering einzuschätzen ist, kann bezweifelt werden (was dann auch eine Ergebnisunsicherheit für alle anderen Endpunkte zur Folge hätte):</p> <p>Der Behandlungsphase über 26 Wochen ging in der QUANTIFY-Studie eine Prä-Screening-Phase und eine Screening/Run-In-Phase voraus. Die Dauer dieser beiden Phasen lässt sich aus den Unterlagen nicht ermitteln; sie dürfte zusammen etwa 2 Wochen betragen haben. Während dieser Phasen mussten außer ICS (die wie zuvor weiter gegeben werden konnten / sollten) im Sinne eines Wash-Out alle COPD-spezifischen Medikamente abgesetzt</p>	<p>Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr vor. Für diesen Endpunkt zeigt sich ein Hinweis auf eine Interaktion hinsichtlich des Schweregrades. Bei getrennter Betrachtung der Subgruppen zeigt sich nur für die Subgruppe der Patienten mit COPD Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, bei Patienten mit COPD Stufe II zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt „COPD-Assessment-Test (CAT)“ zeigen sich keine Hinweise auf eine Interaktion durch den Schweregrad der COPD Erkrankung und für die Gesamtpopulation zeigt sich einen statistisch signifikanter Vorteil für Indacaterol/Glycopyrronium. Aufgrund des Fehlens eines Hinweises auf Interaktion wurden hierzu keine Subgruppenanalysen dargestellt.</p> <p>Da sich aus den Ergebnissen des Interaktionstests beim TDI Hinweis auf eine möglicherweise geringere Effektstärke für Patienten bei COPD Stufe II ergeben, wird für diese Subgruppe eine Herabstufung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Hinweis auf Anhaltspunkt vorgenommen.</p> <p>Weiterhin fehlen Angaben hinsichtlich der COPD-Erkrankungsdauer, des Raucherstatus, der Packungsjahre und zu Therapieabbruchern für die Patienten mit COPD Stufe II ohne ICS-Behandlung.</p> <p>Die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) für Patienten mit COPD Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro</p>



Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>werden (wobei während der Studie Salbutamol als Rescue-Medikation zusätzlich zu der Studienmedikation erlaubt war). Run-In-Phasen mit Wash-Out zuvor offenbar notwendiger Medikationen allein aus Studiengründen (Erhöhung der Symptomlast und Erleichterung des Nachweises eines Gruppenunterschieds) entsprechen aber nicht der Versorgungssituation und erschweren eine entsprechende Interpretation der Ergebnisse (21). In den Empfehlungen der EMA zur Durchführung von klinischen Studien mit COPD-Mitteln werden Wash-Out-Phasen nicht erwähnt bzw. empfohlen (18).</p> <p>Im vorliegenden Fall bleiben mehrere Aspekte unklar:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wie viele Patienten wurden in der Prä-Screening-Phase und Screening/Run-In-Phase noch ausgeschlossen?</li> <li>2. Welche Medikation bestand bei den Patienten (und speziell bei der hier zu betrachtenden Subgruppe ohne ICS) <u>vor</u> der Prä-Screening-Phase und der Screening/Run-In-Phase?</li> <li>3. Wie war die Änderung der spirometrischen Parameter, der CAT-Werte, der TDI und der Lebensqualität vom Zeitpunkt <u>vor</u> der Prä-Screening-Phase und der Screening/Run-In-Phase <u>bis danach</u>, d. h. bis zur Randomisierung?</li> <li>4. Wie häufig war in den beiden Behandlungsarmen der Einsatz von Salbutamol als Rescue-Medikation nötig?</li> </ol> <p>Wegen der beschriebenen Unsicherheiten sieht die AkdÄ nur <u>einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen</u> im Stadium III</p>	<p>Jahr wird in die Kategorie „Hinweis“ eingeordnet, da die Ergebnisse aus einer randomisierten, klinischen Studie (QUANTIFY) vorgelegt wurden, deren Verzerrungspotenzial auf Studienebene wie auch für alle eingeschlossenen Endpunkte für die Gesamtpopulation als niedrig eingestuft wurde.</p> <p>Die Voraussetzungen, um aus nur einer Studie die Aussagesicherheit „Beleg“ abzuleiten, sind bei der QUANTIFY-Studie nicht erfüllt. Die Gesamtpopulation von Patienten mit COPD Stufe II und Patienten mit COPD Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr betrug in der Studie im Indacaterol/Glycopyrronium-Arm n = 263 und im Kontrollarm n = 268. In der Zielpopulation der Patienten mit COPD Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr betrug die Patientenzahl insgesamt 190 Patienten (Indacaterol/Glycopyrronium-Arm: n = 96, Kontrollarm: n = 94) und war damit zu gering, um daraus einen Beleg für einen Zusatznutzen abzuleiten. Im Gegensatz zu Patienten mit COPD Stufe II ergibt sich aus den Interaktionstests kein Hinweis auf eine möglicherweise geringere Effektstärke für Patienten bei COPD Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr bei Betrachtung der Subgruppen-ergebnisse als für die Gesamtpopulation. Daher wird eine Herabstufung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für Patienten mit COPD Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr auf einen Anhaltspunkt für nicht gerechtfertigt erachtet.</p> <p>Weiterhin fehlen Angaben hinsichtlich der COPD-Erkrankungsdauer, des Raucherstatus, der Packungsjahre und zu</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ohne ICS-Gebrauch.</p> <p><b>Ausmaß</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Die Rate der SGRQ-C-Responder war unter Indacaterol/Glycopyrronium nicht signifikant höher als unter Tiotropium + Formoterol (50,2 % vs. 42,4 %; p = 0,079).</li> <li>2. Moderate (8,3 % vs. 11,1 %; p = 0,294) oder schwere Exazerbationen (1,5 % vs. 0,7 %; p = 0,442) waren unter Indacaterol/Glycopyrronium nicht seltener als unter Tiotropium + Formoterol.</li> <li>3. Für die CAT-Responder kommt das IQWiG in seiner Bewertung zu signifikant besseren Werten unter Indacaterol/Glycopyrronium gegenüber Tiotropium + Formoterol (44,5 % vs. 33,9 %; p = 0,013). Auch die Änderung des CAT gegenüber Baseline war unter Indacaterol/Glycopyrronium signifikant günstiger; die Gruppendifferenz betrug jedoch nur 1,21 Punkte und war geringer als die MCID (Dossier des pU, Modul 4 A). Der CAT wurde vom IQWiG der Endpunktkategorie „nicht schwerwiegende Symptome“ zugerechnet. Bei Betrachtung der inversen Effektrichtung für CAT-Responder ergab sich ein relatives Risiko von 0,76 mit 95 % Konfidenzintervall [CI] von 0,62 bis 0,95. Da die Obergrenze des 95 % CI</li> </ol>	<p>Therapieabbruchern für die Subpopulation der Patienten mit COPD Stufe III ohne ICS-Behandlung.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>oberhalb von 0,90 lag, ließ sich damit nach dem Algorithmus des IQWiG für diesen Endpunkt kein „mehr als nur geringer Nutzen“ zeigen.</p> <p>Dieser Bewertung des IQWiG hinsichtlich des Ausmaßes des Effektes beim CAT stimmt die AkdÄ zu.</p> <p>4. Für die TDI-Responder kommt das IQWiG in seiner Bewertung zu signifikant besseren Werten unter Indacaterol/Glycopyrronium gegenüber Tiotropium + Formoterol (55,0 % vs. 46,4 %; <math>p = 0,049</math>). Die Änderung des TDI gegenüber Baseline war unter Indacaterol/Glycopyrronium signifikant günstiger als unter Tiotropium + Formoterol; die Differenz betrug jedoch nur 0,66 Punkte und war geringer als die MCID.</p> <p>Bei der TDI-Responderrate zeigte sich für die <u>Subgruppen</u> COPD-Stadium II und COPD-Stadium III ein auffälliger Interaktionstest mit <math>p = 0,073</math>. Dieser ist als deutlicher Hinweis für differente Effekte je nach Schweregrad der COPD zu deuten: Für Patienten ohne ICS im COPD-Stadium II betrug die TDI-Responderrate unter Indacaterol/Glycopyrronium 54,0 % und unter Tiotropium + Formoterol 50,9 % (<math>p = 0,564</math>). Für Patienten ohne ICS im COPD-Stadium III betrug die TDI-Responderrate unter Indacaterol/Glycopyrronium 56,8 % und unter Tiotropium + Formoterol 38,0 % (<math>p = 0,013</math>). Folglich ist die TDI-Responderrate – gemessen an einer TDI-Verbesserung um 1 Punkt – <u>nur</u> bei Patienten ohne ICS im</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>COPD-Stadium III unter Indacaterol/Glycopyrronium größer als unter Tiotropium + Formoterol.</p> <p>Der TDI wurde vom IQWiG der Endpunktkategorie „schwerwiegende Symptome“ zugerechnet. Bei Betrachtung der inversen Effektrichtung für die TDI-Responder ergab sich für Patienten im Stadium III ein relatives Risiko von 0,67 mit einem 95 % CI von 0,49 bis 0,92. Da somit die Obergrenze des 95 % CI zwischen 1,00 und 0,90 lag, ergab sich nach dem Algorithmus des IQWiG für diesen Endpunkt ein „geringer Nutzen“. Die absolute Differenz der Responderraten unter Indacaterol/Glycopyrronium und unter Tiotropium + Formoterol betrug knapp 19 %. Somit profitiert etwa einer von fünf Patienten im Sinne eines Ansprechens. Allerdings wird das TDI-Ansprechen schon durch die Besserung um einen Punktwert im TDI definiert. Bei Betrachtung der einzelnen Items des BDI/TDI und Abschätzung seines Diskriminierungspotenzials kommen Zweifel, dass eine Besserung um einen Punkt im TDI immer auch einen (wenn auch nur geringen) Nutzen für die Patienten widerspiegelt. Andererseits wird eine von einem Punkt für den TDI allgemein akzeptiert, so dass vom Ausmaß des Effektes ein geringer Nutzen für Indacaterol/Glycopyrronium im Vergleich zu Tiotropium + Formoterol konstatiert werden muss.</p> <p>Der Bewertung des IQWiG hinsichtlich des Ausmaßes des</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Effektes beim TDI stimmt die AkdÄ zu.</p> <p>5. Für unerwünschte Ereignisse (41,7 % vs. 38,4 %), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (4,9 % vs. 4,4 %; p = 0,819), Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (4,5 % vs. 3,0 %; p = 0,394) sowie Krankenhausaufnahmen (6,55 % vs. 4,74 %; p = 0,363) und Gesamtmortalität (0 % vs. 0,7 %; p = 0,171) fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Indacaterol/Glycopyrronium und Tiotropium + Formoterol.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Die in der QUANTIFY-Studie unter Indacaterol/Glycopyrronium gegenüber Tiotropium + Formoterol tendenziell häufigeren kardialen AE (3,2 % vs. 1,3 %, p = 0,073) geben zu gewissen Bedenken Anlass, zumal hierunter auch schwerwiegende waren (SAE; z. B. Infarkte 1,05 % vs. 0,2 %, Herzinsuffizienz 0,8 % vs. 0 %). In zwei anderen (in diese Nutzenbewertung nicht einbezogenen) großen Studien (mehr als 4300 Patienten) ergaben sich keine Hinweise für eine Häufung kardialer AE gegenüber beispielsweise Tiotropium. Der Befund aus der QUANTIFY-Studie ist somit möglicherweise als Zufall zu deuten und reicht wohl nicht aus, die Nutzen/Schadenabwägung wesentlich zu ändern. Die Ergebnisse für die übrigen AE liegen im Rahmen dessen, was für andere Mittel zur Bronchodilatation bei COPD bekannt ist.</li> <li>- Die AkdÄ schließt sich der Bewertung des IQWiG an, dass</li> </ul>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>insgesamt ein geringerer/größerer Schaden von Indacaterol/Glycopyrronium im Vergleich zur ZVT Tiotropium plus Formoterol auf Basis der in die Bewertung einbezogenen Daten (QUANTIFY-Studie) zu Nebenwirkungen nicht belegt ist.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Die AkdÄ weist aber darauf hin (s. o.), dass durch die Nichtberücksichtigung der SPARK-Studie und SHINE-Studie Daten zu Nebenwirkungen nicht in die Nutzenbewertung einbezogen wurden.</li> </ul>	
	<p><b>Fazit</b></p> <p>Die AkdÄ sieht für die Kombination Indacaterol/Glycopyrronium bei</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Patienten COPD-Stufe II <u>keinen Zusatznutzen</u> gegenüber der ZVT Tiotropium + Formoterol,</li> <li>2. Patienten COPD-Stufe III ohne ICS-Indikation (höchstens 2 Exazerbationen pro Jahr) allenfalls einen <u>Anhalt für einen geringen Zusatznutzen</u> gegenüber der ZVT Tiotropium + Formoterol.</li> </ol> <ul style="list-style-type: none"> <li>-</li> <li>- Eine Bewertung des Zusatznutzens gegenüber Tiotropium allein als ZVT wäre nach der Studienlage möglich und ebenfalls sinnvoll gewesen, wurde aber nicht durchgeführt.</li> </ul>	<p>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität, zur Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen ergibt sich für Indacaterol/Glycopyrronium gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Formoterol in Kombination mit Tiotropium bei der Gesamtpopulation von Patienten mit COPD Stufe II und Patienten mit COPD Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr keine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere keine Abschwächung schwerwiegender Symptome, keine moderate Verlängerung der Lebensdauer, keine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder keine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen. Deshalb ist eine Einstufung als beträchtlich Zusatznutzen nicht gerechtfertigt.</p> <p>Bei der Dossiererstellung wurden nicht alle patientenrelevanten</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Endpunkte vom pharmazeutischen Unternehmer berücksichtigt. Wesentliche Ziele der COPD-Behandlung sind die Verbesserung der Lebensqualität, die Senkung der Morbidität (Dyspnoe, Husten, Exazerbationsraten, körperliche Belastbarkeit, Hospitalisierung aufgrund der COPD) und der Mortalität. In den Studien zu Indacaterol/Glycopyrronium wurde kein Instrument zur Messung der körperlichen Belastbarkeit eingesetzt.</p> <p>Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Indacaterol/Glycopyrronium für die Gesamtpopulation von Patienten mit COPD Stufe II und Patienten mit COPD Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein. Die Ergebnisse zur Morbidität, hier die Ergebnisse zu den Endpunkten „Transition Dyspnea Index (TDI)“ und „COPD-Assessment-Test (CAT)“, werden als eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß § 5 Absatz 7 i.V.m. § 2 Absatz 3 AM-NutzenV bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens bewertet.</p> <p>Zur Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Ausführungen auf S. 64/65 dargestellt.</p>



## Literaturverzeichnis

1. Bundesärztekammer, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Kassenärztliche Bundesvereinigung (Hrsg.): Nationale VersorgungsLeitlinie COPD: Langfassung: <http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/copd/pdf/nvl-copd-lang-1.9.pdf>. AWMF-Reg.-Nr.: nvl/003. Ärztliches Zentrum für Qualitätssicherung (ÄZQ); Version 1.9, (basierend auf der Fassung vom Februar 2006), Januar 2012.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD): Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: [http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD\\_Report2014\\_Feb07.pdf](http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report2014_Feb07.pdf). 2014.
3. Decramer M, Celli B, Kesten S et al.: Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1171-1178.
4. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A et al.: Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 1128-1138.
5. Jenkins CR, Jones PW, Calverley PM et al.: Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: analysis from the randomised, placebo-controlled TORCH study. *Respir Res* 2009; 10: 59.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Tiotropiumbromid bei COPD (Abschlussbericht): [https://www.iqwig.de/download/A05-18\\_Abschlussbericht\\_Tiotropiumbromid-bei-COPD.pdf](https://www.iqwig.de/download/A05-18_Abschlussbericht_Tiotropiumbromid-bei-COPD.pdf). Köln, Auftrag A05-18, Version 1.0, Stand: 26. Juni. IQWiG-Bericht Nr. 137 2012.
7. Karner C, Cates CJ: Long-acting beta(2)-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta(2)-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 4: CD008989.
8. Wang J, Jin D, Zuo P et al.: Comparison of tiotropium plus formoterol to tiotropium alone in stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Respirology* 2011; 16: 350-358.
9. Janson C, Larsson K, Lisspers KH et al.: Pneumonia and pneumonia related mortality in patients with COPD treated with fixed combinations of inhaled corticosteroid and long acting beta2 agonist: observational matched cohort study (PATHOS). *BMJ* 2013; 346: f3306.
10. Singh S, Amin AV, Loke YK: Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2009; 169: 219-229.
11. Suissa S, Patenaude V, Lapi F, Ernst P: Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia. *Thorax* 2013; 68: 1029-1036.
12. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01574651>. Zuletzt geprüft: 26. Februar 2014.
13. International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE): "Preparing for Submission": <http://www.icmje.org/recommendations/browse/manuscript-preparation/preparing-for-submission.html>. Zuletzt geprüft: 03. März 2014.
14. Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF): Eine Publikation des Gesundheitsforschungsrates des BMBF: Diskussionsforum zur Nutzenbewertung im Gesundheitswesen, Begriffsdefinitionen und Einführung: <http://www.gesundheitsforschung->



[bmbf.de/ media/](http://bmbf.de/media/)

[DLR Nutzenbewert 07-11-22 Druckversion.pdf](#). Stand: 4. September. Dokumentation des ersten gemeinsamen Workshops von GFR und IQWiG 2007.

15. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH et al.: Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 199-209.

16. Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N et al.: Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur Respir J* 2013; 42: 1484-1494.

17. European Medicines Agency (EMA): Ultibro Breezhaler® - Indacaterol/glycopyrronium bromide: European Assessment Report (EPAR (Assessment Report): [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002679/WC500151257.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002679/WC500151257.pdf). EMA/CHMP/296722/2013, Procedure No. EMEA/H/C/002679/0000. Stand: 25. Juli 2013.

18. European Medicines Agency (EMA): Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/08/WC500130880.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/08/WC500130880.pdf). Doc. Ref. EMA/CHMP/483572/2012. Stand: 21. Juni 2012.

19. Dodd JW, Hogg L, Nolan J et al.: The COPD assessment test (CAT): response to pulmonary rehabilitation. A multicentre, prospective study. *Thorax* 2011; 66: 425-429.

20. Jones PW, Beeh KM, Chapman KR et al.: Minimal clinically important differences in pharmacological trials. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: 250-255.

21. Pablos-Mendez A, Barr RG, Shea S: Run-in periods in randomized trials: implications for the application of results in clinical practice. *JAMA* 1998; 279: 222-225.

### 5.3 Stellungnahme Dr. Thomas Hansen

Datum	26.02.2014
Stellungnahme zu	Glycopyronium + Indacaterol / Ultibro®>
Stellungnahme von	<p><i>Dr.med.Thomas Hausen Arzt für Allgemeinmedizin, Sportmedizin, Diabetes Arzt DDG</i></p> <p><b>Mitgliedschaften:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ADMIT (Aerosol Drug Management Improvement Team) = Internationale Expertengruppe zur Verbesserung der Inhalation</li> <li>- IPCRG (Inational Primary Care Respiratory Group) Mitglied im Beirat</li> <li>- IPAG (International Primary Asthma Group) Erarbeitung von Empfehlungen für die Diagnose und Therapie von allergischer Rhinitis, Asthma und COPD (weltweit)</li> <li>- DEGAM (Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin) FAM (Forschende Allgemeinmedizin) und PANEL an der Universität Düsseldorf über Jahre Lehrpraxis der Universität Essen-Duisburg</li> <li>- DPG (Deutsche Pneumologische Gesellschaft) Arbeitsgruppe zur Patientneschulung in der DPG</li> <li>- Mitglied im Advisory Board des EU geförderten Projektes – "improving drug therapy in primary care"</li> <li>- Advisory Board des EU geförderten Projektes – "improving drug therapy in primary care"</li> <li>- <b>Referent</b> der Bundesärztekammer bei der Seminarweiterbildung für Allgemeinmedizin,</li> <li>- Train-the-Trainer-Seminare für Patientenschulung bei chronischen Atemwegserkrankungen</li> <li>- CME-Fortbildungen für Asthma und COPD (national)</li> <li>- CME Fortbildung zur Antibiotikatherapie (international)</li> <li>- <b>Bücher</b></li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Peak-flow Seminar (deutsche und englische Version)</li> <li>- Endlich freier atmen über den Umgang mit chronischen Atemwegserkrankungen Birkhäuser Verlag Basel 1991</li> <li>- Atemwegserkrankungen, Asthma, Chronische Bronchitis, Emphysem Aus der Praxis für die Praxis Ullstein Mosby GmbH Berlin 1993</li> <li>- Praktische Pneumologie (Pneumologische Kasuistiken unter besonderer Berücksichtigung von Lungenfunktion und Peak-Flow Messung Kirchheim Verlag 1996</li> <li>- Praktische Theophyllintherapie – Aus der Praxis für die Praxis</li> <li>- Asthma und COPD in der Hausarztpraxis Thieme Verlag 2009 / 2011</li> <li>- <b><u>Buchbeiträge</u></b></li> <li>- - Gründung einer Patientengruppe für Atemgymnastik" in Petro Patientenschulung für Atemwegserkrankte Dustri Verlag 1989, S.128-139</li> <li>- - Mitarbeit an den Medizinischen Tabellen / Demeter Verlag 1997 / 1999 / 2001</li> <li>- - Die ambulante Patientenschulung des Allgemeinarztes Petro Patienten-Verhaltenstraining bei obstruktiven Atemwegserkrankungen dustri Verlag 1997</li> <li>- - Praxisleitfaden Allgemeinmedizin / Elsevier-Verlag 6. Auflage / 2013 (Kapitel Lunge und Atmung)</li> </ul>
--	--

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. med. Thomas Hausen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Zusatznutzen zusätzlich zum pharmakologischen Nutzen</b></p> <p><b>Unter besonderer Berücksichtigung der Belange in der Hausarztpraxis</b></p> <p>Die bisherigen Studien haben bereits einen Zusatznutzen für die neue Substanzkombination Glycopyronium plus Indacaterol (Ultibro® / Novartis) erbracht. Diese Ergebnisse überzeugen vor allem, wenn man bedenkt, dass bei der COPD ein eher <b>starres, also reaktionsträges</b> Bronchialsystem zu finden ist.</p> <p>Es gibt immer mehr Anhaltspunkte, dass wegen der alarmierend geringen Adhärenz-Raten <b>eine Steigerung der Effektivität der Adhärenz-Interventionen eventuell einen weitaus größeren Benefit für die Gesundheit der Bevölkerung darstellt als eine Verbesserung einer speziellen medizinischen Therapie</b> (Haynes RB, Cochrane Database Syst.Rev.2001).</p> <p>Vor dem Hintergrund der Probleme einer inhalativen Applikation ist zu ergänzen:</p> <p><b>Nicht die Substanz allein entscheidet über den Erfolg und Misser-</b></p>	<p>Entsprechend der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung ist der Zusatznutzen der patientenrelevante therapeutische Effekt, insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität. Entsprechend ist der Zusatznutzen für die genannten patientenrelevanten Endpunkte nachzuweisen. Eine Verbesserung der Adhärenz und Compliance allein ist daher zum Nachweis eines Zusatznutzens nicht ausreichend, sondern die dadurch erzielte klinisch relevante Verbesserung der genannten patientenrelevanter Endpunkte. Das Applikationsgeräthat hat der Gemeinsame Bundesausschuss nicht geprüft. Darreichungsformen bleiben in der Nutzenbewertung unberücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Thomas Hausen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>folg einer Therapie bei der COPD, sondern ob die Substanz/en auch in ausreichender Dosis im Bronchialbaum ankommt!</b></p> <p>Aus der Sicht des Hausarztes bietet die <b>erste Fixkombination</b> aus einem lang wirksamen Beta-Agonisten (LABA) und einem lang wirkenden Anticholinergikum (LAMA) eine Reihe von Zusatznutzen, die von der reinen pharmakologischen Wirkung der Substanzen unabhängig sind und einen wesentlichen Beitrag zum Therapieerfolg leisten.</p>	
<p><b>Bedeutung von Ultibro® für die Hausarztpraxis</b></p> <p>In Deutschland werden 2,4 – 2,5 Millionen Patienten mit der Diagnose COPD behandelt. Die Verordnungen bestätigen, dass etwa 2/3 in der Hausarztpraxis und nur etwa 1/3 beim Pneumologen behandelt werden.</p>	
<p><b>Probleme, die mit der Diagnose COPD verbunden sind (Hausen)</b></p> <p>In der Regel wird die Diagnose COPD erst in einem fortgeschrittenen Stadium anlässlich eines erstmalig auffällig und entdeckt.</p> <p><b>Frühdiagnose und fehlende Akzeptanz beim Patienten</b></p> <p>Bei fehlendem Leidensdruck lehnen die meisten Patienten mit einer „früh“ entdeckten COPD die Diagnose ab.</p>	

Stellungnehmer: Dr. med. Thomas Hausen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Direkt auf die auffälligen Symptome angesprochen, werden diese in der Regel bagatellisiert:</p> <p><b>Husten</b> „Ich bin gerade erkältet!“ oder „Das bisschen Husten stört nicht!“</p> <p><b>Auswurf</b> „Ein wenig Auswurf ist doch normal!“</p> <p><b>Luftnot</b> Es ist schwer, eine mit zunehmendem Alter abnehmende Leistungsfähigkeit und die damit verbundene „Luftnot“ von derjenigen mit Krankheit bedingter Genese zu unterscheiden.</p> <p>Die Erklärung für diese Bagatellisierung ist leicht gefunden, bedeutet die Diagnose COPD doch in erster Linie das für die Prognose entscheidende inhalative Rauchen zu beenden.</p> <p>Besteht dann „endlich“ Leidensdruck kommt für den Patienten die Enttäuschung. Die Beschwerden können nur gelindert, nicht beseitigt werden, der Patient bleibt in der Regel symptomatisch, was sicher Einfluss auf die <b>Compliance</b> hat. Nebenbei bemerkt ist diese Unzulänglichkeit der entscheidende Grund, warum viele Patienten mit COPD polyprag-</p>	

Stellungnehmer: Dr. med. Thomas Hausen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
matisch behandelt werden.	

Stellungnehmer: Dr. med. Thomas Hausen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Inhalation – Applikation der ersten Wahl (z.B.Hausen)</b></p> <p>Bei Einnahme einer Tablette muss diese im Magen-Darmtrakt zuerst aufgelöst und müssen die Inhaltsstoffe resorbiert werden. Anschließend wird der / werden die Wirkstoff/e nach der Leberpassage gleichmäßig im Kreislaufsystem verteilt, um dann endlich auch in die Lunge zu gelangen.</p> <p>Bei der Inhalation gelangt der Wirkstoff direkt an den Ort des Geschehens. Die Vorteile sind:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Ein schneller Wirkeintritt,</li><li>2. eine geringere erforderliche Dosis und damit</li><li>3. eine geringere Gefahr von Nebenwirkungen.</li></ol>	
<p><b>Probleme der Inhalation</b></p> <p>Wir wissen aus zahllosen Studien, dass circa 40% – 80 % aller Patienten entscheidende Fehler bei der Inhalation begehen und damit die bronchiale Deposition reduzieren und den Erfolg der Therapie zumindest reduzieren. Bereits 3 Tage nach korrekter Vermittlung einer korrekten Inha-</p>	<p>Siehe entsprechende Ausführungen zur Adhärenz und Compliance auf S. 84).</p>



Stellungnehmer: Dr. med. Thomas Hausen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>lationstechnik können bei 30% der Patienten bereits Fehler bei der Inhalation nachgewiesen werden.</p> <p>In einer Studie (Rootsmensen) konnte belegt werden, dass 40% der Studienteilnehmer mindestens einen entscheidenden Fehler bei der Inhalation begangen haben. Signifikant mehr Fehler machten Patienten, die <b>keine Instruktionen</b> erhalten hatten oder mit <b>mehr als einem Inhaliersystem</b> ausgestattet waren. Andere Arbeiten haben diese Gefahr und Forderung belegen können (z.B. Tashkin, Van der Palen).</p> <p><b>Konsequenz:</b></p> <p><b>Bei mehreren Substanzen sollte, wenn möglich nur eine Sorte von Inhaliersystem Verwendung finden.</b></p> <p>Diese Forderung wird auch von internationalen Experten (z.B. ADMIT) seit Jahren vehement vertreten!</p> <p>Begründung:</p> <p>Jedes Inhaliersystem stellt typische Anforderungen an die korrekte Handhabung und besitzt gleichzeitig typische Fehlermöglichkeiten.</p> <p>Wenn zwei verschiedene Inhaliersysteme von einem Patienten benutzt</p>	

Stellungnehmer: Dr. med. Thomas Hausen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>werden, stellt das hohe Anforderungen an seine Inhalationstechniken und bietet viele Fehlermöglichkeiten, womit wiederum die bronchiale Desposition und damit die Wirkung der Medikamente auf's Spiel gesetzt werden.</p> <p>Negativbeispiel:</p> <p>Der Zwang zum Austausch von Inhalativa bei Preisunterschieden in der Apotheke ohne Berücksichtigung der Beibehaltung des bisherigen Inhaliersystem hat uns Hausärzten eindrucksvoll vor Augen geführt, dass eine daraus resultierende fehlerhafte Inhalationstechnik bei vielen Patienten zur Verschlechterung des Krankheitsbildes geführt hat.</p>	

Stellungnehmer: Dr. med. Thomas Hausen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Vorteil eine Fixkombination (Ultibro®)</b></p> <p>Eine <b>Fixkombination</b> bietet hier den Komfort nur <b>eines einzigen Inhalierers</b> und <b>gleichzeitiger Inhalation zweier Substanzen in einem einzigen Inhaliervorgang</b>.</p>	
<p><b>Voraussetzung für eine möglichst gute bronchiale Deposition bei Inhalation</b></p> <p>Nach den bisherigen Ausführungen hängt der Erfolg einer inhalativen Therapie von vier Faktoren entscheidend ab:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Der Patient erhält ein Inhaliersystem, mit dem er umgehen kann! Grundsätzlich kann jeder Patient mit jedem zur Verfügung stehenden System zurecht kommen.</li><li>2. Die Inhalation von mehr als einer Substanz sollte, wenn eben möglich <b>nur ein Inhaliersystem</b> Verwendung finden!</li><li>3. Der korrekte Inhalationsvorgang wird zu Beginn der Therapie ausführlich erläutert und demonstriert, bei Vorhandensein von Demonstrationsgeräten auch eingeübt.</li></ol>	

Stellungnehmer: Dr. med. Thomas Hausen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
4. Der korrekte Inhalationsvorgang wird regelmäßig überprüft und eventuell korrigiert!	

Stellungnehmer: Dr. med. Thomas Hausen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Nur Ultibro® erfüllt die besten Voraussetzungen für die Inhalation von zwei Substanzen</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Auf dem deutschen Pharmamarkt wird zusätzlich <b>zur Fixkombination</b> Ultibro® im Breezhaler® aktuell <b>keine zweite Fixkombination</b> angeboten. In absehbarer Zeit ist mit einer zweiten Fixkombination auch nicht zu rechnen.</li><li>• Außer den zwei Einzelsubstanzen von Novartis im Breezhaler® existiert nur eine weitere Möglichkeit, beide Bronchodilatoren in zwei in etwa baugleichen Inhaliersystemen (Genuair® und Novolizer®) zu verordnen. Nachteil ist auf jeden Fall, dass hier zwei Inhaliersysteme Verwendung finden müssen und zwei Mal inhaliert werden muss (siehe unten).</li></ul>	<p>Siehe entsprechende Ausführungen zur Adhärenz und Compliance auf S. 84).</p>
<p><b>Compliance /Adhärenz</b></p> <p>Compliance kann man etwas vereinfacht formulieren als Summe von</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Einfacher Anwendung</li><li>• Möglichst wenig Anwendungen pro Tag und</li></ul>	<p>Siehe entsprechende Ausführungen zur Adhärenz und Compliance auf S. 84).</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Thomas Hausen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"><li>• Spürbarer Medikamentenwirkung (Linderung von Beschwerden / Nebenwirkung als „Hinweis“ auf einen Effekt)</li></ul> <p>Es ist eine seit Jahrzehnten bekannte Tatsache, dass eines der größten Probleme in der Langzeitbetreuung von chronisch Kranken die Compliance ist, ein Problem, das vor allem in der Hausarztpraxis zu finden ist, wo die Langzeitbetreuung in der Regel ja erfolgt.</p> <p>Die Compliance-Forschung hat belegen können, dass die Compliance abnimmt mit zunehmender Zahl der Medikamente bzw. Anwendungen pro Tag. Bei einmaliger Tabletten-Einnahme pro Tag betrug diese 80% und sank dann auf 69% (2 x / Tag) auf 38% (3 x pro Tag) (Mathes, Sclar). Diese Feststellung gilt aber ebenso oder vielleicht sogar ausgeprägter für die Inhalation (untersucht bei 55 076 Patienten : 43,3%; 37%, 30,2%, 23,0% je nach Häufigkeit der Anwendung pro Tag) (Edmont).</p> <p>Im Umkehrschluss kann die Compliance unter anderem gesteigert werden durch Reduktion der Zahl der täglich notwendigen Anwendungen.</p> <p>„Die einfachste und effektivste Möglichkeit zur Steigerung der Adhä-</p>	

Stellungnehmer: Dr. med. Thomas Hausen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>renz ist (Mathes):</p> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ Die Vereinfachung des Arzneimittelschemas, beispielsweise Reduktion der Tablettenzahl Hier Reduktion der Häufigkeit von Inhalationen</li><li>➤ Zusätzlich kann die Auswahl geeigneter Arzneimittel so gestaltet werden, dass diese auch bei unbefriedigender Einnahmetreue möglichst wirksam und sicher sind.</li></ul> <p>Jeder Kollege, der eine chronische Krankheit wie z.B. eine Hypertonie mit mehr als einer Substanz behandelt und dabei die Vorteile einer Fixkombination ungenutzt lässt, bringt die Compliance und den Therapieerfolg in arge Bedrängnis und begeht aus der Sicht der Compliance fast schon einen Kunstfehler.</p> <p>Es ist nur eine logische Folgerung, dass diese Forderung auch für die Fixkombination zweier oder mehrerer Substanzen bei einer inhalativen Therapie gelten muss.</p>	

Stellungnehmer: Dr. med. Thomas Hausen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Besondere Vorteile einer Fixkombination</b></p> <p>Die Erfahrung hat belegt, dass Patienten diejenige Therapie bevorzugen, die ihnen nach Einnahme / Inhalation umgehend eine spürbare Wirkung vermittelt und dazu neigt, diejenige zu unterlassen, die keine spürbare Wirkung / Nebenwirkung (für das LABA die Unruhe, Zittern und Herzklopfen) vermittelt. LABAs werden inhaliert, weil entweder die Verbesserung der Symptome oder das Spüren der Nebenwirkungen (Unruhe, Zittern, Herzklopfen) eine Wirksamkeit vermittelt. Im Gegensatz dazu sind Wirkung und Nebenwirkung bei den LAMA nicht so intensiv zu verspüren.</p> <p><b>Am teuersten ist der Inhalator, der nicht richtig benutzt wird (ADMIT)</b></p> <p>Wir wissen, dass circa 30% aller Asthmatiker, die ein inhalierbares Kortison (ICS) inhalieren sollen, diese Empfehlung nicht befolgen und damit gerade beim Asthma die Basistherapie unterlassen und bei Symptomen nur den Bronchodilatator inhalieren. Ganz einfach, weil von den ICS keine Sofortwirkung ausgeht und der Patient das als schlechtere /</p>	



Stellungnehmer: Dr. med. Thomas Hausen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>fehlende Wirkung interpretiert. Mit der Verordnung einer Fixkombination aus LABA plus ICS inhaliert der Patient bei Bedarf die spürbar lindernde Substanz und die prophylaktisch wirksame Substanz wird ihm sozusagen gleichzeitig „untergeschoben“.</p> <p>Für die COPD ist diese Gefahr sicher bei den LAMAs und LABAs geringer einzuschätzen. Aber auch hier besteht eine gewisse Gefahr, bei Notwendigkeit zur Inhalation beider Substanzen die „weniger“ wirksame / spürbare Substanz wegzulassen, in diesem Fall, das weniger spürbare LAMA, sofern die beiden Substanzen getrennt inhaliert werden sollen. Unter diesen Umständen entgeht dem Patienten eine Wirksteigerung.</p> <p>Wie bei der o.g. anderen Fixkombination wird auch bei Ultibro® die Möglichkeit des Weglassens unterbunden und die Compliance gesteigert. Das für den Patienten „weniger“ wirksame LAMA wird mit Inhalation des LABAs ebenso „untergeschoben“ wie bei der o.g. Fixkombination und die Effektivität der Therapie gesteigert. Zusätzlich geschieht dies in einem und nicht zwei Inhalationsvorgängen</p> <p>Es besteht immer die Gefahr, dass eine vermeintlich unzureichende The-</p>	

Stellungnehmer: Dr. med. Thomas Hausen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>rapie, die auf einer mangelnden Compliance beruht, vom behandelnden Arzt unnötigerweise gesteigert wird. Die Folge ist eine unnötige Verteuerung, wobei der Krankheitsverlauf in der Regel nicht verbessert und die Compliance nicht gesteigert wird. Der Patient wird diese Therapie mehr nach Gutdünken als gemäß den Empfehlungen seines behandelnden Arztes durchführen und damit den Erfolg auf's Spiel setzen.</p>	
<p><b>Besondere Aspekte bei der Betreuung von COPD-Patienten in der Hausarztpraxis</b></p> <p>In den zurück liegenden Jahrzehnten hat der Bürokratismus für die Arbeit am Patienten katastrophale Ausmaße angenommen. Immer weniger Zeit verbleibt für die direkte und vor allem für beide Seiten zufriedenstellende Betreuung.</p> <p>Für die Hausarztstätigkeit gilt bei der <b>Vielzahl der Patienten und Krankheiten aber auch in der Kürze der Zeit und für die Therapie</b> immer der Leitsatz,</p> <p style="text-align: center;">„so einfach wie eben möglich“</p> <p>und für die <b>Patienten-Compliance</b> zusätzlich,</p> <p style="text-align: center;">„so wenig Anwendungen pro Tag, wie eben möglich“</p>	

Stellungnehmer: Dr. med. Thomas Hausen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nur eine möglichst leicht umsetzbare Therapie wird begonnen und vom Patienten entsprechend den Vorgaben des behandelnden Hausarztes auch durchgeführt.</p> <p><b>Ersttherapie</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ Wird die Therapie COPD erstmalig gestellt und eine Behandlung vorgesehen, müssen folgende Punkte möglichst umgehend angegangen werden:</li></ul> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Krankheit und deren Probleme, aber vor allem die Notwendigkeit einer Therapie müssen erläutert werden.</li><li>2. Krankheitsakzeptanz muss geweckt werden.</li><li>3. Das / die Therapeutika muss / müssen erklärt werden, d.h. Wirkung aber auch potenzielle Nebenwirkungen.</li><li>4. Die korrekte Handhabung und die korrekte Inhalationstechnik müssen demonstriert werden.</li><li>5. Gegebenenfalls müssen die bürokratischen Vorgaben für das Einschreiben in das DMP-Programm COPD erfüllt werden.</li></ol>	

Stellungnehmer: Dr. med. Thomas Hausen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Langzeitbetreuung</b></p> <p>Stellt sich ein Patient mit einer bekannten COPD im weiteren Verlauf der Betreuung vor, muss in der Kürze der zur Verfügung stehenden Zeit</p> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ der aktuelle Befund erhoben und</li><li>➤ die Therapie an die aktuellen Beschwerden und Befund angepasst werden.</li><li>➤ Die Inhalationstechnik muss überprüft und eventuell korrigiert werden.</li><li>➤ Gleichzeitig sind eventuelle andere Beschwerden abzuklären und zu behandeln und auch die Komorbiditäten zu beachten.</li><li>➤ Unter der Voraussetzung, dass sich der Patient mit seiner COPD und seinen eventuell vorhandenen Komorbiditäten im bzw. den DMP Programm/en befindet, müssen zumindest während der Konsultation die für die Dokumentation geforderten Befunde erhoben werden, was wiederum zu einem erheblichen Zeitbedarf führt. Das können bei einem Patienten bis zu drei DMP-Dokumentationen mit unterschiedlichen Fragen sein.</li></ul>	

Stellungnehmer: Dr. med. Thomas Hausen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>➤ Dokumentation</p> <p>Stellt sich ein Patient mit einer COPD aus anderen Gründen vor, ist es empfehlenswert, dass sich der behandelnde Hausarzt auch schnell ein Bild von der COPD zu macht.</p> <p>Alle diese Voraussetzungen für eine erfolgreiche Hausarztstätigkeit und der Betreuung von chronischen Krankheiten, hier der COPD in der Kürze der Zeit, bei abnehmender Zahl von Hausärzten und bei zunehmendem Zeitdiebstahl durch ausufernde Bürokratie können nur erfüllt werden, wenn die dazu notwendigen Handlungen möglichst schnell und einfach durchführbar sind.</p>	

Stellungnehmer: Dr. med. Thomas Hausen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Zusatznutzen der ersten Fixkombination eines LAMA plus LABA (Ultibro®) für die Hausarztpraxis</b></p> <p>Die Präparatepalette von Novartis bietet für die Behandlung der COPD ein LAMA, ein LABA sowie die <b>Fixkombination</b> aus den beiden Einzelsubstanzen <b>in einem einzigen Inhaliersystem</b>.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ Es besteht die Möglichkeit die Therapie mit einer der Einzelsubstanzen zu beginnen und bis zur Zweifachtherapie (Ultibro®) zu steigern.</li><li>➤ Die Therapie beginnt und wird gesteigert <b>unter Beibehaltung eines einzigen Inhaliersystems</b>.</li><li>➤ Es muss <b>nur ein Inhaliergerät erklärt</b> und eine einzige Inhalationstechnik <b>einstudiert</b> und im weiteren Betreuungsverlauf <b>kontrolliert</b> werden! (Zeitaufwand; Intellekt des Patienten)</li></ul> <p>Daraus resultiert:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ für den Arzt ein reduzierter Zeitbedarf bei der Betreuung von Patienten mit COPD zu Beginn und im weiteren Verlauf.</li><li>➤ Für den Patienten eine einfache Handhabung mit nur einer einzigen Handhabung pro Tag mit</li></ul>	<p>Siehe entsprechende Ausführungen zur Adhärenz und Compliance auf S. 84).</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Thomas Hausen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"><li>➤ einer größeren Compliance,</li><li>➤ besserer bronchialer Deposition der Substanzen</li><li>➤ einer damit besseren Wirkmöglichkeit der Substanzen</li><li>➤ gleichbedeutend einer Reduktion von Exazerbationen,</li><li>➤ einem zufriedeneren Patient durch mehr Symptomlinderung und potenziell weniger Folgekosten für die Kassen.</li></ul>	

Stellungnehmer: Dr. med. Thomas Hausen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>A. Literatur</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Edmond et al. Relationship between daily dosing frequency, adherence, resource use, and costs <i>Respir. Med.</i> 2011, 105, 435-441</li><li>2. Hausen Asthma und COPD für die Hausarztpraxis / Thieme 2009 und 2011</li><li>3. Mathes, J.; Chr. Albus Verbesserung und Auswirkungen medikamentöser Therapietreue Übersichtsarbeit <i>Dt. Ärzteblatt</i> Jg. 111 / Heft 4 / Jan 2014</li><li>4. Rootsmensen et al.: Predictors of Incorrect Inhalation Technique in Patients with Asthma or COPD: A Study Using a Validated Videotaped Scoring Method <i>J. of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery</i> Vol. 23, No. 5, 2010</li><li>5. Sclar et al. <i>Infect Agents Dis</i> 1994;3:266-73</li><li>6. Tashkin DP, Klein GL, Colman SS, Zayed H., Schonfeld WH Comparing COPD Treatment: Nebulizer, metered dose inhaler and concomitant therapy <i>Am. J. Med.</i> 2007; 120:435-41</li><li>7. Van der Palen J, Klein JJ, van Herwaarden CLA, Zielhuis GA,</li></ol>	



Stellungnehmer: Dr. med. Thomas Hausen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seydel ER. Multiple inhalers confuse asthma patients Eur. Respir.J. 1999;14:1034-37	

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme

#### 5.4 Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Datum	<< 03.März.2014 >>
Stellungnahme zu	<< Indacaterol/Glycopyrronium>>
Stellungnahme von	<< <i>Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin</i> >>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Ausschluss von Patienten mit inhalativen Kortikosteroiden von der Nutzenbewertung</b></p> <p>Die Nutzenbewertung des IQWiG basiert auf der QUANTIFY-Studie, einer doppelblinden, multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Studie mit einer Behandlungsdauer von 6 Monaten.</p> <p>Es ist anzuerkennen, dass der pU diese Studie speziell für den AMNOG Prozess konzipiert hat und ausschliesslich in Deutschland durchgeführt hat, sodass eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungsalltag sichergestellt werden kann.</p> <p>Im Rahmen dieser Studie wurde die Therapie mit inhalativen Kortikosteroiden nicht beeinflusst. Die Patienten, welche bereits zu Studienbeginn stabil mit inhalativen Kortikosteroiden (ICS) behandelt wurden, mussten diese Begleitmedikation weiterführen. Somit erhielten 41% der Studienpatienten ICS.</p> <p>Das IQWiG argumentiert, dass die ICS-Therapie nicht leitlinienkonform sei, da lediglich 3 der 934 Patienten im Vorjahr mehr als 2 Exazerbationen hatten. Demzufolge berücksichtigt das IQWiG die Daten der Patienten mit ICS-Behandlung im Rahmen der Nutzenbewertung nicht (1).</p> <p>Auch wenn die IQWiG Argumentation schlüssig erscheint, so ist anzumerken, dass sich die in den Leitlinien genannte Anzahl an Exazerbationen auf das Jahr vor ICS-Initiierung bezieht. Die Dokumentation dieser Exazerbationen beinhaltet bereits eine große</p>	<p>Im Rahmen der Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden in Anbetracht der nicht mehr gültigen Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) COPD und unter Berücksichtigung der im Stellungnahmeverfahren zur Nutzenbewertung von Indacaterol/Glycopyrronium vorgetragene Argumente der Einsatz von ICS für Patienten mit COPD Stufe III und Stufe IV bei mindestens zwei Exazerbationen pro Jahr als indiziert angesehen. Daher wird die Charakterisierung der Patientengruppe, für die eine zusätzliche Gabe von ICS angezeigt ist, dahingehend konkretisiert, dass die Anzahl der Exazerbationen von mehr als zwei Exazerbationen auf mindestens zwei Exazerbationen pro Jahr angepasst wird.</p> <p>Von dem pharmazeutischen Unternehmer wurde im Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V die direkt vergleichende, randomisierte und kontrollierte Studie QUANTIFY (QVA149ADE01) zum Nachweis des Zusatznutzens von Indacaterol/Glycopyrronium im Vergleich zu Tiotropium plus Formoterol vorgelegt. In die 6-Monatsstudie wurden 934 Patienten im Alter von mehr als 40 Jahren mit einer Raucheranamnese von mindestens zehn Packungsjahren<sup>a</sup> eingeschlossen, die zu Beginn der Run-In-Phase einen Post-Bronchodilatator-FEV<sub>1</sub>-Wert zwischen 30 % und 80 % Soll aufwiesen, entsprechend COPD Stufe II und Stufe III. Die Patienten im Prüfarm (N = 476) wurden mit einmal täglich Indacaterol/Glycopyrronium behandelt, im Kontrollarm (N = 458) wurde mit zweimal täglich Formoterol und einmal täglich Tiotropium behandelt. Neben 26 Teilnehmern mit COPD der Stufe I, Stufe IV oder mit unklarem COPD-Schweregrad bestand die Studienpopulation hauptsächlich aus Patienten mit COPD Stufe II (56 %) und Stufe III (42 %).<sup>b</sup> Bei 41 %</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unschärfe, da einerseits die Leitlinien den Begriff einer Exazerbation nicht näher definieren und die Angabe der Patienten bezüglich deren Exazerbationshistorie sehr ungenau ist. Dies liegt daran, dass die Therapie-Initiierung meist mehrere Jahre zurückliegt und der Patient Schwierigkeiten hat den Begriff einer Exazerbation zu verstehen. Im Rahmen einer klinischen Studie ist die exakte Abbildung der Exazerbationshistorie zum Zeitpunkt der ICS-Initiierung daher schwer abbildbar, sodass im Allgemeinen von einer medizinisch leitliniengerechten Indikation ausgegangen werden kann.</p> <p>Darüber hinaus belegen kürzlich veröffentlichte Daten einer deutschen COPD Population (ADELPHI), dass bereits 51,3% (57,9%) der Patienten im GOLD A (bzw. GOLD B)-Studium, d.h. mit geringem Exazerbationsrisiko, inhalative Kortikosteroide erhalten (2). Dies zeigt den Widerspruch zwischen der Versorgungsrealität und der Therapie gemäß Leitlinie.</p> <p>Diese Sachlage kann durchaus kontrovers diskutiert werden.</p> <p>Selbst wenn man der strengen Auslegung des IQWiG in Bezug auf die leitliniengerechte Behandlung mit ICS folgt und 41% der Studienpopulation ausschliesst, bleibt die statistische Signifikanz bei dem Parameter Atemnot, gemessen mit Hilfe der TDI-Responder, bestehen. Dies bestätigt die Robustheit und Ergebnissicherheit der Studie.</p>	<p>der Patienten der Studienpopulation wurde eine bereits bestehende Therapie mit ICS in der Studie beibehalten. Diese ICS-Therapie entsprach bei ca. 98 % dieser Patienten nicht den durch die zweckmäßige Vergleichstherapie vorgegebenen Bedingungen. Die Therapie mit ICS ist zusätzlich zur Basistherapie beim Vorliegen von mindestens zwei Exazerbationen im Vorjahr vor ICS-Therapiebeginn vorgesehen. Anhand der vorliegenden Evidenz zeigt sich eine signifikante, aber nur mäßige Senkung der Exazerbationsrate durch ICS-Gabe. Der Median der jährlichen Exazerbationsrate der mit ICS behandelten Teilnehmer lag bei ca. 1,0 im Vergleich zu 1,3 bei den mit Placebo behandelten Teilnehmern.<sup>c</sup> Demnach ist eine Exazerbationsrate in der mit ICS behandelten Studienpopulation von mindestens einer Exazerbation jährlich zu erwarten. In der QUANTIFY-Studie wurden die Exazerbationen im Jahr vor Studienbeginn betrachtet. Der Anteil von mit ICS-behandelten COPD-Patienten mit einer Exazerbation lag bei 19,6 %. Der Anteil von mit ICS-behandelten COPD-Patienten mit mindestens zwei Exazerbationen pro Jahr betrug in der Studie 2,1 %. Aufgrund dieser Daten, unter Berücksichtigung der ausgeführten Evidenz zu den erwarteten Effekten von ICS auf die Exazerbationsrate, kann angenommen werden, dass die ICS-Therapie bei der Mehrzahl der Studienpatienten nicht indikationsgerecht durchgeführt wurde. Daher wurde die mit ICS behandelte Patientenpopulation von der Bewertung ausgeschlossen.</p> <p>Auch im Stellungnahmeverfahren wurde bestätigt, dass eine Divergenz zwischen dem Einsatz von ICS bei Patienten mit COPD im Versorgungsalltag und der leitliniengerechten ICS-Gabe besteht.</p> <p>_____</p> <p><sup>a</sup> Zehn Packungsjahre sind definiert als 20 Zigaretten pro Tag über einen Zeitraum von zehn Jahren bzw. zehn Zigaretten am Tag über einen Zeitraum von 20 Jahren.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><sup>b</sup> Der pU fasst im Dossier zur Nutzenbewertung die Patienten mit COPD Stufe I und Stufe II sowie Stufe III und Stufe IV in die Patientengruppen „COPD Stufe ≤ II“ bzw. „COPD Stufe ≥ III“ zusammen. Aufgrund der geringen Patientenzahlen ist dieses Vorgehen vernachlässigbar (Patienten mit COPD Stufe II ohne ICS-Therapie n = 345, inklusive n = 3 Patienten mit COPD Stufe I ohne ICS (im Folgenden: „Patienten mit COPD Stufe II“); Patienten mit COPD Stufe III ohne ICS-Therapie n = 190, inklusive n = 1 Patienten mit COPD Stufe IV ohne ICS (im Folgenden: „Patienten mit COPD Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr“)).</p> <p><sup>c</sup> IQWiG. Indacaterol/Glycopyrronium – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A13-40), 12.02.2014.</p>
<p><b>Statistische Signifikanz bei CAT-Responder</b></p> <p>Gewichtiger scheint uns jedoch die Anerkennung eines Zusatznutzens basierend auf der statistisch signifikanten CAT Respondderate</p> <p>Der DGP vertritt die Meinung, dass das IQWiG der CAT-Responderrate aufgrund der statistisch signifikanten Überlegenheit von Indacaterol/Glycopyrronium gegenüber Tiotropium + Formoterol ebenfalls einen Zusatznutzen zuweisen sollte (RR 0,76 [0,62; 0,95], p=0,013; Tabelle 11, Seite 19 IQWiG Nutzenbewertung).</p> <p>Der COPD Assessment Test ist ein Fragebogen zur Lebensqualität (3, 4), welcher aufgrund seiner Einfachheit in der Praxis sehr häufig eingesetzt wird. Da die Lebensqualität ein für den Patienten gewichtiger Parameter ist, ist nicht nachzuvollziehen, wieso die statistische Signifikanz unberücksichtigt bleibt.</p>	<p>Der COPD-Assessment-Test (CAT) wurde in der QUANTIFY-Studie zur Messung von COPD-Symptomen und der damit verbundenen Beeinträchtigung des Alltags als Morbiditätsparameter verwendet. Es wurde die Veränderung der Gesamtpunktzahl im Vergleich zur Baseline und die Anzahl an CAT-Respondern (Patienten mit einer Veränderung um mindestens zwei Punkte in der Gesamtpunktzahl) untersucht. Die klinisch relevante Veränderung des COPD-Assessment-Test bei der Gesamtpopulation von Patienten mit COPD Stufe II und Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr wird für die Bewertung des Zusatznutzens als relevant angesehen.</p> <p>Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Indacaterol/Glycopyrronium für die Gesamtpopulation von Patienten mit COPD Stufe II und Patienten mit COPD Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein. Die Ergebnisse zur Morbidität, hier die Ergebnisse zu den Endpunkten „Transition Dyspnea Index (TDI)“ und „COPD-Assessment-</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Daher sprechen wir uns für eine Re-Evaluierung dieses Endpunktes aus.	Test (CAT)“, werden als eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß § 5 Absatz 7 i.V.m. § 2 Absatz 3 AM-NutzenV bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens bewertet.

### Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

## Literaturverzeichnis

- (1) IQWiG. IQWiG-Berichte - Nr. 205, Indacaterol/Glycopyrronium – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V . Stand: 2014 February 12; URL: <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/86/#tab/nutzenbewertung> (abgerufen am 19. Feb 2014).
- (2) Vogelmeier et al, Anwendung der GOLD 2011 Klassifizierung bei COPD-Patienten in Deutschland, Pneumologie 2013; 67 – V181; URL: <https://www.thieme-connect.de/ejournals/abstract/10.1055/s-0033-1334664> (abgerufen am 27. Feb 2014).
- (3) Jones et al, Development and first validation of the COPD Assessment Test, Eur. Resp. J. 2009; 34: 648-654; URL: <http://erj.ersjournals.com/content/34/3/648.full.pdf+html> (abgerufen am 27. Feb 2014).
- (4) Jones P, Tabberer M, Chen W-H. Creating scenarios of the impact of COPD and their relationship to COPD Assessment Test (CAT<sup>TM</sup>) scores. BMC Pulmonary Medicine 2011;11(1):42; URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3199910/pdf/1471-2466-11-42.pdf>



## 5.5 Stellungnahme Verband Forschender Arzneimittelhersteller

Datum	10.03.2014
Stellungnahme zu	Indacaterol/Glycopyrronium (Ultibro® Breezhaler®, Xoterna® Breezhaler®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.</i> <i>Hausvogteiplatz 13</i> <i>10117 Berlin</i> Dr. Andrej Rasch / Dr. Ch.-Markos Dintsios

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Einleitung</b></p> <p>Am 17. Februar 2014 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für die Wirkstoffkombination Indacaterol/Glycopyrronium (Ultibro® Breezhaler®, Xoterna® Breezhaler®) von Novartis Pharma GmbH veröffentlicht. Indacaterol/Glycopyrronium ist angezeigt für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD). Die Bewertung erfolgte entsprechend der Festlegung des G-BA im Vergleich zur Kombinationstherapie aus langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol, Salmeterol) und/oder Tiotropium (zusätzlich inhalative Corticosteroide (ICS) bei COPD Stufe III/IV mit mehr als 2 Exazerbationen pro Jahr) als zweckmäßige Vergleichstherapie. Das IQWiG unterteilt in seiner Bewertung das Anwendungsgebiet in vier Subpopulationen. Für (i) Patienten mit COPD Stufe II sieht das Institut einen Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen, für (ii) Patienten mit COPD Stufe III und höchstens 2 Exazerbationen pro Jahr einen Hinweis auf geringen Zusatznutzen, für (iii) Patienten mit COPD Stufe IV und höchstens 2 Exazerbationen pro Jahr sowie für (iv) Patienten mit COPD Stufe III oder IV und mehr als 2 Exazerbationen pro Jahr jeweils keinen Zusatznutzen.</p> <p>Die Bewertung beruht auf der direkt vergleichenden multizentri-</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>schen randomisiert-kontrollierten Studie (QUANTIFY - QVA149ADE01) zu Indacaterol/Glycopyrronium im Vergleich mit der Kombination aus Tiotropium plus Formoterol bei Patienten der COPD Stufen II und III. Das Beibehalten einer bereits bestehenden ICS-Therapie entsprach nach Auffassung des Instituts bis auf wenige Ausnahmen nicht der Vorgabe an die Vergleichstherapie. Diese Teilpopulation der Studie (41 %) wurde daher von der Bewertung ausgeschlossen. Für Patienten der COPD Stufe IV sowie solche mit Voraussetzungen einer ICS-Therapie (Subpopulationen iii und iv) lagen nach Auffassung des IQWiG keine relevanten Daten vor.</p> <p>Bei der Auswertung der einzelnen Endpunkte sieht das IQWiG zunächst einen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich des Anteils der Transition Dyspnea Index (TDI)-Responder. Aufgrund eines Hinweises auf Effektmodifikation (Interaktionstest mit <math>p=0,073</math>) durch den COPD-Schweregrad ergibt sich ein Hinweis auf geringen Zusatznutzen für die Subgruppe der Patienten mit COPD Stufe III und höchstens 2 Exazerbationen pro Jahr. In der Subgruppe der Patienten mit COPD Stufe II ist der Unterschied nicht statistisch signifikant und wird daher auf einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen abgestuft.</p> <p>Beim Endpunkt der COPD Assessment Test (CAT)-Responder verneint das IQWiG einen Zusatznutzen aufgrund der Einstufung des Endpunktes als nicht schwerwiegende Symptomatik sowie einer angeblich geringfügigen Effektstärke, da die obere Grenze des Konfidenzintervalls oberhalb der institutseigenen Grenze von 0,90 liegt.</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bei den Endpunkten moderate und schwere Exazerbationen wurden zunächst keine signifikanten Unterschiede festgestellt. Aus einem Hinweis auf Effektmodifikation (Interaktionstest mit <math>p=0,10</math>) bei Patienten mit COPD Stufe III und höchstens 2 Exazerbationen zeigte sich zwar ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Indacaterol/Glycopyrronium bei moderaten Exazerbationen, doch wurde auch dieser aufgrund eines angeblich geringfügigen Effekts gänzlich verneint.</p> <p>Bei den Daten zu gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie bei Nebenwirkungen stellte das IQWiG keine Unterschiede fest.</p>	
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Im Rahmen seiner Nutzenbewertung hat das IQWiG einen medizinisch-fachlichen Berater (Thomas O. F. Wagner, Universitätsklinikum Frankfurt am Main) eingebunden. Die Fragen an und die Antworten externer Personen dienen der Meinungsbildung beim IQWiG und können dadurch die Ergebnisse der Nutzenbewertung durchaus beeinflussen, weil sie zwangsläufig ein subjektives Moment beinhalten. Aus diesem Grund und um das Transparenzgebot, das sich das IQWiG selbst auferlegt hat, einzuhalten, sollten sowohl die Fragen als auch die Antworten veröffentlicht werden, damit der pharmazeutische Unternehmer (pU) dazu Stellung nehmen kann. Außerdem wäre es wünschenswert, wenn in zukünftigen Verfahren mehrere Sachverständige beteiligt werden (z.B. per Delphi-Panel), um das potenzielle Risiko einzudämmen, die Nutzenbewertung auf ggf. verzerrte Einzelmeinungen aufzubauen. Die Einbeziehung medizinischer Fachgesellschaften so-</p>	<p>Bezüglich der Beteiligung von Experten oder Patientenorganisationen sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht.</p> <p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverstand einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Einbindung von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wie der Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen ist vor diesem Hintergrund zu fordern.</p>	
<p><b>2.1 Kurzfassung und 2.2 Fragestellung in Kombination mit 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen und 2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</b></p> <p>Die vorliegende Bewertung zeigt trotz teils positiver Empfehlungen seitens des IQWiG eine Reihe von bekannten methodischen Problemen auf. So wird die Studienpopulation zunächst aufgrund von partiellen Inkongruenzen zur Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie formal um einen beträchtlichen Teil reduziert. Eine Übertragbarkeit der Ergebnisse der ausgeschlossenen Patientenpopulation wird nicht diskutiert. Ebenso wenig wird der daraus resultierende Power-Verlust adressiert. Aus Hinweisen auf Effektmodifikation werden Subgruppen gebildet, ohne dass den einschlägigen – und bereits vielfach diskutierten - Standards zum Umgang mit Subgruppenanalysen adäquat Rechnung getragen wird.</p> <p>Bedenklich bleiben auch die Einstufung der Relevanz einzelner Endpunkte seitens des Instituts sowie die Anwendung des eigenen - vom G-BA und den fachlichen Kreisen ob seiner Werturteile beinhaltenden nicht akzeptierten - Algorithmus zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens.</p> <p>So stellt z.B. das IQWiG fest, dass sich hinsichtlich der moderaten Exazerbationen bei Patienten in COPD-Stufe III (ohne ICS) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Indacaterol/Glycopyrronium zeigte. Dieser Effekt war jedoch laut</p>	<p><i>Moderate und schwere Exazerbationen</i></p> <p>In der QUANTIFY-Studie wurde eine Exazerbation definiert als eine Symptomverschlechterung, die zu einer Behandlung mit Corticosteroiden und/oder Antibiotika oder einem Notaufnahmebesuch oder Krankenhausaufenthalt führt. Eine Verschlechterung der Symptomatik zeigt sich durch die Verschlechterung von zwei oder mehr Hauptsymptomen (Dyspnoe, Sputumvolumen, purulentes Sputum) an mindestens zwei aufeinander folgenden Tagen oder durch die Verschlechterung eines Hauptsymptoms zusammen mit einer Steigerung des Schweregrads eines Nebensymptoms (Halsschmerzen, Erkältung (Nasensekret und/oder verstopfte Nase), Fieber ohne andere Ursache, Husten, Gieren) an mindestens zwei aufeinander folgenden Tagen. Ereignisse wurden als moderate Exazerbationen eingestuft, wenn die Therapie eine Behandlung mit Corticosteroiden und/oder Antibiotika umfasste. Bei der Therapie schwerer Exazerbationen war eine Hospitalisierung von mindestens 24 Stunden notwendig.</p> <p>Die Ergebnisse zum Endpunkt „Moderate Exazerbationen“ zeigen bei der Gesamtpopulation von Patienten mit COPD Stufe II und Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Aufgrund des Hinweises auf Interaktion wurde eine Subgruppenanalyse durchgeführt.</p> <p>Die Subgruppenanalyse nach Schweregrad zeigt für Patienten mit COPD Stufe II keinen signifikanten Unterschied, jedoch für Patienten mit COPD Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr ist die Anzahl an moderaten Exazerbationen zugunsten von In-</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG nicht mehr als geringfügig. Eine Diskussion zur Bestimmung der Endpunktkategorie findet in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht statt. Lediglich aus der Einschätzung des IQWiG, dass der o.g. Effekt als geringfügig einzustufen ist, kann gefolgert werden, dass eine moderate (und nicht mehr milde) Exazerbation der Kategorie „nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen“ zugeordnet werden. Es ist bedauerlich, dass das IQWiG hierzu die Einstufung nicht kommentiert, da diese Sichtweise zumindest nicht selbstverständlich erscheint und durchaus einer inhaltlichen Würdigung bedarf. Der Unterschied einer moderaten Exazerbation zu einer als „schwer“ definierten Exazerbation bestand lediglich in fehlender Hospitalisierung für <math>\geq 24</math> Stunden. Ebenso bleibt unberücksichtigt, dass damit eine moderate akute Exazerbationen bezüglich der vom IQWiG vorgenommen Kategorisierung einer milden Exazerbation entspricht.</p> <p>Ferner zeigte sich beim Endpunkt CAT-Responder laut dem Institut, dass „aus der Betrachtung der CAT-Werte zu Studienbeginn in Verbindung mit den erhobenen Dimensionen“ der CAT der Endpunktkategorie „nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen“ zugeordnet werden soll. Im Gegensatz zu der etwas ausführlicheren Beschreibung rund um die Einstufung der TDI-Responder, wird die Bestimmung der Endpunktkategorie für die CAT-Responder ohne weitere Kommentierungen vollzogen. Die Tragweite dieser Einstufung in Kombination mit den verwendeten inferenzstatistischen Schwellenwerten für die erzielten Konfidenzintervalle wird in der folgenden Ausführung ersichtlich. In der hier vorliegenden Bewertung zeigt sich nämlich</p>	<p>dacaterol/Glycopyrronium signifikant reduziert. Die Änderung der Rate an moderaten Exazerbationen wird für die Bewertung des Zusatznutzens als relevant angesehen.</p> <p>Die Ergebnisse zum Endpunkt „Schwere Exazerbationen“ zeigen bei der Gesamtpopulation von Patienten mit COPD Stufe II und Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Aufgrund des Hinweises auf Interaktion wurde eine Subgruppenanalyse durchgeführt. Die Subgruppenanalyse nach Schweregrad zeigt ebenfalls für beide Subpopulationen keinen statistisch signifikanten Effekt.</p> <p>Ein Zusatznutzen von Indacaterol/Glycopyrronium im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für die Teilpopulation der Patienten mit COPD Stufe II als auch für die Gesamtpopulation von Patienten mit COPD Stufe II und Patienten mit COPD Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr für die Endpunkte „Moderate Exazerbationen“ und „Schwere Exazerbationen“ nicht belegt.</p> <p>Für die Teilpopulation von Patienten mit COPD Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr zeigt sich jedoch ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Indacaterol/Glycopyrronium. Die Änderung der Rate an moderaten Exazerbationen bei Patienten mit COPD Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr wird für die Bewertung des Zusatznutzens als relevant angesehen.</p> <p><i>COPD-Assessment-Test (CAT)</i></p> <p>Der COPD-Assessment-Test (CAT) wurde in der QUANTIFY-Studie zur Messung von COPD-Symptomen und der damit verbundenen Beeinträchtigung des Alltags verwendet. Es wurde die Veränderung der Gesamtpunktzahl im Vergleich zur Baseline und die Anzahl an CAT-</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>am Beispiel des Endpunktes CAT-Responder eine deutliche Inkompatibilität innerhalb des Methodenpapiers des IQWiG, die nach Auffassung des vfa nicht nur im vorliegenden Fall zu einer verfälschten Empfehlung an den G-BA führen kann. Das IQWiG bewertet die positiven Therapieeffekte für diesen Endpunkt wie folgt: „Die Bewertung wurde auf Basis der Responderanalysen des Summenscores durchgeführt, also des Anteils der Patienten mit einer Reduktion des Scores um mindestens 2. Für diesen Endpunkt zeigte sich bei der relevanten Teilpopulation der Studie QUANTIFY ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, der jedoch nur eine geringfügige Effektstärke zeigt (siehe Abschnitt 2.5.1). Insgesamt ergibt sich aus diesem Ergebnis kein Zusatznutzen von Indacaterol/ Glycopyrronium im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Tiotropium plus Formoterol für diesen Endpunkt.“</p> <p>Diese Einschätzung des Instituts widerspricht jedoch nach Auffassung des vfa sowohl den institutseigenen Methoden in der aktuellen Version 4.1 hinsichtlich der Interpretation der klinischen Relevanz bzw. des Ausmaßes des Zusatznutzens, als auch den gesetzlichen Vorgaben zur Kategorisierung des Ausmaßes. Hinsichtlich des Umgangs mit Responderanalysen heißt es im Methodenpapier, dass bei diesen Analysen die Anwendung eines validiertes bzw. etabliertes Responsekriterium (z. B. im Sinne einer individuellen Minimal Important Difference) erforderlich sei. Zusätzlich stellt das IQWiG selbst fest: „Liegt bei einer solchen Auswertung ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Anteile an Respondern zwischen den Gruppen vor, wird dies, so-</p>	<p>Respondern (Patienten mit einer Veränderung um mindestens zwei Punkte in der Gesamtpunktzahl) untersucht. Die Responderanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Indacaterol/Glycopyrronium für die Gesamtpopulation von Patienten mit COPD Stufe II und Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr. Die Veränderung der CAT-Werte wird als Verringerung einer relevanten Symptomatik eingestuft. Aufgrund des Fehlens eines Hinweises auf Interaktion wurde keine Subgruppenanalyse dargestellt. Die klinisch relevante Veränderung des COPD-Assessment-Test bei der Gesamtpopulation von Patienten mit COPD Stufe II und Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr wird für die Bewertung des Zusatznutzens als relevant angesehen.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität, zur Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen ergibt sich für Indacaterol/Glycopyrronium gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Formoterol in Kombination mit Tiotropium bei der Gesamtpopulation von Patienten mit COPD Stufe II und Patienten mit COPD Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr keine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie relevanten Nutzens, insbesondere keine Abschwächung schwerwiegender Symptome, keine moderate Verlängerung der Lebensdauer, keine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder keine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen. Deshalb ist eine Einstufung als beträchtlich Zusatznutzen nicht gerechtfertigt. Bei der Dossiererstellung wurden nicht alle patientenrelevanten Endpunkte vom pharmazeutischen Unternehmer berücksichtigt. Wesentli-</p>



Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>fern keine spezifischen Gründe dagegen sprechen, als Nachweis eines relevanten Effekts angesehen, da die Responsedefinition bereits eine Schwelle der Relevanz beinhaltet.“ Hieraus ist zunächst festzuhalten, dass beim Vorliegen eines statistisch signifikanten Unterschieds bei einem etablierten Responsekriterium von einem klinisch relevanten Effekt bzw. von einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen auszugehen ist. Beides ist im vorliegenden Fall gegeben. So stellt das IQWiG hinsichtlich des Responsekriteriums fest: „Die mittlere Änderung des CAT-Summenscores fließt nicht in die Bewertung ein. Abweichend vom Vorgehen des pU wird nur die Responderanalyse eingeschlossen, da diese eine Einschätzung der Relevanz des Effekts erlaubt. Wie im Dossier wird als Responsekriterium eine Reduktion des Summenscores von mindestens 2 Punkten verwendet, da es sich um einen validierten Wert handelt“. Ebenso liegt ein statistisch signifikanter Effekt vor (RR: 0,76 (95% KI: 0,62; 0,95), p=0,013). Damit liegt entsprechend den Allgemeinen Methoden des IQWiG ein relevanter Effekt vor, der vom Institut dennoch in der Bewertung “nur eine geringfügige Effektstärke zeigt“.</p> <p>Dieser institutseigenen Vorgabe zur Einschätzung der Effektrelevanz widersprechen damit die zusätzlichen Anforderungen im Rahmen der neuen Methodik zur Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzens (inferenzstatistische Schwellenwerte für Konfidenzintervalle). Bei der Festlegung der Schwellenwerte für die nicht schwerwiegenden (bzw. schweren) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) oder Nebenwirkungen gilt laut IQWiG: „Ein „geringer Zusatznutzen“ erfordert die Unterschreitung eines Schwellenwerts</p>	<p>che Ziele der COPD-Behandlung sind die Verbesserung der Lebensqualität, die Senkung der Morbidität (Dyspnoe, Husten, Exazerbationsraten, körperliche Belastbarkeit, Hospitalisierung aufgrund der COPD) und der Mortalität. In den Studien zu Indacaterol/Glycopyrronium wurde kein Instrument zur Messung der körperlichen Belastbarkeit eingesetzt. Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Indacaterol/Glycopyrronium für die Gesamtpopulation von Patienten mit COPD Stufe II und Patienten mit COPD Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein. Die Ergebnisse zur Morbidität, hier die Ergebnisse zu den Endpunkten „Transition Dyspnea Index (TDI)“ und „COPD-Assessment-Test (CAT)“, werden als eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß § 5 Absatz 7 i.V.m. § 2 Absatz 3 AM-NutzenV bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens bewertet.</p>



Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>von 0,90. Dies ist in der in § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV formulierten Anforderung an einen geringen Zusatznutzen, dass es sich um eine moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung handeln muss, begründet. Dem Verfahren ist somit implizit, dass (auch statistisch signifikante) Effekte, die aber nur als geringfügig bewertet werden, zur Einstufung in die Kategorie „kein Zusatznutzen“ führen.“</p> <p>Zumindest bei Response-definierten Endpunkten widerspricht dieser Algorithmus den zuvor eigens definierten Kriterien, wonach eben ein signifikanter Unterschied bezüglich der Anteile an Respondern zwischen den Gruppen als Nachweis eines relevanten Effekts anzusehen ist, da die Responsedefinition bereits eine Schwelle der Relevanz beinhaltet. In der Tabelle 13 der Allgemeinen Methoden (Version 4.1) stellt das Institut selbst fest, dass bei Symptomen, die als „nicht schwerwiegend“ eingeschätzt werden, das Ausmaß „gering“ mit der Beschreibung „Relevante Vermeidung“ belegt ist. Ebendiese relevante Vermeidung ist bei einem Responder-Kriterium in Kombination mit einem statistisch signifikanten Unterschied im Sinne einer Relevanzbewertung nach Abschnitt 7.3.3 der Allgemeinen Methoden zwangsläufig gegeben.</p> <p>Das Vorgehen des IQWiG ist aus Sicht des vfa nicht nur zu beanstanden, weil es den eigenen Methoden, so wie sie in der Version 4.1 festgehalten werden, widerspricht, sondern auch, weil es kaum zielführend sein kann, wie bereits weiter oben angerissen, auf ein bestehendes Relevanzkriterium des als Respondermaß definierten Effektes (2 Punkte Differenz auf der entsprechenden Skala) ein weiteres Relevanzkriterium, nämlich das des oberen</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Konfidenzintervalls für die Zusatznutzenkategorie gering (<math>KI_0=0,9</math>) aufzustülpen. Dies kommt einer Doppelung der Relevanzkriterien gleich und kann somit auch erkenntnistheoretisch weder als sinnvoll noch als zielführend anerkannt werden. Durch das Erreichen des Responsekriteriums ist bereits die Relevanzschwelle für den entsprechenden Endpunkt bereits erreicht worden. Diese auf Basis eines nicht akzeptierten konstruierten Klassifikationsalgorithmus im Nachgang in Frage zu stellen, widerspricht auch den Standards der Evidenz-basierten Medizin, die bereits durch das Erreichen des Responderkriteriums erschöpfend erfüllt werden.</p> <p>Trotz der grundsätzlich ablehnenden Haltung zur abstrakten Operationalisierung des IQWiG (inferenzstatistische Schwellenwerte für Konfidenzintervalle), ergäbe sich aus den oben genannten Einwänden nach Auffassung des vfa zumindest die Notwendigkeit zur Homogenisierung der methodischen Begriffe und der Anforderungen im Methodenpapier. So sollte beim Vorliegen eines akzeptierten Responder-Kriteriums in Kombination mit einem statistisch signifikanten Unterschied davon ausgegangen werden, dass dies als Nachweis eines relevanten Effekts im Sinne eines mindestens geringen Zusatznutzens gilt, da die Responsedefinition bereits eine Schwelle der Relevanz beinhaltet. Eine regelhafte Unterschreitung eines Schwellenwerts von 0,90 bei nicht schwerwiegenden Symptomen erscheint hier inkompatibel zu den aktuellen Anforderungen des Instituts an die Schwelle zur klinischen Relevanz. Analog sollten nach Auffassung des vfa dann beim Vorliegen eines akzeptierten Responder-Kriteriums in einem Endpunkt auch die Schwellenwerte für obere Konfidenzintervalle um eine</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Stufe angepasst werden (z.B. durch aktuell gültige Schwellenwerte für schwerwiegende Symptome und HRQoL).</p> <p>Da der G-BA in allen abgeschlossenen Verfahren auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik (gemäß Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor bzw. Allgemeinen Methoden 4.1) zur Feststellung eines Zusatznutzens explizit nicht abgestellt hat, sich jedoch in vielen anderen methodischen Aspekten der Nutzenbewertung am Methodenpapier des Auftragsinstituts ausdrücklich orientiert, sollten statistisch signifikante Unterschiede bei Endpunkten mit einem akzeptierten Responder-Kriterium nicht als irrelevant eingestuft werden. In diesem Kontext sei hier unterstützend auf das Urteil des LSG Berlin-Brandenburg (Az.: L 1 KR 184/11 ER) gegen die Festsetzung eines Festbetrags für das Arzneimittel Cipralex® (Wirkstoff Escitalopram) verwiesen. Die Problematik einer verfahrensinkonsistenten Abweichung von den IQWiG-Kriterien zur Interpretation von klinisch relevanten Parametern auf Basis der statistischer Signifikanz wurde hierbei deutlich thematisiert. Der seitens des G-BA in einem Einzelfall in Frage gestellte „Schluss von statistischer Signifikanz auf klinische Relevanz“ konnte durch das LSG Berlin-Brandenburg im Verfahren nicht mehr nachvollzogen werden.</p>	

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme

## 5.6 Stellungnahme Almirall Hermal GmbH

Datum	07.03.2014
Stellungnahme zu	Indacaterol/Glycopyrroniumbromid (Ultibro® Breezhaler®, Xoterna® Breezhaler®)
Stellungnahme von	Almirall Hermal GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Stellungnahme bezieht sich auf folgende vier Aspekte:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Die „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ (Vorgang 2013-11-15 D-081) [1] ist nicht auf dem aktuellen Stand von Mai 2013 wie angegeben.</li> <li>2. Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde auf der Grundlage einer nicht mehr gültigen Leitlinie, der Nationalen VersorgungsLeitlinie COPD (NVL COPD) [2], festgelegt.</li> <li>3. Die in der Dossierbewertung des Instituts [3] dargestellten „Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient“ (Tabelle 18, S. 50) sind unvollständig.</li> <li>4. Die zur Quantifizierung der Zielpopulation herangezogenen Quellen sind nicht geeignet und führen zur Über- bzw. Unterschätzung der Patientengruppen mit und ohne Zusatznutzen.</li> </ol> <p>Die ersten zwei Sachverhalte werden im Folgenden gemeinsam erläutert. Aspekte 3 und 4 werden unter „Stellungnahme zu spezifischen Aspekten“ erläutert.</p>	
<p><u>Stellungnahme:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <b>Die „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ (Vorgang 2013-11-15 D-081) [1] ist nicht auf dem aktuellen Stand von Mai 2013 wie angegeben.</b></li> </ol>	<p>Im Rahmen der Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden in Anbetracht der nicht mehr gültigen Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) COPD und unter Berücksichtigung der im Stellungnahmeverfahren zur Nutzenbewertung von Indacaterol/Glycopyrronium vorgetragenen Argumente der Einsatz von ICS für Patienten mit COPD</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>2. Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde auf der Grundlage einer nicht mehr gültigen Leitlinie, der Nationalen VersorgungsLeitlinie COPD (NVL COPD) [2], festgelegt.</b></p> <p><u>Begründung:</u></p> <p>1. In der vom G-BA veröffentlichten „Synoptischen Evidenzübersicht zur Ermittlung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ (Vorgang 2013-11-15 D-081) [1] werden die systematische Recherche und die Quellen der zugrunde gelegten Evidenz dargestellt. Der Stand der Recherche wird mit Mai 2013 angegeben. Auf Seite 46 der Synoptischen Evidenzübersicht wird als aktuelle Leitlinie die „National VersorgungsLeitlinie COPD – Langfassung, Version 11.2006, zuletzt geändert Februar 2013“ genannt. Diese Leitlinie sei „bis zur nächsten Überarbeitung bzw. spätestens bis 07. Dezember 2014 gültig“. Wie der Internetseite <a href="http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/copd/">http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/copd/</a> (Zugriff 05.03.2014) zu entnehmen ist, befindet sich die NVL COPD seit dem 4. Quartal 2012 in Überarbeitung, die Gültigkeit ist abgelaufen.</p> <p>2. In Deutschland gibt es damit derzeit keine gültige Nationale VersorgungsLeitlinie COPD. Dies wurde auch durch das Institut im Abschlussberichtes V12-01 zur systematischen Leitlinienrecherche und –bewertung sowie Extraktion relevanter Empfehlungen für das DMP COPD [4] festgestellt, die die NVL von der Leitliniensynopse ausschloss. Eine nicht mehr gültige Leitlinie kann nicht zur Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen werden.</p>	<p>Stufe III und Stufe IV bei mindestens zwei Exazerbationen pro Jahr als indiziert angesehen. Daher wird die Charakterisierung der Patientenspopulation, für die eine zusätzliche Gabe von ICS angezeigt ist, dahingehend konkretisiert, dass die Anzahl der Exazerbationen von mehr als zwei Exazerbationen auf mindestens zwei Exazerbationen pro Jahr angepasst wird.</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Fazit:</u></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Die veröffentlichte Synoptische Evidenzübersicht ist zu korrigieren.</li><li>2. Entsprechend sind aktuelle Leitlinien zur Festlegung der zVT zu berücksichtigen, um den aktuellen Stand des medizinischen Wissens abzubilden.</li></ol>	



## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Die in der Dossierbewertung des Instituts [3] dargestellten „Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient“ (Tabelle 18, S. 50) sind unvollständig.</li> <li>2. Die zur Quantifizierung der Zielpopulation herangezogenen Quellen sind nicht geeignet und führen zur Über- bzw. Unterschätzung der Patientengruppen mit und ohne Zusatznutzen.</li> </ol>	
	<p><u>Stellungnahme:</u></p> <p><b>1. Die in der Dossierbewertung des Instituts dargestellten „Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient“ (Tabelle 18, S. 50) sind unvollständig.</b></p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Zur vollständigen Darstellung der Jahrestherapiekosten für Indacaterol/Glycopyrronium sind die Kosten für die inhalativen Corticosteroide für Patienten ab Therapiestufe III/IV mit mehr als zwei Exazerbationen analog des G-BA Beschlusses zu Acidiniumbromid aufzunehmen.</p> <p><u>Begründung:</u></p>	<p>Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. April 2014). Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Indacaterol/Glycopyrronium wird kontinuierlich gemäß Fachinformation einmal täglich eingenommen.</p> <p>Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen ermittelt. Mit der Anzahl der benötigten Packungen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der ge-</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Im Beschluss über die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Acclidiniumbromid [5] (G-BA Beschluss vom 21.03.2013 veröffentlicht im BAnz AT 02.05.2013 B1, geändert mit G-BA Beschluss vom 20.06.2013 veröffentlicht im BAnz AT 18.07.2013 B1) wurden die Jahrestherapiekosten im Indikationsgebiet der COPD für die gleichen Patientengruppen, die auch für Indacaterol/Glycopyrronium (Vorgang 2013-11-15 D-081 [1] und Dossierbewertung A13-40 [3]) festgelegt wurden, angegeben.</p> <p>Diese Kostendarstellung für die Patienten der Stufen III/IV mit mehr als zwei Exazerbationen ist analog zu übernehmen.</p>	<p>gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Absatz 1, 1a, 3a) und nach § 130 Absatz 1 SGB V erhoben.</p> <p>Bei der Kostenberechnung für Festbetragsarzneimittel wurde standardmäßig, ausgehend vom Festbetrag, der Apothekenabschlag von 1,80 € und ein 10%iger Abschlag vom Herstellerabgabepreis nach § 130a Absatz 3b SGB V abgezogen, auch wenn ggf. für manche festbetragsgeregelte Arzneimittel dieser Herstellerrabatt entfallen kann.</p> <p>Aufgrund der Vielzahl der zur Verfügung stehenden Wirkstoffe für die Therapie mit inhalativen Corticosteroiden wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit exemplarisch die Kosten für die Wirkstoffe Beclometason und Fluticason dargestellt.</p>
	<p><u>Stellungnahme:</u></p> <p><b>2. Die zur Quantifizierung der Zielpopulation herangezogenen Quellen sind nicht geeignet und führen zur Über- bzw. Unterschätzung der Patientengruppen mit und ohne Zusatznutzen.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die zur Quantifizierung der Patienten in Stufe II sowie III/IV mit</li> </ul>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Der G-BA legt dem Beschluss für Patienten mit COPD Stufe II die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegeben und vom IQWiG als plausibel erachtete Spanne von 2 034 162 bis 2 542 810 GKV-Versicherten zugrunde.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>höchstens zwei Exazerbationen pro Jahr herangezogenen Quellen führen zu einer</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Überschätzung des Anteils der Patienten der Stufe II</li> <li>○ Unterschätzung des Anteils der Patienten in Stufe III/IV mit höchstens zwei Exazerbationen pro Jahr</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Der zur Quantifizierung der Patienten in Stufe III und IV mit mehr als zwei Exazerbationen pro Jahr herangezogene Anteil von Patienten mit ICS Gebrauch erscheint ebenfalls ungeeignet.</li> </ul> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Quantifizierung der Patienten in den definierten Patientengruppen der Zielpopulation mit Hilfe der im Qualitätsbericht der KV Nordrhein zum DMP COPD [6] berichteten Patientencharakteristika.</li> <li>- Diese Herangehensweise ergibt folgende Verteilung der Patienten auf die vier Patientengruppen:</li> </ul>	<p>Die Anzahl an Patienten mit COPD Stufe III und Stufe IV wurde vom IQWiG berechnet. Aufgrund fehlender Evidenz zum Auftreten von Exazerbationen bei Patienten dieser Schweregrade wurde der Anteil an Patienten, für die eine zusätzliche ICS-Gabe indiziert ist, dem Anteil an Patienten, die eine ICS-Behandlung im Rahmen von Disease-Management-Programmen erhalten, gleichgesetzt. Die auch im Stellungnahmeverfahren bestätigte Divergenz zwischen dem Einsatz von ICS bei Patienten mit COPD im Versorgungsalltag und der leitliniengerechten ICS-Gabe hat zur Folge, dass die Anzahl an Patienten mit COPD Stufe III mit höchstens einer Exazerbation (127 013 bis 158 773) und die Anzahl an Patienten mit COPD Stufe VI mit höchstens einer Exazerbation (14 727 bis 18 410<sup>b</sup>) unterschätzt ist. Demnach ist die Anzahl an Patienten mit COPD Stufe III und Stufe IV mit mindestens zwei Exazerbationen (183 726 bis 229 667<sup>b</sup>) überschätzt.</p> <hr/> <p><sup>a</sup> In der Nutzenbewertung des IQWiG (A13-40) ist die Anzahl an Patienten mit höchstens zwei Exazerbationen abgebildet. Da die Herleitung der Anzahl an Exazerbationen diese nicht selbst berücksichtigt, sondern als Äquivalent die tatsächliche ICS-Gabe verwendet, entsprechen die Patientenzahlen auch dem Anteil an Patienten mit höchstens einer Exazerbation.</p> <p><sup>b</sup> In der Nutzenbewertung des IQWiG (A13-40) ist die Anzahl an Patienten mit höchstens zwei Exazerbationen abgebildet. Da die Herleitung der Anzahl an Exazerbationen diese nicht selbst berücksichtigt, sondern als Äquivalent die tatsächliche ICS-Gabe verwendet, entsprechen die Patientenzahlen auch dem Anteil</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
<p>Tab. 1 Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von Indacaterol/ Glycopyrronium [eigene Berechnung aus den im Folgenden dargestellten Quellen]</p> <table border="1" data-bbox="277 833 1169 1380"> <thead> <tr> <th data-bbox="277 833 577 992">Bezeichnung der Patientengruppe</th> <th data-bbox="586 833 819 992">Anzahl der GKV Patienten in der Zielpopulation</th> <th data-bbox="828 833 990 992">Anteil an gesamter Zielpopulation</th> <th data-bbox="999 833 1169 992">Quelle</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="277 999 577 1088">Erwachsene Patienten mit COPD Stufe II</td> <td data-bbox="586 999 819 1088">1.179.814 – 1.474.830</td> <td data-bbox="828 999 990 1088">50 %</td> <td data-bbox="999 999 1169 1088">DMP COPD</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 1094 577 1380">Erwachsene Patienten mit COPD und höchstens 2 Exazerbationen</td> <td data-bbox="586 1094 819 1380">724.701 - 905.914 216.791 - 271.000</td> <td data-bbox="828 1094 990 1380">33,60% 10,03%</td> <td data-bbox="999 1094 1169 1380">Anteil der Patienten mit FEV<sub>1</sub>&lt;50% im DMP COPD (Qualitätsbericht der</td> </tr> </tbody> </table>		Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV Patienten in der Zielpopulation	Anteil an gesamter Zielpopulation	Quelle	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe II	1.179.814 – 1.474.830	50 %	DMP COPD	Erwachsene Patienten mit COPD und höchstens 2 Exazerbationen	724.701 - 905.914 216.791 - 271.000	33,60% 10,03%	Anteil der Patienten mit FEV <sub>1</sub> <50% im DMP COPD (Qualitätsbericht der	an Patienten mit höchstens einer Exazerbation.
Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV Patienten in der Zielpopulation	Anteil an gesamter Zielpopulation	Quelle											
Erwachsene Patienten mit COPD Stufe II	1.179.814 – 1.474.830	50 %	DMP COPD											
Erwachsene Patienten mit COPD und höchstens 2 Exazerbationen	724.701 - 905.914 216.791 - 271.000	33,60% 10,03%	Anteil der Patienten mit FEV <sub>1</sub> <50% im DMP COPD (Qualitätsbericht der											

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	pro Jahr	COPD Stufe IV			KV Nord- rhein)
	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und mehr als 2 Exazerbationen pro Jahr	150.426 - 188.041	6,38%		Anteil der Patienten mit Exazerbationen im DMP COPD (Qualitätsbericht der KV Nordrhein)
	Summe	2.359.628 – 2.949.660	100%		

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
	<p><u>Begründung:</u></p> <p><b>1. Herleitung der Prävalenz in den Schweregraden II-IV</b></p> <p>Zur Quantifizierung der Patientengruppen der Zielpopulation von Indacaterol/ Glycopyrronium zieht das Institut in seinem Bericht zur Dossierbewertung (A13-40 [3]) Prävalenzdaten der BOLD-Studie (2008 [7]), eine Prävalenzschätzung aus den Niederlanden und Auswertungen des DMP COPD der KV Nordrhein [8] heran (vgl. Tab. 2).</p> <p>Tab. 2 Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von Indacaterol/ Glycopyrronium [ergänzt nach [3]]</p> <table border="1" data-bbox="282 1050 1155 1377"> <thead> <tr> <th data-bbox="282 1050 555 1260">Bezeichnung der Patientengruppe</th> <th data-bbox="564 1050 770 1260">Anzahl der GKV Patienten in der Zielpopulation</th> <th data-bbox="779 1050 931 1260">Anteil an ges. Zielpopulation</th> <th data-bbox="940 1050 1155 1260">Vom Institut herangezogene Quelle</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="282 1267 555 1377">Erwachsene Patienten mit COPD Stufe II</td> <td data-bbox="564 1267 770 1377">2.034.162 – 2.542.810</td> <td data-bbox="779 1267 931 1377">86,4%</td> <td data-bbox="940 1267 1155 1377">Angaben des pU (primär BOLD-</td> </tr> </tbody> </table>	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV Patienten in der Zielpopulation	Anteil an ges. Zielpopulation	Vom Institut herangezogene Quelle	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe II	2.034.162 – 2.542.810	86,4%	Angaben des pU (primär BOLD-	
Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV Patienten in der Zielpopulation	Anteil an ges. Zielpopulation	Vom Institut herangezogene Quelle							
Erwachsene Patienten mit COPD Stufe II	2.034.162 – 2.542.810	86,4%	Angaben des pU (primär BOLD-							

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
				Studie)							
	Erwachsene Patienten mit COPD und höchstens 2 Exazerbationen pro Jahr	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="450 651 555 815">Pati-enten COPD Stufe III</td> <td data-bbox="562 699 770 767">127.013 – 158.773</td> <td data-bbox="777 715 927 746">5,3%</td> <td data-bbox="934 715 1167 927" rowspan="2">BOLD-Studie und Prävalenzschätzung aus den Niederlanden (Hoogendoorn et al. 2006)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="450 842 555 991">Pati-enten COPD Stufe IV</td> <td data-bbox="562 890 770 959">14.727 – 18.410</td> <td data-bbox="777 906 927 938">0,6%</td> </tr> </table>	Pati-enten COPD Stufe III	127.013 – 158.773	5,3%	BOLD-Studie und Prävalenzschätzung aus den Niederlanden (Hoogendoorn et al. 2006)	Pati-enten COPD Stufe IV	14.727 – 18.410	0,6%		
Pati-enten COPD Stufe III	127.013 – 158.773	5,3%	BOLD-Studie und Prävalenzschätzung aus den Niederlanden (Hoogendoorn et al. 2006)								
Pati-enten COPD Stufe IV	14.727 – 18.410	0,6%									
	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und mehr als 2 Exazerbationen pro Jahr	183.726 – 229.667	7,7%	BOLD-Studie und Anteil der Patienten mit ICS-Behandlung im DMP COPD (Auswertungen der KV Nordrhein)							

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Summe	2.359.628 – 2.949.660	100%	<p>Die Anzahl der Patienten in der gesamten Zielpopulation von rund 2,4 bis 2,9 Millionen Patienten ist nachvollziehbar hergeleitet.</p> <p>Der Anzahl der Patienten in Stufe II wird von Almirall Hermal als über-, die Anzahl in Stufe III und IV mit höchstens 2 Exazerbationen pro Jahr als unterschätzt eingestuft.</p> <p>Zur Bestimmung der Prävalenz der COPD wurde vom pharmazeutischen Unternehmer primär die für Deutschland im Raum Hannover durchgeführte BOLD-Studie herangezogen. Ziel dieser Studie war es die Prävalenz der COPD, deren Risikofaktoren und Unterschiede zwischen Ländern, Geschlecht und Rauchverhalten zu ermitteln [9].</p> <p>In Deutschland wurde anhand von 683 Teilnehmern eine COPD Prävalenz von 13,2% ermittelt [7]. Dies entspricht einer Population von 89 Patienten mit COPD (vgl. Tab. 3). Die Bestimmung der Gesamtprävalenz mit Hilfe dieser Angabe erscheint zielführend.</p>



Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)														
	<p>Die Bestimmung der Prävalenz der einzelnen Schweregrade anhand dieser Daten ist aus zwei Gründen nicht zielführend:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Die Prävalenzermittlung in den einzelnen Schweregraden stellte nicht das Ziel der BOLD-Studie dar.</li> <li>2. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Stichprobe von 89 Patienten (davon 5 in Stufe III und IV) ist begrenzt.</li> </ol> <p>Tab. 3 Anteil und Anzahl der COPD Patienten in der BOLD Studie [nach [7]]</p> <table border="1" data-bbox="293 1082 1149 1370"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Schweregrad (nach NVL)</th> <th colspan="2">COPD-Patienten in BOLD (aus Stichprobe von 683 Personen)</th> </tr> <tr> <th>Anteil (%)</th> <th>Personen (n;≈)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Stufe I</td> <td>7,4</td> <td>50</td> </tr> <tr> <td>Stufe II</td> <td>5,0</td> <td>35</td> </tr> <tr> <td>Stufe III</td> <td>0,8</td> <td>5</td> </tr> </tbody> </table>	Schweregrad (nach NVL)	COPD-Patienten in BOLD (aus Stichprobe von 683 Personen)		Anteil (%)	Personen (n;≈)	Stufe I	7,4	50	Stufe II	5,0	35	Stufe III	0,8	5	
Schweregrad (nach NVL)	COPD-Patienten in BOLD (aus Stichprobe von 683 Personen)															
	Anteil (%)	Personen (n;≈)														
Stufe I	7,4	50														
Stufe II	5,0	35														
Stufe III	0,8	5														

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
	<table border="1"> <tr> <td>Stufe IV</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Gesamt</td> <td>13,2%</td> <td>89</td> </tr> </table>	Stufe IV			Gesamt	13,2%	89																				
Stufe IV																											
Gesamt	13,2%	89																									
	<p>Zur Aufteilung der Zielpopulation auf die Schweregrade II, III und IV sind aus Sicht von Almirall Hermal die vom Institut an anderer Stelle angeführten Daten zum DMP COPD der KV Nordrhein besser geeignet.</p> <p>Im Qualitätsbericht der KV Nordrhein zum DMP COPD 2013 [6] werden Schweregradeinteilungen verwendet, die sich an dem Stufenschema der NVL orientieren (vgl. Tab. 4).</p> <p>Tab. 4 Klassifizierung der Patienten im DMP COPD und der NVL mit Hilfe des FEV<sub>1</sub>/Sollwert [nach [6] und [2]]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">DMP COPD</th> <th colspan="2">NVL Stufenschema</th> </tr> <tr> <th></th> <th>FEV<sub>1</sub>/Sollwert (%)</th> <th></th> <th>FEV<sub>1</sub>/Sollwert (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>I</td> <td>≥ 70</td> <td>Stufe I</td> <td>≥ 80</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>≥ 50 - &lt;70</td> <td>Stufe II</td> <td>≥ 50 - &lt;80</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Grenze zwischen Patienten mit leichter/ mittlerer und schwerer/ sehr schwerer Atemwegsobstruktion (&gt; oder &lt; 50% FEV<sub>1</sub>)</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>≥ 35 - &lt;50</td> <td>Stufe III</td> <td>≥ 30 - &lt;50</td> </tr> </tbody> </table>		DMP COPD		NVL Stufenschema			FEV <sub>1</sub> /Sollwert (%)		FEV <sub>1</sub> /Sollwert (%)	I	≥ 70	Stufe I	≥ 80	II	≥ 50 - <70	Stufe II	≥ 50 - <80	Grenze zwischen Patienten mit leichter/ mittlerer und schwerer/ sehr schwerer Atemwegsobstruktion (> oder < 50% FEV <sub>1</sub> )				III	≥ 35 - <50	Stufe III	≥ 30 - <50	
DMP COPD		NVL Stufenschema																									
	FEV <sub>1</sub> /Sollwert (%)		FEV <sub>1</sub> /Sollwert (%)																								
I	≥ 70	Stufe I	≥ 80																								
II	≥ 50 - <70	Stufe II	≥ 50 - <80																								
Grenze zwischen Patienten mit leichter/ mittlerer und schwerer/ sehr schwerer Atemwegsobstruktion (> oder < 50% FEV <sub>1</sub> )																											
III	≥ 35 - <50	Stufe III	≥ 30 - <50																								

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																						
	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 15%;">IV</td> <td style="width: 35%; text-align: center;">&lt; 35</td> <td style="width: 15%; text-align: center;">Stufe IV</td> <td style="width: 35%; text-align: center;">&lt; 30</td> </tr> </table> <p>Eine vollständige Übereinstimmung der Einteilungen ist nicht vorhanden, dennoch kann die Einteilung mindestens zur Differenzierung von Patienten mit leichter/ mittlerer und schwerer/ sehr schwerer Atemwegsobstruktion (&gt; oder &lt; 50% FEV<sub>1</sub>) herangezogen werden.</p> <p>Die im DMP der KV Nordrhein behandelten Patienten verteilen sich wie folgt auf die definierten Schweregrade:</p> <p>Tab. 5 FEV<sub>1</sub>/ Sollwert der Patienten im DMP COPD der KV Nordrhein [nach [6], S. 193]</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;"></th> <th style="width: 40%;">FEV<sub>1</sub>/Sollwert (%)</th> <th style="width: 50%;">Patienten<sup>1</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>I</td> <td>≥ 70%</td> <td>30,8 %</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>≥ 50 - &lt;70</td> <td>23,9 %</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>≥ 35 - &lt;50</td> <td>14,5 %</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>&lt; 35</td> <td>8,6 %</td> </tr> <tr> <td></td> <td>nicht dokumentiert<sup>2</sup></td> <td>22,3 %</td> </tr> </tbody> </table>	IV	< 35	Stufe IV	< 30		FEV <sub>1</sub> /Sollwert (%)	Patienten <sup>1</sup>	I	≥ 70%	30,8 %	II	≥ 50 - <70	23,9 %	III	≥ 35 - <50	14,5 %	IV	< 35	8,6 %		nicht dokumentiert <sup>2</sup>	22,3 %	
IV	< 35	Stufe IV	< 30																					
	FEV <sub>1</sub> /Sollwert (%)	Patienten <sup>1</sup>																						
I	≥ 70%	30,8 %																						
II	≥ 50 - <70	23,9 %																						
III	≥ 35 - <50	14,5 %																						
IV	< 35	8,6 %																						
	nicht dokumentiert <sup>2</sup>	22,3 %																						

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>1 Patienten mit mindestens einer Folgedokumentation 2 Der FEV1 sollte alle 6 bis 12 Monate dokumentiert werden</p> <p>Die Patienten im DMP COPD verteilen sich auf die für die Zielpopulation relevanten Stufen II und III/IV in einem Verhältnis von 1:1.</p> <p>Der Anteil der Patienten in Stufe I ist für die Bestimmung der Zielpopulation (NVL Stufe II-IV) nicht relevant. Der Anteil der Patienten mit nicht dokumentierten FEV1 liegt seit 2009 konstant bei ca. 20%. Über die Charakteristik der Patienten mit nicht dokumentiertem FEV1 kann nur spekuliert werden<sup>a</sup>. Deshalb ist auch dieser Anteil zu vernachlässigen.</p> <p>Nach Ausschluss der Patienten mit leicht eingeschränktem und nicht dokumentiertem FEV1 besteht zwischen den NVL Stufen II und III/IV weiterhin ein Verhältnis von 1:1.</p> <p>Die Verteilung der für das Anwendungsgebiet relevanten Patienten (Schweregrad II-IV) würde sich anhand der DMP Stufen wie folgt gestalten:</p>	

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																												
	<p>Tab. 6 Verteilung der Zielpopulation auf die DMP Stufen [[6] und eigene Berechnung]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>DMP Stufen</th> <th>FEV1/Sollwert (%)</th> <th>COPD Patienten (Stufe I-IV)</th> <th>Zielpopulation (Stufen II-IV)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>I</td> <td>≥ 70%</td> <td>30,8 %</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>≥ 50 - &lt;70</td> <td>23,9 %</td> <td>50,9 %</td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">Grenze NVL-Stufe I/II und II/IV (&gt; oder &lt; 50% FEV<sub>1</sub>)</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>≥ 35 - &lt;50</td> <td>14,5 %</td> <td>30,9 %</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>&lt; 35</td> <td>8,6 %</td> <td>18,2 %</td> </tr> <tr> <td>Σ</td> <td></td> <td>77,7 %</td> <td>100 %</td> </tr> </tbody> </table> <p>Das Verhältnis von Stufe III zu Stufe IV wird in den DMP Stufen mit ca. 2:1 abgebildet. Da sich in der NVL Stufe III im Gegensatz zur DMP Stufe III Patienten mit einem FEV1 von bis zu 30% befinden, ist der Anteil der Patienten in der DMP Stufe III leicht unterschätzt. Bei einer Spanne von 50-30% (NVL Stufen) statt 50-35% (DMP Stufen) wird der Anteil um ca. ein Viertel der Patienten unterschätzt. Der Anteil der Patienten in Stufe III wird dementsprechend von</p>	DMP Stufen	FEV1/Sollwert (%)	COPD Patienten (Stufe I-IV)	Zielpopulation (Stufen II-IV)	I	≥ 70%	30,8 %	-	II	≥ 50 - <70	23,9 %	50,9 %	Grenze NVL-Stufe I/II und II/IV (> oder < 50% FEV <sub>1</sub> )				III	≥ 35 - <50	14,5 %	30,9 %	IV	< 35	8,6 %	18,2 %	Σ		77,7 %	100 %	
DMP Stufen	FEV1/Sollwert (%)	COPD Patienten (Stufe I-IV)	Zielpopulation (Stufen II-IV)																											
I	≥ 70%	30,8 %	-																											
II	≥ 50 - <70	23,9 %	50,9 %																											
Grenze NVL-Stufe I/II und II/IV (> oder < 50% FEV <sub>1</sub> )																														
III	≥ 35 - <50	14,5 %	30,9 %																											
IV	< 35	8,6 %	18,2 %																											
Σ		77,7 %	100 %																											

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																						
	<p>30,9% auf 37,5 % angehoben, der Anteil der Patienten in Stufe IV von 18,2% auf 12,5% gesenkt. So wird ein Verhältnis von Stufe III zu Stufe IV von ca. 3:1 angenommen.</p> <p>Eine daraus abgeleitete mögliche Verteilung der für das Anwendungsgebiet relevanten Patienten (Schweregrad II-IV) ist in der folgenden Tabelle dargestellt:</p> <p>Tab. 7 Anteil und Anzahl der Patienten in den Schweregraden II-IV [eigene Berechnung]</p> <table border="1" data-bbox="280 866 1158 1219"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Schweregrad (nach NVL)</th> <th rowspan="2">Anteil der Patienten in Stufe II-IV</th> <th colspan="2">Anzahl der Patienten</th> </tr> <tr> <th>Untere Grenze</th> <th>Obere Grenze</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Stufe II</td> <td>50 %</td> <td>1.179.814</td> <td>1.474.830</td> </tr> <tr> <td>Stufe III</td> <td>37,5 %</td> <td>884.861</td> <td>1.106.123</td> </tr> <tr> <td>Stufe IV</td> <td>12,5 %</td> <td>294.954</td> <td>368.708</td> </tr> <tr> <td><math>\Sigma</math></td> <td>100 %</td> <td>2.359.628</td> <td>2.949.660</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>a</sup> Ein Grund für die fehlende FEV1 Dokumentation könnten unregelmäßige Arztbesuche sein. Diese sind eher bei leichter als bei schwerer erkrankten Patienten zu vermuten. Würde man die 22,3 % der Patienten mit fehlendem FEV1 zu den 30,8 % Patienten mit einem FEV1 <math>\geq</math> 70% (annähernd Stufe I) addieren, erhält man den</p>	Schweregrad (nach NVL)	Anteil der Patienten in Stufe II-IV	Anzahl der Patienten		Untere Grenze	Obere Grenze	Stufe II	50 %	1.179.814	1.474.830	Stufe III	37,5 %	884.861	1.106.123	Stufe IV	12,5 %	294.954	368.708	$\Sigma$	100 %	2.359.628	2.949.660	
Schweregrad (nach NVL)	Anteil der Patienten in Stufe II-IV			Anzahl der Patienten																				
		Untere Grenze	Obere Grenze																					
Stufe II	50 %	1.179.814	1.474.830																					
Stufe III	37,5 %	884.861	1.106.123																					
Stufe IV	12,5 %	294.954	368.708																					
$\Sigma$	100 %	2.359.628	2.949.660																					

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
	<p>allgemein anerkannten und plausiblen Anteil der Patienten mit einer leichten COPD von ca. 50%.</p> <p><b>Quantifizierung der Patienten mit mehr als zwei Exazerbationen</b></p> <p>Zur Quantifizierung der Patienten mit mehr als zwei Exazerbationen zieht das Institut einen Konferenz-Abstract von Kretschman et al. 2011 [8] heran. Dieser wertet u.a. die ICS Medikation der Patienten im DMP COPD der KV Nordrhein aus.</p> <p>Die Auswertungen wurden für die bereits erwähnten DMP Schweregrade vorgenommen und sind in der folgenden Tabelle dargestellt:</p> <p>Tab. 8 Anteil der Patienten mit ICS Gebrauch; Darstellung nach FEV<sub>1</sub>/Sollwert [nach [8]]</p> <table border="1" data-bbox="277 1139 878 1375"> <thead> <tr> <th></th> <th>FEV<sub>1</sub>/Sollwert (%)</th> <th>ICS Gebrauch (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>I</td> <td>≥ 70%</td> <td>36,9</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>≥ 50 - &lt;70</td> <td>47,5</td> </tr> </tbody> </table>		FEV <sub>1</sub> /Sollwert (%)	ICS Gebrauch (%)	I	≥ 70%	36,9	II	≥ 50 - <70	47,5	
	FEV <sub>1</sub> /Sollwert (%)	ICS Gebrauch (%)									
I	≥ 70%	36,9									
II	≥ 50 - <70	47,5									

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	<table border="1" data-bbox="277 533 878 632"> <tr> <td>III</td> <td>≥ 35 - &lt;50</td> <td>55,4</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>&lt; 35</td> <td>63,8</td> </tr> </table> <p>Der Anteil der Patienten mit ICS Gebrauch erscheint in allen Gruppen sehr hoch. Dies bestätigen auch die Autoren des Konferenzabstracts, die vor allen Dingen bei den Patienten mit einem FEV1 von &gt; 50% über den hohen Anteil an ICS „überrascht“ sind, da ICS „nur bei nachgewiesenem Therapieeffekt und erst ab einer FEV1 &lt;50% des Sollwertes verordnet werden“ sollte.</p> <p>Der daraus vom Institut abgeleitete Anteil von Patienten mit mehr als zwei Exazerbationen pro Jahr scheint stark überschätzt. Außerdem erscheint es Almirall Hermal nicht zielführend aus dem ICS Gebrauch auf den Anteil der Patienten mit mehr als zwei Exazerbationen zu schließen.</p> <p>Die im Qualitätsbericht der KV Nordrhein [6] berichteten Exazerbationshäufigkeiten scheinen hingegen geeigneter. In Tab. 9 ist der Anteil der Patienten mit <u>weniger als zwei</u> Exazerbationen (in den letzten 6 Monaten) aus dem Qualitätsbericht der KV Nordrhein [6] dargestellt. Daraus kann der Anteil der Patienten mit <u>zwei oder mehr</u> Exazerbationen berechnet werden. Durch den Zeithorizont von 6 statt 12 Monaten und ≥ statt &gt; Exazerbationen ist dieser Anteil jedoch unterschätzt. Zur besseren Schätzung des Anteils der Patienten mit <u>mehr als zwei</u> Exazerbationen wird der Anteil der Pa-</p>	III	≥ 35 - <50	55,4	IV	< 35	63,8	
III	≥ 35 - <50	55,4						
IV	< 35	63,8						



Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																												
	<p>tienten mit zwei oder mehr Exazerbationen in den letzten 6 Monaten verdoppelt (vgl. Tab. 9).</p> <p>Tab. 9 Anteil der Patienten mit weniger als zwei Exazerbation und zwei oder mehr Exazerbationen; [nach [6], S. 196]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">FEV1/Sollwert (%)</th> <th colspan="3">Patienten mit Exazerbationen (%)</th> </tr> <tr> <th>&lt; 2<sup>1</sup></th> <th>≥ 2<sup>1,2</sup></th> <th>&gt;2<sup>3</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>I</td> <td>≥ 70%</td> <td>97,7</td> <td>2,3</td> <td>4,6</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>≥ 50 - &lt;70</td> <td>96,8</td> <td>3,2</td> <td>6,4</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>≥ 35 - &lt;50</td> <td>94,8</td> <td>5,2</td> <td>10,4</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>&lt; 35</td> <td>90,1</td> <td>9,9</td> <td>19,8</td> </tr> </tbody> </table> <p>1 in den letzten 6 Monaten 2 Berechnet als Differenz = 100 - Anteil der Patienten mit &lt; 2 Exazerbationen 3 Angenommen als das Zweifache der Patienten mit ≥ 2 Exazerbationen in den letzten 12 Monaten</p> <p>Die in der Tab. 9 dargestellten Anteile der Patienten der Stufe III bzw. IV mit mehr als zwei Exazerbationen werden in der folgenden Tab. 10 auf Grundlage der Patienten in Stufe III und IV mit weniger als zwei Exazerbationen zur Ermittlung der Anzahl der Patienten</p>		FEV1/Sollwert (%)	Patienten mit Exazerbationen (%)			< 2 <sup>1</sup>	≥ 2 <sup>1,2</sup>	>2 <sup>3</sup>	I	≥ 70%	97,7	2,3	4,6	II	≥ 50 - <70	96,8	3,2	6,4	III	≥ 35 - <50	94,8	5,2	10,4	IV	< 35	90,1	9,9	19,8	
	FEV1/Sollwert (%)			Patienten mit Exazerbationen (%)																										
		< 2 <sup>1</sup>	≥ 2 <sup>1,2</sup>	>2 <sup>3</sup>																										
I	≥ 70%	97,7	2,3	4,6																										
II	≥ 50 - <70	96,8	3,2	6,4																										
III	≥ 35 - <50	94,8	5,2	10,4																										
IV	< 35	90,1	9,9	19,8																										

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																								
	<p>der Stufe III bzw. IV mit mehr als zwei Exazerbationen herangezogen.</p> <p>Tab. 10 Anteil und Anzahl der Patienten in den definierten Patientengruppen [eigene Berechnung]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Schweregrad (nach NVL)</th> <th rowspan="2">Anteil der Patienten in Stufe II-IV</th> <th colspan="2">Anzahl der Patienten</th> <th colspan="3">Davon Patienten mit &gt; 2 Exazerbationen/ Jahr</th> </tr> <tr> <th>Untere Grenze</th> <th>Obere Grenze</th> <th>%</th> <th>Untere Grenze</th> <th>Obere Grenze</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Stufe II</td> <td>50 %</td> <td>1.179.814</td> <td>1.474.830</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Stufe III</td> <td>37,5 %</td> <td>884.861</td> <td>1.106.123</td> <td>10,4</td> <td>92.025</td> <td>115.037</td> </tr> <tr> <td>Stufe IV</td> <td>12.5 %</td> <td>294.954</td> <td>368.708</td> <td>19,8</td> <td>58.401</td> <td>73.004</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Stufe III+IV</td> <td></td> <td>150.426</td> <td>188.041</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die in Tab. 11 gegenübergestellte Verteilung der Patienten in den</p>	Schweregrad (nach NVL)	Anteil der Patienten in Stufe II-IV	Anzahl der Patienten		Davon Patienten mit > 2 Exazerbationen/ Jahr			Untere Grenze	Obere Grenze	%	Untere Grenze	Obere Grenze	Stufe II	50 %	1.179.814	1.474.830	-	-	-	Stufe III	37,5 %	884.861	1.106.123	10,4	92.025	115.037	Stufe IV	12.5 %	294.954	368.708	19,8	58.401	73.004	Stufe III+IV					150.426	188.041	
Schweregrad (nach NVL)	Anteil der Patienten in Stufe II-IV			Anzahl der Patienten		Davon Patienten mit > 2 Exazerbationen/ Jahr																																				
		Untere Grenze	Obere Grenze	%	Untere Grenze	Obere Grenze																																				
Stufe II	50 %	1.179.814	1.474.830	-	-	-																																				
Stufe III	37,5 %	884.861	1.106.123	10,4	92.025	115.037																																				
Stufe IV	12.5 %	294.954	368.708	19,8	58.401	73.004																																				
Stufe III+IV					150.426	188.041																																				

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
	<p>definierten Patientengruppen macht abschließend deutlich, dass die Größenordnung der Patienten mit mehr als zwei Exazerbationen aufgrund des höheren Anteils von Patienten der Stufe III und IV zwischen den Angaben des Instituts und Almirall Hermal vergleichbar sind.</p> <p>Tab. 11 Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von Indacaterol/ Glycopyrronium - Angaben von Almirall Hermal und IQWiG im Vergleich</p> <table border="1" data-bbox="282 849 1146 1335"> <thead> <tr> <th data-bbox="282 849 663 951">Bezeichnung der Patientengruppe</th> <th data-bbox="667 849 904 951">Verteilung IQWiG</th> <th data-bbox="909 849 1146 951">Verteilung Almirall Hermal</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="282 954 663 1050">Erwachsene Patienten mit COPD Stufe II</td> <td data-bbox="667 954 904 1050">86,4%</td> <td data-bbox="909 954 1146 1050">50 %</td> </tr> <tr> <td data-bbox="282 1053 663 1212">Erwachsene Patienten mit COPD und höchstens 2 Exazerbationen pro Jahr</td> <td data-bbox="667 1053 904 1212">5,3%</td> <td data-bbox="909 1053 1146 1212">33,60%</td> </tr> <tr> <td data-bbox="282 1216 663 1335"> <table border="1"> <tr> <td data-bbox="497 1078 663 1190">Patienten COPD Stufe III</td> <td data-bbox="667 1216 904 1335">0,6%</td> <td data-bbox="909 1216 1146 1335">10,03%</td> </tr> <tr> <td data-bbox="497 1219 663 1335">Patienten COPD Stufe IV</td> <td></td> <td></td> </tr> </table> </td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Bezeichnung der Patientengruppe	Verteilung IQWiG	Verteilung Almirall Hermal	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe II	86,4%	50 %	Erwachsene Patienten mit COPD und höchstens 2 Exazerbationen pro Jahr	5,3%	33,60%	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="497 1078 663 1190">Patienten COPD Stufe III</td> <td data-bbox="667 1216 904 1335">0,6%</td> <td data-bbox="909 1216 1146 1335">10,03%</td> </tr> <tr> <td data-bbox="497 1219 663 1335">Patienten COPD Stufe IV</td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	Patienten COPD Stufe III	0,6%	10,03%	Patienten COPD Stufe IV					
Bezeichnung der Patientengruppe	Verteilung IQWiG	Verteilung Almirall Hermal																		
Erwachsene Patienten mit COPD Stufe II	86,4%	50 %																		
Erwachsene Patienten mit COPD und höchstens 2 Exazerbationen pro Jahr	5,3%	33,60%																		
<table border="1"> <tr> <td data-bbox="497 1078 663 1190">Patienten COPD Stufe III</td> <td data-bbox="667 1216 904 1335">0,6%</td> <td data-bbox="909 1216 1146 1335">10,03%</td> </tr> <tr> <td data-bbox="497 1219 663 1335">Patienten COPD Stufe IV</td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	Patienten COPD Stufe III	0,6%	10,03%	Patienten COPD Stufe IV																
Patienten COPD Stufe III	0,6%	10,03%																		
Patienten COPD Stufe IV																				

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Erwachsene Patienten mit COPD Stufe III oder IV und mehr als 2 Exazerbationen pro Jahr	7,7%	6,38%	

## Literaturverzeichnis

1. Gemeinsame Bundesausschuss (2013): Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V Vorgang: 2013-11-15 D-081 – Indacaterol/Glycopyrroniumbromid Stand: Mai 2013 [Zugriff: 04.03.2014]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/91-1033-86/2013-11-15-D-081\\_Information-zur-zVT\\_Intacaterol\\_Glycopyrronium.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/91-1033-86/2013-11-15-D-081_Information-zur-zVT_Intacaterol_Glycopyrronium.pdf).
2. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (2012): Nationale VersorgungsLeitlinie COPD - Version 1.9. Stand: 01/2012 [Zugriff: 06.03.2014]. URL: <http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/copd/pdf/nvl-copd-lang-1.9.pdf>.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2014): Indacaterol/Glycopyrronium – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Auftrag A13-40). Stand: 12.02.2014 [Zugriff: 06.03.2014]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/92-975-408/2014-02-12\\_A13-40\\_Indacaterol-Glycopyrronium\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-408/2014-02-12_A13-40_Indacaterol-Glycopyrronium_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2013): Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP Asthma / COPD. Abschlussbericht. Auftrag V12-01. Version 1.0. Stand: 05.11.2013 [Zugriff: 06.03.2014]. URL: [https://www.iqwig.de/download/V12-01\\_Abschlussbericht\\_Leitlinienrecherche-und-bewertung-fuer-das-DMP-COPD.pdf](https://www.iqwig.de/download/V12-01_Abschlussbericht_Leitlinienrecherche-und-bewertung-fuer-das-DMP-COPD.pdf).
5. Gemeinsame Bundesausschuss (2013): Beschluss über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Acridiniumbromid. Stand: 21.03.2013, mit Änderungen vom 20.06.2013 [Zugriff: 09.09.2013]. URL: <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/41/#tab/beschluesse>.
6. Nordrheinische Gemeinsame Einrichtung Disease-Management-Programme Gb R. (2013): Qualitätssicherungsbericht 2012 - Disease-Management-Programme in Nordrhein. Stand: 12/2013 [Zugriff: 04.03.2013]. URL: [http://www.kvno.de/downloads/quali/qualbe\\_dmp12.pdf](http://www.kvno.de/downloads/quali/qualbe_dmp12.pdf).
7. Geldmacher H., Biller H., Herbst A., Urbanski K., Allison M., Buist A. S., et al. (2008): [The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Germany. Results of the BOLD study]. (Die Prävalenz der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) in Deutschland. Ergebnisse der BOLD-Studie.). Deutsche medizinische Wochenschrift (1946); 133(50):2609-14.
8. Kretschman J, Hagen B, Altenhofen L, Weber A, Gross S (2011): 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. In: 10. Deutscher Kongress für Versorgungsforschung; 18. GAA-Jahrestagung; 20.-22.10.2011; Köln, Deutschland. 12.10.2011: [Zugriff: 04.03.2014]. URL: <http://www.egms.de/static/en/meetings/dkvvf2011/11dkvvf245.shtml>.
9. Buist A. S., McBurnie M. A., Vollmer W. M., Gillespie S., Burney P., Mannino D. M., et al. (2007): International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. Lancet; 370(9589):741-50

## 5.7 Stellungnahme Mitteldeutsche Gesellschaft für Pneumologie und Thoraxchirurgie

Datum	05.März.2014
Stellungnahme zu	Indacaterol/ Glycopyrronium
Stellungnahme von	Prof. Dr. Gert Höffken Für den Vorstand der Mitteldeutschen Gesellschaft für Pneumologie und Thoraxchirurgie Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Med. Klinik 1 Fetscherstr. 74 01309 Dresden

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Gert Höffken/ MDGP Dresden

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen (<a href="http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/86/#tab/stellungnahmeverfahren">http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/86/#tab/stellungnahmeverfahren</a>).</p> <p>Es liegt eine Nutzenbewertung des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG) zu der Wirkstoffkombination Indacaterol/ Glycopyrronium auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmens vor. Die Prüfung eines Zusatznutzens erfolgte an Hand der Daten, die im Rahmen einer klinischen Vergleichsstudie (Quantify –QVA149ADE01) mit einer zweckmäßigen Vergleichstherapie in Form von Tiotropium und Formoterol bei Patienten mit einer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) gewonnen wurden.</p> <p>Die Vergleichstherapie orientierte sich an der letztgültigen Version der Nationalen Versorgungsleitlinie COPD, die für die in dieser Studie vorgesehenen</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Wirkstoffkombination Indacaterol/Glycopyrronium als bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch-</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patientengruppen COPD Stufe II und III nach der Global Initiative for Chronic Obstructive Lung disease (GOLD) eine Behandlung mit Formoterol oder Salmeterol und/oder Tiotropium vorsieht (1).</p> <p>Für den Endpunkt Transition Dyspnea Index (TDI), der den Grad der subjektiv empfundenen Luftnot bei COPD-Patienten quantifiziert und damit eine Aussage über die Aktivitäten des täglichen Lebens anzeigt (2), wurde durch das IQWiG ein geringer Zusatznutzen für die Patientensubgruppe COPD Stufe II gefunden (<math>p=0.013</math>), wobei sich diese Analyse auf die Teilsumme der primär eingeschlossenen Patienten ohne eine begleitende inhalative Corticosteroidtherapie (ICS) bezog – im Folgenden als Gesamtteilpopulation bezeichnet.</p> <p>Für die Subgruppe der Patienten mit COPD der Stufe II fand sich ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen bei einem Signifikanzniveau von <math>p=0.546</math>, wobei für die Gesamtpopulation ein Zusatznutzen festgestellt wurde. Diese Beurteilung teilen wir, da sie durch die vorliegenden Daten ausreichend gestützt wird.</p> <p>Für den Endpunkt CAT (COPD Assessment Test) wurde in der Bewertung durch das IQWiG keinen Zusatznutzen beantragt, weder für die Gesamtteilpopulation noch für die GOLD Stadien II bzw. III, obwohl für die letztgenannte COPD GOLD Stufe III ein signifikanter Unterschied mit einem Signifikanzniveau von <math>p=0.033</math> gefunden wurde. Für die COPD Stufe GOLD II ließ sich wie für den TDI keine Signifikanz berechnen (<math>p=0.138</math>). Diese Bewertung überrascht, da für die Gesamtteilpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied für den CAT mit</p>	<p>obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– ab einem mittleren Schweregrad (<math>50 \% \leq FEV_1^a &lt; 80 \%</math> Soll): langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol) oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropium) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen</li> <li>– bei darüberhinausgehenden Schweregraden (<math>30 \% \leq FEV_1 &lt; 50 \%</math> Soll bzw. <math>FEV_1 &lt; 30 \%</math> oder respiratorische Insuffizienz) mit <math>\geq 2</math> Exazerbationen pro Jahr: zusätzlich inhalative Corticosteroide</li> </ul> <p>Im Rahmen der Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden in Anbetracht der nicht mehr gültigen Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) COPD und unter Berücksichtigung der im Stellungnahmeverfahren zur Nutzenbewertung von Indacaterol/Glycopyrronium vorgetragenen Argumente der Einsatz von ICS für Patienten mit COPD Stufe III und Stufe IV bei mindestens zwei Exazerbationen pro Jahr als indiziert angesehen. Daher wird die Charakterisierung der Patientengruppe, für die eine zusätzliche Gabe von ICS angezeigt ist, dahingehend konkretisiert, dass die Anzahl der Exazerbationen von mehr als zwei Exazerbationen auf mindestens zwei Exazerbationen pro Jahr angepasst wird.</p> <p>Der COPD-Assessment-Test (CAT) wurde in der QUANTIFY-Studie zur Messung von COPD-Symptomen und der damit verbundenen Beeinträchtigung des Alltags verwendet. Es wurde die Veränderung der Gesamtpunktzahl im Vergleich zur Baseline und die Anzahl an CAT-</p>



Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einem <math>p=0.013</math> (RR: 0.76 [0.62; 0.95] gefunden wurde.</p> <p>Die Begründung des IQWiG ist schwer nachzuvollziehen. Im Methodenteil des IQWiG (IQWiG – Allgemeine Methoden; Version 4.1. vom 28.11.2013) wird ausgeführt, dass zur Beurteilung eines <i>zusätzlichen geringen Effektes</i> einer Intervention für die Endpunkte „nicht-ernsthafte/ nicht-schwere Symptome“ das 95%-Konfidenzintervall die Unterschreitung eines Schwellenwertes von 0.9 erfordert. Da das Konfidenzintervall der Gesamtteilgruppe für den Endpunkt CAT bei einem relativen Risiko von <math>RR=0,76</math> ein 95% CI von 0.62 bis <b>0.95</b> umfasste, wurde kein Zusatznutzen anerkannt.</p> <p>Diese Argumentation basiert im Wesentlichen auf die Einordnung des CAT-Scores in die Kategorie „nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen“.</p> <p>Für die Kategorie „Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität“, ist eine Schwellenwert von 1.0 definiert. Wäre der CAT-Score in dieser Kategorie eingeordnet worden, hätte sich daraus ein geringer Zusatznutzen ergeben.</p> <p><b>Bei Beurteilung des CAT-Score muss berücksichtigt werden, dass dieser Score infolge seiner Multidimensionalität der Kategorie „Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität“ zuzuordnen ist.</b> Er fokussiert nicht nur auf den Parameter Luftnot (wie der TDI), sondern auch Parameter, die den</p>	<p>Respondern (Patienten mit einer Veränderung um mindestens zwei Punkte in der Gesamtpunktzahl) untersucht.</p> <p>Die Responderanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von In-dacaterol/Glycopyrronium für die Gesamtpopulation von Patienten mit COPD Stufe II und Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr. Die Veränderung der CAT-Werte wird als Verringerung einer relevanten Symptomatik eingestuft.</p> <p>Aufgrund des Fehlens eines Hinweises auf Interaktion wurde keine Subgruppenanalyse dargestellt.</p> <p>Die klinisch relevante Veränderung des COPD-Assessment-Test bei der Gesamtpopulation von Patienten mit COPD Stufe II und Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr wird für die Bewertung des Zusatznutzens als relevant angesehen.</p> <p>Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von In-dacaterol/Glycopyrronium für die Gesamtpopulation von Patienten mit COPD Stufe II und Patienten mit COPD Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein. Die Ergebnisse zur Morbidität, hier die Ergebnisse zu den Endpunkten „Transition Dyspnea Index (TDI)“ und „COPD-Assessment-Test (CAT)“, werden als eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß § 5 Absatz 7 i.V.m. § 2 Absatz 3 AM-NutzenV bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapie relevanten Nutzens bewertet.</p> <p><sup>a</sup> Forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde (FEV<sub>1</sub>).</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Gert Höffken/ MDGP Dresden

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Komplex Lebensqualität erfassen, wie körperliche Aktivität, soziale Teilhabe oder Schlaf (3). Er reflektiert den Gesundheitsstatus eines COPD-Patienten und ist mit dem SGRQ-C kompatibel (4). Dieser wiederum wurde im Bericht des IQWiG als Selbsterhebungsinstrument zur Messung der Lebensqualität von Patienten mit COPD beschrieben (IQWiG. Indacaterol/Glycopyrronium – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V). Es erscheint daher nicht verständlich, dass der multidimensionale CAT-Score nicht in der Kategorie „Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität“ eingeordnet wurde.</p> <p>Dies umso mehr, als dass der CAT-Score eine überragende Bedeutung für die Schweregradeinteilung der COPD nach GOLD hat. Er entscheidet, in welche der neu gefassten Kategorien A/C bzw. B/D nach der Vierfeldertafel ein COPD-Patient einzuordnen ist mit Auswirkungen auf die Behandlungsoptionen und auf die Prognose (5).</p> <p><b>Der Vorstand der Mitteldeutschen Gesellschaft für Pneumologie und Thoraxchirurgie plädiert daher für die Option, den CAT-Score in die Kategorie „Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität“ entsprechend den Ausführungen in „Allgemeine Methoden“ des IQWiG einzuordnen mit der Konsequenz, einen geringen Zusatznutzen des CAT-Scores für die Festkombination Indacaterol/Glycopyrronium über die zweckmäßige</b></p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Gert Höffken/ MDGP Dresden

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Vergleichstherapie Tiotropium/ Formoterol auszusprechen.</b></p> <p>Literatur</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, Barnes PJ, Fabbri LM, Martinez FJ, Nishimura M, Stockley RA, Sin DD, Rodriguez-Roisin. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (GOLD Executive Summary). Am J Respir Crit Care Med 2013; 187: 347-365  <a href="http://www.goldcopd.org">http://www.goldcopd.org</a></li><li>2. Laurendeau C, Pribil C, Perez T, Roche N, Simeoni MC, Detournay B. Etude de validation de l'échelle BDI/TDI dans la bronchopneumopathie chronique obstructive. Rev Mal Respir 2009; 26: 735 - 743</li><li>3. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD assessment test. Eur Respir 2009; 34: 648 - 654</li><li>4. Jones PW, Tabberer M, Chen WH. Creating scenarios of the impact of copd and their relationship to copd assessment test (CAT). BMC Pulm Med 2011; 11: 42 - 49</li><li>5. Agusti A, Hurd S, Jones P, Fabbri LM, Martinez F, Vogelmeier C, Vestbo J, Rodriguez-Roisin. FAQs about the GOLD 2011 assessment proposal</li></ol>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Gert Höffken/ MDGP Dresden

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
of COPD: a comparative analysis of four different cohorts. et al. Eur Respir J 2013; 42: 1391- 1401	

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme

## 5.8 Stellungnahme GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Datum	10.03.2014
Stellungnahme zu	Indacaterol/Glycopyrronium / Ultibro® Breezhaler®, Xoterna® Breezhaler®
Stellungnahme von	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG Prinzregentenplatz 9 81675 München

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG hat im Bewertungsbericht 41% der Patienten der QUANTIFY-Studie aus der Bewertung ausgeschlossen, da die vorliegende ICS-Therapie nicht den vorgegebenen Bedingungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprach. Der Ausschluss dieser Patienten ist nicht sachgerecht. Aus Sicht von GlaxoSmithKline (GSK) müssen alle Patienten der QUANTIFY-Studie berücksichtigt werden.</p> <p><b>Begründung:</b> Eine bei Studieneinschluss bereits bestehende ICS-Therapie wurde in der QUANTIFY-Studie beibehalten. Das IQWiG schreibt, dass bei diesen Studienteilnehmern mit ICS-Therapie die ICS-Therapie in der Regel nicht den durch die NVL vorgegebenen Bedingungen für ICS-Einsatz entsprach (<sup>1</sup>Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien 2012). Daher wurden diese Patienten, die 41 % der Studienteilnehmer darstellten, von der Bewertung ausgeschlossen.</p> <p>GSK merkt an, dass die deutsche NVL eine eindeutige Voraussetzung für den Einsatz von ICS macht, nämlich die Exazerbationshistorie im letzten Jahr. Allerdings gibt die NVL jedoch keine Empfehlungen zum Absetzen von ICS, da für eine solche step-down Empfehlung derzeit keine ausreichende Evidenz vorliegt. Im vorliegenden Fall ist jedoch vor allem relevant, wann ICS wieder abgesetzt werden kann, da die durch das IQWiG ausgeschlossenen Studienteilnehmer, ICS bei Studieneinschluss bereits in stabiler Dosis hatten. Es geht deshalb hier weniger um die Frage eines neuen Einsatzes von ICS, sondern vielmehr um die Frage, ob ICS bei Patienten, die im vergangenen Jahr unter ICS-Therapie keine Exazerbationen mehr hatten, das ICS auch wieder ab-</p>	<p>Von dem pharmazeutischen Unternehmer wurde im Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V die direkt vergleichende, randomisierte und kontrollierte Studie QUANTIFY (QVA149ADE01) zum Nachweis des Zusatznutzens von Indacaterol/Glycopyrronium im Vergleich zu Tiotropium plus Formoterol vorgelegt. In die 6-Monatsstudie wurden 934 Patienten im Alter von mehr als 40 Jahren mit einer Raucheranamnese von mindestens zehn Packungsjahren<sup>a</sup> eingeschlossen, die zu Beginn der Run-In-Phase einen Post-Bronchodilatator-FEV<sub>1</sub>-Wert zwischen 30 % und 80 % Soll aufwiesen, entsprechend COPD Stufe II und Stufe III. Die Patienten im Prüfarm (N = 476) wurden mit einmal täglich Indacaterol/Glycopyrronium behandelt, im Kontrollarm (N = 458) wurde mit zweimal täglich Formoterol und einmal täglich Tiotropium behandelt. Neben 26 Teilnehmern mit COPD der Stufe I, Stufe IV oder mit unklarem COPD-Schweregrad bestand die Studienpopulation hauptsächlich aus Patienten mit COPD Stufe II (56 %) und Stufe III (42 %).<sup>b</sup> Bei 41 % der Patienten der Studienpopulation wurde eine bereits bestehende Therapie mit ICS in der Studie beibehalten.</p> <p>Diese ICS-Therapie entsprach bei ca. 98 % dieser Patienten nicht den durch die zweckmäßige Vergleichstherapie vorgegebenen Bedingungen. Die Therapie mit ICS ist zusätzlich zur Basistherapie beim Vorliegen von mindestens zwei Exazerbationen im Vorjahr vor ICS-Therapiebeginn vorgesehen. Anhand der vorliegenden Evidenz zeigt sich eine signifikante, aber nur mäßige Senkung der Exazerbationsrate durch ICS-Gabe. Der Median der jährlichen Exazerbationsrate der mit ICS behandelten Teilnehmer lag bei ca. 1,0 im Vergleich zu 1,3 bei den mit Placebo behandelten Teilnehmern.<sup>c</sup> Demnach ist eine Exazerbati-</p>

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gesetzt werden kann oder soll.</p> <p>Die wissenschaftliche Literatur zu der Frage, wann ICS wieder abgesetzt werden kann oder soll ist derzeit nicht eindeutig. Van der Valk et al beschreiben u.a., dass ein Absetzen von ICS zu vermehrten Exazerbationen führt (<sup>2</sup>van der Valk, Paulet al. 2002). Auf der anderen Seite ist hinreichend belegt, dass ICS assoziiert sind mit einem erhöhten Pneumonierisiko bei COPD-Patienten sowie Candidabefall der Mundhöhle und Heiserkeit (<sup>3</sup>Calverley, P. M.et al. 2011;<sup>4</sup>Singh, Sonalet al. 2009). Diskutiert wird weiterhin die Frage, ob die auftretenden Pneumonien bei COPD-Patienten mit ICS-Therapie möglicherweise milder verlaufen als vergleichbare Pneumonien bei Patienten, die kein ICS bekommen haben (<sup>5</sup>Sibila, Oriolet al. 2013).</p> <p>De Facto gibt es ein <b>Evidenzvakuum zu der Frage, ob und wann inhalative Steroide bei COPD wieder abgesetzt werden</b> sollen. Die Entscheidung inhalative Steroide, wenn einmal eingesetzt, auch wieder abzusetzen, liegt deshalb bis zum Vorliegen weiterer Evidenz im medizinischen Ermessen des behandelnden Arztes im Einzelfall.</p> <p>Während laut Leitlinie ICS nur bei ca. 20% der COPD-Patienten indiziert sind, zeigt die klinische Realität, dass bis zu 70% der COPD-Patienten ICS in ihrer Therapie erhalten (<sup>6</sup>Zervas, Eleftherioset al. 2013). Zervas et al zeigen hier einen deutlichen Overuse von ICS bei COPD-Patienten auf.</p> <p>Theoretisch möglich wäre deshalb ein Studiendesign, bei dem Patienten, die ICS bereits haben, ohne dass in der unmittelbaren Vorgeschichte der vergangenen 12 Monate Exazerbationen waren, aus der Studie ausgeschlossen würden.</p>	<p>onsrate in der mit ICS behandelten Studienpopulation von mindestens einer Exazerbation jährlich zu erwarten. In der QUANTIFY-Studie wurden die Exazerbationen im Jahr vor Studienbeginn betrachtet. Der Anteil von mit ICS-behandelten COPD-Patienten mit einer Exazerbation lag bei 19,6 %. Der Anteil von mit ICS-behandelten COPD-Patienten mit mindestens zwei Exazerbationen pro Jahr betrug in der Studie 2,1 %. Aufgrund dieser Daten, unter Berücksichtigung der ausgeführten Evidenz zu den erwarteten Effekten von ICS auf die Exazerbationsrate, kann angenommen werden, dass die ICS-Therapie bei der Mehrzahl der Studienpatienten nicht indikationsgerecht durchgeführt wurde. Daher wurde die mit ICS behandelte Patientenpopulation von der Bewertung ausgeschlossen.</p> <p>Auch im Stellungnahmeverfahren wurde bestätigt, dass eine Divergenz zwischen dem Einsatz von ICS bei Patienten mit COPD im Versorgungsalltag und der leitliniengerechten ICS-Gabe besteht.</p> <hr/> <p><sup>a</sup> Zehn Packungsjahre sind definiert als 20 Zigaretten pro Tag über einen Zeitraum von zehn Jahren bzw. zehn Zigaretten am Tag über einen Zeitraum von 20 Jahren.</p> <p><sup>b</sup> Der pU fasst im Dossier zur Nutzenbewertung die Patienten mit COPD Stufe I und Stufe II sowie Stufe III und Stufe IV in die Patientengruppen „COPD Stufe ≤ II“ bzw. „COPD Stufe ≥ III“ zusammen. Aufgrund der geringen Patientenzahlen ist dieses Vorgehen vernachlässigbar (Patienten mit COPD Stufe II ohne ICS-Therapie n = 345, inklusive n = 3 Patienten mit COPD Stufe I ohne ICS (im Folgenden: „Patienten mit COPD Stufe II“); Patienten mit COPD Stufe III ohne ICS-Therapie n = 190, inklusive n = 1 Patienten mit COPD Stufe IV ohne ICS (im Folgenden: „Patienten mit COPD Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr“)).</p> <p><sup>c</sup> IQWiG. Indacaterol/Glycopyrronium – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A13-40), 12.02.2014.</p>



Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dieses Vorgehen birgt aus GSK-Sicht jedoch die Gefahr einer systematischen Verzerrung bei den eingeschlossenen COPD-Patienten, was wiederum sämtliche Erkenntnisse aus so einer Studie in Frage stellen könnte. Die Gefahr einer systematischen Verzerrung ergibt sich u.a. dadurch, dass Patienten, die in der Vergangenheit von ICS profitiert haben und deshalb weiterhin von Arzt bekommen, systematisch aus der Studie ausgeschlossen würden.</p> <p>GSK ist deshalb der Ansicht, dass in Abwesenheit von ausreichender Evidenz zu der Frage, unter welchen Voraussetzungen ICS bei COPD-Patienten abgesetzt werden darf oder soll, Patienten mit stabiler ICS-Begleitmedikation nicht pauschal aus einem Studienprogramm ausgeschlossen werden, sondern die Entscheidung ob ICS abgesetzt wird im Einzelfall dem behandelnden Studienarzt obliegt. Sofern eine ICS-Begleitmedikation auf Indikation des behandelnden Arztes beibehalten wird, sollte dies in stabiler, unveränderter Dosis während der Studiedauer erfolgen. Weiter muss in den Analysen dargestellt werden, ob es wesentliche Unterschiede zwischen den Subgruppen mit und ohne ICS gibt. GSK ist weiter der Ansicht, dass Patienten, die keine relevante Exazerbationshistorie der vergangenen 12 Monate haben und die ICS nur behalten haben aus einer Nutzen-Risiko-Abwägung im Einzelfall heraus, die zweckmäßige Vergleichstherapie allein Tiotropium oder Formoterol oder Salmeterol oder die freie Kombination sein kann und mit solchen Daten keine Aussagen zu exazerbierenden Patienten gemacht werden können.</p>	

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme

## Literaturverzeichnis

1. Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien. Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) COPD (Langfassung). Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien . 2012. (eingesehen am 24-2-2012)
2. van der Valk, Paul, Monnickhof, Evelyn, van der Palen, Job, Zielhuis, Gerhard, and van Herwaarden, Cees. Effect of discontinuation of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the COPE study. *American journal of respiratory and critical care medicine* 166, 1358-1363. 2002. Am Thoracic Soc.
3. Calverley, P. M., Stockley, R. A., Seemungal, T. A., Hagan, G., Willits, L. R., Riley, J. H., and Wedzicha, J. A. Reported pneumonia in patients with COPD: findings from the INSPIRE study. *Chest* 139, 505-512. 2011.
4. Singh, Sonal, Amin, Aman V., and Loke, Yoon K. Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Archives of internal medicine* 169, 219. 2009. Am Med Assoc.
5. Sibila, Oriol, Anzueto, Antonio, and Restrepo, Marcos I. The Paradoxical Effect on Pneumonia of Chronic Inhaled Corticosteroids. *Clinical pulmonary medicine* 20. 2013. NIH Public Access.
6. Zervas, Eleftherios, Samitas, Konstantinos, Gaga, Mina, Beghe, Bianca, and Fabbri, M. Inhaled corticosteroids in COPD: pros and cons. *Current drug targets* 14, 192-224. 2013. Bentham Science Publishers.

## 5.9 Stellungnahme Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Datum	10. März 2014
Stellungnahme zu	Indacaterol/Glycopyrronium (Ultibro® Breezhaler®, Xoterna® Breezhaler®, IQWiG-Bericht Nr. 205, Auftrag A13-40 – Version 1.0, Stand: 12.02.2014)
Stellungnahme von	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Binger Str. 173 55216 Ingelheim am Rhein

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 17. Februar 2014 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gem. § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für Indacaterol/Glycopyrronium (Ultibro® Breezhaler, Xoterna® Breezhaler®). Das IQWiG kommt darin zusammenfassend zu dem Ergebnis, dass es für Indacaterol/Glycopyrronium im Vergleich zu Tiotropium plus Formoterol einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen für Patienten der COPD-Stufe II und einen Hinweis auf einen Zusatznutzen für Patienten der COPD-Stufe III mit höchstens 2 Exazerbationen pro Jahr hinsichtlich des Endpunktes Transition Dyspnea Index (TDI) gibt.</p> <p>Boehringer Ingelheim International GmbH, in Deutschland vertreten durch die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG (nachfolgend BI genannt), ist Zulassungsinhaber des Arzneimittels Tiotropiumbromid (Spiriva®), das für die Dauerbehandlung der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) eingesetzt wird, und nimmt im Folgenden Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG (Boehringer Ingelheim 2013).</p> <p>Im Nutzendossier (Modul 1-4) (Novartis Pharma GmbH 2013) zu Indacaterol/Glycopyrronium wird von der Novartis Pharma GmbH schwerpunktmäßig Bezug auf Tiotropiumbromid und Formoterol genommen. Durch die Bezugnahme auf Tiotropiumbromid sieht es Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG als wichtig an, bei der Anhörung zu Indacaterol/Glycopyrronium persönlich vertreten zu sein, um evidenzbasierte Aussagen zu Tiotropiumbromid – entweder von Seiten der einreichenden pharmazeutischen Unternehmen, von anderen Stellungnehmenden oder von Seiten des IQWiG oder des G-BA - zur</p>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Kenntnis zu nehmen bzw. kommentieren zu können.	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>BI teilt die Einschätzung des G-BA, dass die Auswahl von Tiotropiumbromid als ein Wirkstoff der zweckmäßigen Vergleichstherapie adäquat ist.</p> <p>Zusätzlich zu den Leitlinienempfehlungen wurde der Zusatznutzen von Tiotropiumbromid auch durch das IQWiG im Rahmen der Nutzenbewertung A05-18 „Tiotropiumbromid bei COPD“ (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2012) bestätigt. Das IQWiG sieht es als belegt an, dass Tiotropiumbromid gegenüber der gesamten Wirkstoffgruppe der langwirksamen Beta-mimetika (Salmeterol, Formoterol und Indacaterol) einen Zusatznutzen sowohl hinsichtlich der Häufigkeit von Exazerbationen als auch der Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen aufweist.</p> <p><b>Fehlende Ausschöpfung des zugelassenen und in der letztgültigen</b></p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Wirkstoffkombination Indacaterol/Glycopyrronium als bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– ab einem mittleren Schweregrad (<math>50 \% \leq FEV_1^a &lt; 80 \%</math> Soll): langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol) oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropium) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen</li> <li>– bei darüberhinausgehenden Schweregraden (<math>30 \% \leq FEV_1 &lt; 50 \%</math> Soll bzw. <math>FEV_1 &lt; 30 \%</math> oder respiratorische Insuffizienz) mit <math>\geq 2</math> Exazerbationen pro Jahr: zusätzlich inhalative Corticosteroide</li> </ul> <p>Im Rahmen der Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden in Anbetracht der nicht mehr gültigen Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) COPD und unter Berücksichtigung der im Stellungnahmeverfahren zur Nutzenbewertung von Indacaterol/Glycopyrronium vorgetragene Argumente der Einsatz</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>tigen NVL COPD empfohlenen Dosierungsrahmens für Formoterol in der QUANTIFY-Studie</b></p> <p>Im Rahmen der Nutzenbewertung von Tiotropiumbromid bei COPD (A05-18) hat das IQWiG bei der vergleichenden Bewertung des Beta-Mimetikums Salmeterol alle zugelassenen Dosierungen betrachtet.</p> <p>Das IQWiG stellte im Vorbericht (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2011) (A05-18, Punkt 6.2.2, Zusatznutzen von Tiotropium im Vergleich zu anderen medikamentösen Therapieoptionen, S. 296) fest, dass in den drei bewertungsrelevanten direkten Vergleichsstudien von Tiotropium gegenüber Salmeterol aufgrund der festgelegten Dosierung von Salmeterol (100 µg/Tag) zumindest für die Patienten mit schwerer COPD „nicht von einer optimierten Anwendung von Salmeterol“ ausgegangen werden könne. Weiterhin warf das IQWiG die Frage auf, „ob die flexible Dosierung von Salmeterol einen Einfluss auf den Effekt beim Vergleich von Tiotropium hinsichtlich Exazerbationen und Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen“ habe. Aus diesen Gründen hat das IQWiG im Vorbericht den Beleg für einen Zusatznutzen von Tiotropium versus Salmeterol auf den Vergleich mit der Standarddosis von 100 µg pro Tag beschränkt. Die in Deutschland ebenfalls zugelassene Dosierung von maximal 200 µg pro Tag Salmeterol wurde von der Nutzensaussage ausgeklammert, da keine vergleichenden Untersuchungen vorlagen. Im Stellung-</p>	<p>von ICS für Patienten mit COPD Stufe III und Stufe IV bei mindestens zwei Exazerbationen pro Jahr als indiziert angesehen. Daher wird die Charakterisierung der Patientenpopulation, für die eine zusätzliche Gabe von ICS angezeigt ist, dahingehend konkretisiert, dass die Anzahl der Exazerbationen von mehr als zwei Exazerbationen auf mindestens zwei Exazerbationen pro Jahr angepasst wird.</p> <p>Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe. Es wurde jeweils die Standardtherapie als Regelfall abgebildet. Für Formoterol wurde eine kontinuierliche, zweimal tägliche Applikation auf Basis des Referenztextes des Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), wonach die Fachinformationen für Formoterol an die Formulierung „in der Regel morgens und abends je ein Sprühstoß“ anzupassen sind (DE/H 527-528/001/R/001), zu Grunde gelegt..</p>



Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nahmeverfahren zum Bewertungsauftrag A05-18 wurde von mehreren Stellungnehmenden dargelegt, dass keine Evidenz für den Nutzen der erhöhten Salmeteroldosis gegenüber der Standarddosis vorliegt, sondern es im Gegenteil sogar Anhaltspunkte für eine erhöhte Rate an Nebenwirkungen unter der höheren Dosis gibt. Das IQWiG schloss sich im Abschlussbericht dieser Einschätzung an und verzichtete deshalb im Fazit für die Nutzenbewertung auf eine Einschränkung bezüglich der Salmeteroldosis.</p> <p>Aus Gründen der Verfahrensgleichheit sollte bei Nutzenbewertungen im selben Indikationsgebiet COPD im Hinblick auf Dosierungen von Arzneimitteln methodisch einheitlich vorgegangen werden. Daher ist die Frage zu stellen, inwieweit in der Zulassung gegebene Spielräume bei der Dosierung von Formoterol in der vorliegenden Bewertung des Zusatznutzens von Indacaterol/ Glycopyrronium (A13-40) berücksichtigt werden sollten.</p> <p>Analog zur o.g. Situation bei Salmeterol eröffnet die Zulassung von Formoterol in Deutschland die Möglichkeit, in der Dauertherapie der COPD die Dosierung bis zu einer Maximaldosis von 24 µg 2x täglich zu erhöhen. Beispielsweise führt die Fachinformation zum Arzneimittel „Formoterol-CT 12 Mikrogramm – Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation“ (AbZ-Pharma 2013) Folgendes aus:</p> <p><i>„Falls es zur Linderung akuter oder chronischer Symptome erfor-</i></p>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>derlich ist, können zusätzlich weitere 1 – 2 Kapseln pro Tag angewendet werden. Die tägliche Höchstdosis liegt bei 2 Kapseln mit Pulver zur Inhalation zweimal täglich (48 Mikrogramm).“</i></p> <p>Dieser Dosierungsrahmen ist konsistent mit nationalen Leitlinienempfehlungen: In der letztgültigen Nationalen Versorgungsleitlinie COPD (Bundesärztekammer 2012) sowie in der COPD-Leitlinie der Atemwegsliga und Deutschen Gesellschaft für Pneumologie (Vogelmeier, Buhl et al. 2007) wird gleichfalls die Höhe einer Einzeldosis Formoterol in der Dauertherapie der COPD mit bis zu 24 µg angegeben, woraus eine tägliche Maximaldosis von 48 µg resultiert.</p> <p>In der QUANTIFY-Studie wurde im Studienarm der zweckmäßigen Vergleichstherapie die Dosierung von Formoterol mit 2x täglich 1 Kapsel à 12 µg festgelegt. Soweit aus der Dokumentation des Studiendesigns im Modul 4 (Anhang 4F) ersichtlich, wurde nicht die Möglichkeit einer Dosissteigerung auf bis zu 2x täglich 2 Kapseln à 12 µg eingeräumt, die bei unzureichender Symptomlinderung gemäß Zulassung zur Optimierung einer Formoteroltherapie möglich ist.</p> <p>Basierend auf den Ergebnissen der QUANTIFY-Studie attestiert das IQWiG in der Dossierbewertung einen Zusatznutzen von Indacaterol/Glycopyrronium im Vergleich zu Formoterol plus Tiotropi-</p>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>um für den Endpunkt Dyspnoe. Es gibt allerdings publizierte Evidenz, die darauf hindeutet, dass bei Inhalation einer höheren Formoterol-Dosis eine bessere Wirksamkeit der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf ebendiesen patientenrelevanten Endpunkt Dyspnoe erhofft werden kann: In der Studie von (Aalbers, Ayres et al. 2002) wurde im Vergleich gegenüber Placebo für Formoterol 24 µg 2x täglich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil bezüglich des TDI focal score beschrieben. In einem weiteren Studienarm wurde die Standarddosis von 12 µg 2x täglich getestet und bewirkte lediglich eine geringere numerische Verbesserung der Dyspnoe ohne statistische Signifikanz des Unterschieds gegenüber Placebo. Zudem wurde der Gebrauch an Bedarfsmedikation mit kurzwirksamem Beta-Mimetikum unter Formoterol 24 µg 2x täglich stärker gesenkt als unter Formoterol 12 µg 2x täglich. Die in der Publikation von Aalbers et al. (Aalbers, Ayres et al. 2002) dargelegten Studienergebnisse zur Arzneimittelsicherheit liefern keinerlei Anhaltspunkt dafür, dass unter einer Gabe von 2x täglich 24 µg Formoterol eine höhere Rate von Arzneimittelnebenwirkungen auftrat als unter 2x täglich 12 µg.</p> <p>Zusammenfassend ermöglicht die Zulassung von Formoterol in Deutschland eine höhere Dosierung als in der QUANTIFY-Studie vorgegeben, wenn akute oder chronische Symptome dies erfordern. Darüber hinaus liegt publizierte Evidenz vor, die auf eine mögliche bessere Wirksamkeit der höheren Dosierung von</p>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Formoterol speziell bezüglich des hier relevanten Endpunktes Dyspnoe (TDI focal score) bei vergleichbaren Nebenwirkungen hindeutet. Maßgeblich für die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA waren die Ausführungen in der letztgültigen Fassung der NVL COPD. Diese führt explizit auch 24 µg als mögliche Dosis für die Einzelinhalation im Rahmen einer Formoterol-Dauertherapie bei COPD auf. Zur Beantwortung der Frage, ob Indacaterol/Glycopyrronium im Hinblick auf den Endpunkt Dyspnoe (TDI focal score) einen patientenrelevanten Zusatznutzen gegenüber Formoterol plus Tiotropium bietet, wäre eine Studie adäquat gewesen, die bei nicht ausreichender Symptomlinderung, also bei non-Respondern bezüglich des TDI focal score, dem behandelnden Arzt die Möglichkeit für eine Erhöhung der Formoterol- (bzw. im parallelen Studienarm der zugehörigen Placebo-) Dosierung innerhalb des zugelassenen und leitlinienempfohlenen Rahmens gegeben hätte. Studien mit wirkungsabhängiger Dosisanpassung stellen in vielen Indikationsgebieten den Standard der evidenzbasierten Medizin dar (z.B. in der Diabetologie oder bei der oralen Antikoagulation). Daher wäre eine solche Studie mit vertretbarem Aufwand und niedrigem Verzerrungspotenzial durchführbar gewesen.</p> <p>Die vorliegende QUANTIFY-Studie schließt somit nicht aus, dass bei Ausschöpfung der zugelassenen Dosierungsmöglichkeiten im Studienarm der zweckmäßigen Vergleichstherapie der gezeigte</p>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zusatznutzen nicht hätte belegt werden können.	
	<p><b>Nicht randomisierte Vergleichspopulationen</b></p> <p>In Tabelle 4.13 des Moduls 4 des Herstellerdossiers werden Baseline-Daten für die Gesamtpopulation der QUANTIFY-Studie dargestellt, die darauf hinweisen, dass zwischen den beiden Studienarmen keine relevanten Unterschiede bestanden. Die Randomisierung der Gesamtpopulation erfolgte nicht stratifiziert nach dem Merkmal ICS-Begleittherapie [Ja/Nein]. Das IQWiG hat jedoch Patienten mit einer ICS-Begleittherapie vollständig von der Nutzenbewertung ausgeschlossen. Die bewertungsrelevante Population umfasst daher nur noch 59% der Gesamtpopulation. Da weder in der Dossierbewertung noch im Modul 4 eine Tabelle mit Baseline-Charakteristika dieser reduzierten Studienpopulation präsentiert wird, kann nicht nachvollzogen werden, ob potenziell Outcome-relevante Baseline-Parameter zwischen den beiden Studienarmen vergleichbar verteilt und die Gruppen somit homogen waren.</p> <p>Dies wäre jedoch eine essenzielle Voraussetzung für einen Studienvergleich mit niedrigem Verzerrungspotenzial. Allerdings kann</p>	<p>Die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) für Patienten mit COPD Stufe II wird in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet. Der Bewertung liegen die Ergebnisse der Teilpopulationen der QUANTIFY Studie zugrunde. Das Verzerrungspotential wurde insgesamt als niedrig eingestuft. Allerdings gibt es Hinweise auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der COPD Erkrankung. So liegen signifikante Ergebnisse hinsichtlich eines Zusatznutzens für den Endpunkt „Transition Dyspnea Index (TDI)“ für die Gesamtpopulation von Patienten mit COPD Stufe II und COPD Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr vor. Für diesen Endpunkt zeigt sich ein Hinweis auf eine Interaktion hinsichtlich des Schweregrades. Bei getrennter Betrachtung der Subgruppen zeigt sich nur für die Subgruppe der Patienten mit COPD Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, bei Patienten mit COPD Stufe II zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt „COPD-Assessment-Test (CAT)“ zeigen sich keine Hinweise auf eine Interaktion durch den Schweregrad der COPD Erkrankung und</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>davon nicht zwangsläufig ausgegangen werden, wenn die tatsächlich betrachtete Population nach Ausschluss von mehr als einem Drittel der Patienten nicht mehr der randomisierten Population entspricht.</p> <p>Die Zahl der aufgrund von ICS-Begleittherapie von der Analyse ausgeschlossenen Patienten beträgt im Indacaterol/ Glycopyrronium-Arm 218, im Formoterol plus Tiotropium-Arm lediglich 191. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund des marginalen numerischen Effektes auf die TDI-Responder bei Patienten mit COPD-Schweregrad II von potenziell großer Tragweite. Dazu verweisen wir auch auf den nachstehenden Stellungnahmepunkt.</p> <p>Aus den genannten Gründen ist das Verzerrungspotenzial der QUANTIFY-Studie als „hoch“ zu bewerten.</p>	<p>für die Gesamtpopulation zeigt sich einen statistisch signifikanter Vorteil für Indacaterol/Glycopyrronium. Aufgrund des Fehlens eines Hinweises auf Interaktion wurden hierzu keine Subgruppenanalysen dargestellt.</p> <p>Da sich aus den Ergebnissen des Interaktionstests beim TDI Hinweis auf eine möglicherweise geringere Effektstärke für Patienten bei COPD Stufe II ergeben, wird für diese Subgruppe eine Herabstufung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Hinweis auf Anhaltspunkt vorgenommen.</p> <p>Weiterhin fehlen Angaben hinsichtlich der COPD-Erkrankungsdauer, des Raucherstatus, der Packungsjahre<sup>a</sup> und zu Therapieabbrechern für die Patienten mit COPD Stufe II ohne ICS-Behandlung.</p> <p>Die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) für Patienten mit COPD Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr wird in die Kategorie „Hinweis“ eingeordnet, da die Ergebnisse aus einer randomisierten, klinischen Studie (QUANTIFY) vorgelegt wurden, deren Verzerrungspotenzial auf Studienebene wie auch für alle eingeschlossenen Endpunkte für die Gesamtpopulation als niedrig eingestuft wurde.</p> <p>Die Voraussetzungen, um aus nur einer Studie die Aussagesicherheit „Beleg“ abzuleiten, sind bei der QUANTIFY-Studie nicht erfüllt. Die Gesamtpopulation von Patienten mit COPD Stufe II und Patienten mit COPD Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr betrug in der Studie im Indacaterol/Glycopyrronium-Arm n = 263</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>und im Kontrollarm n = 268. In der Zielpopulation der Patienten mit COPD Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr betrug die Patientenzahl insgesamt 190 Patienten (Indacaterol/Glycopyrronium-Arm: n = 96, Kontrollarm: n = 94) und war damit zu gering, um daraus einen Beleg für einen Zusatznutzen abzuleiten. Im Gegensatz zu Patienten mit COPD Stufe II ergibt sich aus den Interaktionstests kein Hinweis auf eine möglicherweise geringere Effektstärke für Patienten bei COPD Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr bei Betrachtung der Subgruppen-ergebnisse als für die Gesamtpopulation. Daher wird eine Herabstufung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für Patienten mit COPD Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr auf einen Anhaltspunkt für nicht gerechtfertigt erachtet.</p> <p>Weiterhin fehlen Angaben hinsichtlich der COPD-Erkrankungsdauer, des Raucherstatus, der Packungsjahre<sup>a</sup> und zu Therapieabbruchern für die Subpopulation der Patienten mit COPD Stufe III ohne ICS-Behandlung.</p> <p>_____</p> <p><sup>a</sup> Zehn Packungsjahre sind definiert als 20 Zigaretten pro Tag über einen Zeitraum von zehn Jahren bzw. zehn Zigaretten am Tag über einen Zeitraum von 20 Jahren.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen in der Subpopulation der Patienten mit COPD vom Schweregrad II:</b></p> <p>In der Subgruppenanalyse für die TDI-Responder findet sich im Interaktionstest ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den COPD-Schweregrad. Bei isolierter Betrachtung der Subgruppen konnte nur für Patienten mit Schweregrad III ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen gezeigt werden. Für Patienten mit dem COPD-Schweregrad II wird hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen gezeigt: Der Punktschätzer für das RR liegt mit 1,06 nur geringfügig über 1, das Konfidenzintervall umfasst die 1 beiderseits weit, und der p-Wert für den Gruppenvergleich entspricht mit 0,564 der Zuverlässigkeit eines Münzwurfes als Beurteilungskriterium, ob ein tatsächlicher Effekt vorliegt oder nicht.</p> <p>Absolut ist die Zahl der Responder mit 89 im Studienarm mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Formoterol plus Tiotropium sogar höher als im Indacaterol/Glycopyrronium-Arm mit 88. Dass der Punktschätzer für das RR dennoch knapp über 1 liegt, ist lediglich auf die etwas größere Zahl von Patienten im Formoterol plus Tiotropium-Arm zurückzuführen. Diese wurde jedoch durch den Ausschluss von mehr Patienten mit ICS-Begleittherapie im Indacaterol/Glycopyrronium-Arm (unter Verlust der Randomisierung) wesentlich mitverursacht.</p>	<p>Siehe obige Ausführungen (S. 173-175) zu Verzerrungspotential und Aussagesicherheit.</p>



Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Es wird in der Dossierbewertung nicht dargelegt, warum trotz dieses Ergebnisses eines vergleichbaren Effektes der beiden Interventionen auf den TDI in der Subgruppe der Schweregrad II-Patienten ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen ermittelt wurde. Es kann nicht argumentiert werden, dass das Fehlen eines statistisch signifikanten Effektes allein auf den durch Subgruppenbildung bedingten Verlust an statistischer Power verursacht ist: In der Subgruppe mit Schweregrad III ist die Zahl der Patienten erheblich kleiner und somit der Verlust an statistischer Power infolge der Subgruppenbildung deutlich ausgeprägter. Dennoch wird hier ein statistisch signifikanter Effekt beobachtet. Somit ist eine mögliche Erklärung für die Effektmodifikation durch den COPD-Schweregrad, dass das Ergebnis der Gesamtpopulation durch ein Ansprechen der Schweregrad III-Patienten getrieben ist, während die Schweregrad II-Patienten keinen relevanten Nutzen durch Indacaterol/Glycopyrronium erfahren. Es findet sich im Methodenpapier (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013) kein Hinweis auf das hier gewählte konkrete Verfahren der Ableitung des Zusatznutzens für Subgruppen, weder für Einzelstudien (wie hier zutreffend) noch für Meta-Analysen.</p>	

## Literaturverzeichnis

Aalbers, R., et al. (2002). "Formoterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, controlled, 3-month trial." Eur Respir J 19(5): 936-943.

AbZ-Pharma (2013). Fachinformation Formoterol-CT 12 Mikrogramm.

Boehringer Ingelheim (2013). Fachinformation SPIRIVA® 18 Mikrogramm.

Bundesärztekammer, K. B., ; Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (2012). Nationale VersorgungsLeitlinie COPD 1.9.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2011). A05-18 Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung) - Tiotropiumbromid bei COPD.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2012). A05-18 Abschlussbericht - Tiotropiumbromid bei COPD.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2013). Allgemeine Methoden 4.1.

Novartis Pharma GmbH (2013). Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Indacaterol/Glycopyrronium.

Vogelmeier, C., et al. (2007). "[Guidelines for the diagnosis and therapy of COPD issued by Deutsche Atemwegsliga and Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin]." Pneumologie 61(5): e1-40.

## D. Anlagen

### 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

## Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Wirkstoff Indacaterol/Glycopyrronium**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 25. März 2014  
von 10.05 Uhr bis 11.22 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Frau Dr. Hiltl  
Frau Hohmann  
Herr Dr. Kress  
Herr Dr. Wasmuth

Angemeldete Teilnehmer für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Dr. Wille  
Frau Dr. Bräutigam

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Almirall Hermal GmbH:**

Frau Krug  
Herr Dr. Maas

Angemeldeter Teilnehmer für die **Mitteldeutsche Gesellschaft für Pneumologie und Thoraxchirurgie (MDGP):**

Herr Prof. Dr. Schreiber

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Glaxo Smith Kline GmbH & Co. KG:**

Frau Torka  
Frau Dr. Tschiesner

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG:**

Frau Geier  
Herr Dr. Kögler

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Dintsios  
Herr Dr. Rasch

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP):**

Herr Prof. Dr. Criée

Beginn der Anhörung: 10.05 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen heute Morgen zu unserer Anhörung im Verfahren zur frühen Nutzenbewertung. Wir haben als Basis unserer heutigen mündlichen Anhörung im Stellungnahmeverfahren eine Dossierbewertung des IQWiG vom 12. Februar 2014, die zu differenzierten Ergebnissen hinsichtlich der Zusatznutzenbewertung des in Rede stehenden Wirkstoffes kommt. Teilweise wird ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gesehen, teilweise wird der Zusatznutzen als nicht belegt angesehen. Auch die AkdÄ hat im Verfahren eine hinsichtlich der Bewertung differenzierte Stellungnahme abgegeben, die aber teilweise von der Bewertung des IQWiG abweicht. Wir haben heute im Rahmen des mündlichen Stellungnahmeverfahrens schwerpunktmäßig über die Frage zu sprechen: Wie gehen wir mit dem Umstand um, dass es keine gültige Nationale Versorgungsleitlinie mehr gibt? Dann gibt es noch ein paar offene Fragen hinsichtlich der Kosten und der Zielpopulation. Dann kann man vielleicht mit dem IQWiG diskutieren, ob und inwieweit die Einbeziehung bestimmter Fragebögen und die Validität der hier gewonnenen Ergebnisse von Bedeutung ist. Das ist einiges, worüber wir diskutieren müssen.

Ich begrüße zur heutigen Anhörung zunächst Frau Dr. Hiltl, Frau Hohmann, Herrn Dr. Kress und Herrn Dr. Wasmuth von Novartis – wir kennen uns mittlerweile alle schon –, Herrn Dr. Wille und Frau Dr. Bräutigam von der AkdÄ, Frau Krug und Herrn Dr. Maas von Almirall, Herrn Professor Dr. Schreiber von der Mitteldeutschen Gesellschaft für Pneumologie und Thoraxchirurgie, Frau Torka und Frau Dr. Tschiesner von Glaxo Smith Kline, Frau Geier und Herrn Dr. Kögler von Boehringer, Herrn Dr. Dintsios und Herrn Dr. Rasch vom vfa sowie Herrn Professor Criée von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. Habe ich alle aufgerufen, die da sind? – Oder habe ich jemanden vergessen? – Das ist nicht der Fall.

Ich weise wie üblich darauf hin, dass wir Wortprotokoll führen. Ich bitte deshalb darum, dass Sie jeweils Ihren Namen und die Institution oder das Unternehmen, das Sie vertreten, den Verband, die Fachgesellschaft nennen, bevor Sie einen Wortbeitrag abgeben. Das stenografische Protokoll wird Bestandteil der zusammenfassenden Dokumentation und geht damit in die Verfahrensunterlagen ein.

Mein Vorschlag wäre, dass Novartis kurz einführt und auf die aus ihrer Sicht diskussionswürdigen Punkte eingeht. Was ich genannt habe, ist selbstverständlich nicht abschließend. Dann sollten wir versuchen, in einen Diskurs über diese Punkte einzutreten. – Wer möchte beginnen? – Herr Kress, bitte schön.

**Herr Dr. Kress (Novartis Pharma):** Vielen Dank. – Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Hecken! Ich möchte uns gerne vorstellen. Frau Christiane Hohmann und Frau Simone Hiltl kommen aus der Medizin, Herr Timo Wasmuth vertritt den Bereich Gesundheitsökonomie. Ich selber bin Mediziner und leite den Bereich Market Access bei Novartis.

Das IQWiG hat in seinem Bewertungsbericht den Zusatznutzen für Indacaterol und Glycopyrronium für einen Großteil der Patienten festgestellt. Dieser Einschätzung stimmen wir – nachvollziehbar – zu. Wir haben das in ähnlicher Weise in unserem Dossier dargelegt.

In Bezug auf den IQWiG-Bericht würden wir heute gerne auf zwei Punkte eingehen. Der erste Punkt ist der Ausschluss der mit inhalativen Steroiden, also ICS-Therapie, behandelten Patienten aus der Analyse des IQWiG. Der zweite Punkt ist die fehlende Berücksichtigung des Zusatznutzens bei der Lebensqualität, die im COPD-Assessment-Test, also im CAT, gemessen wurde.

Im Dossier und in den vorliegenden schriftlichen Stellungnahmen haben wir unsere Standpunkte schon umfassend dargestellt und weitere Informationen und Daten hierzu geliefert. In der Anhörung möchten wir die wichtigsten Punkte zu den beiden genannten hervorheben.

Die Position des IQWiG zur ICS-Therapie ist aus unserer Sicht grundsätzlich nachvollziehbar. Wir würden gerne an dieser Stelle die Schwierigkeit für den pharmazeutischen Unternehmer hervorheben, den unterschiedlichen Anforderungen der Nutzenbewertung in gleicher Weise gerecht zu werden. Das bedeutet ganz konkret auf der einen Seite die Anforderung, dass die Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind, und auf der anderen Seite die Berücksichtigung der Nationalen Versorgungsleitlinie entsprechend der Vorgabe des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Zum ersten Punkt, zum Versorgungskontext, möchte ich gerne den Versorgungsalltag in Deutschland anhand der Disease-Management-Programme erwähnen. Hier findet sich in den Qualitätsberichten eine Nutzung von inhalativen Steroiden im Bereich von 37 bis 65 Prozent. In der QUALIFY-Studie haben wir keinen Einfluss auf die begleitende ICS-Therapie genommen. Diese Studie wurde nur in Deutschland durchgeführt, um den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Rahmen der frühen Nutzenbewertung zu belegen. In dieser Studie beobachteten wir 41 Prozent an Patienten, die mit ICS-Therapie behandelt wurden. Das liegt genau in dem Rahmen, den ich vorhin genannt habe, wie es auch im Disease-Management-Programm genannt wird.

Von daher lassen sich unserer Ansicht nach diese Daten wie gefordert auf den Versorgungsalltag in Deutschland übertragen. Diese Population zeigt einen Zusatznutzen bei der Reduktion der Atemnot, also genauer gesagt im TDI. Atemnot ist ein Leitsymptom der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung und stellt eine schwerwiegende Beeinträchtigung der Patienten dar. Im Rahmen der Nutzenbewertung ist aber auch die Nationale Versorgungsleitlinie zu beachten, wie vorhin erwähnt, die der G-BA zur Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen hat. Darauf wird Frau Simone Hiltl noch eingehen.

**Frau Dr. Hiltl (Novartis Pharma):** Die Nationale Versorgungsleitlinie sieht vor, dass nur Patienten mit mehr als zwei Exazerbationen inhalative Steroide erhalten sollen. Dieses Kriterium erlaubt unseres Erachtens jedoch Interpretationsspielraum. Die Exazerbationsanzahl bezieht sich unseres Erachtens auf das Jahr vor der Initiierung der Steroidtherapien. Wir sind daher der Meinung, dass die QUANTIFY-Studie, die Basis des Dossiers ist, die Vorgaben der Nationalen Versorgungsleitlinie damit berücksichtigt.

Auf der anderen Seite interpretiert das IQWiG die Nationalen Versorgungsleitlinien dahingehend, dass sie die Exazerbationsanzahl auf das Jahr vor Studienbeginn bezieht. Diese Exazerbationsanzahl ist natürlich niedriger, weil gerade die Steroide darauf abzielen, die Exazerbationen zu reduzieren. Das IQWiG folgert aus dieser niedrigeren Exazerbationsanzahl, dass die Kriterien der Nationalen Versorgungsleitlinie in Bezug auf die ICS-Therapie nicht erfüllt sind, und schließt daher gesamthaft alle Patienten aus.

**Herr Dr. Kress (Novartis Pharma):** Selbst wenn man die strittigen Patienten, eben die 41 Prozent, ausschließt, ergibt sich trotzdem ein Zusatznutzen bei der Reduktion der Atemnot, eben TDI. Das bestätigt, denke ich, die Robustheit der Studienergebnisse.

Das heißt, es ergibt sich unabhängig davon, welche der beiden Positionen man als richtig betrachtet, jeweils ein Zusatznutzen für Indacaterol und Glycopyrronium. Eine Analyse mit Fokus auf den Versorgungskontext kollidiert mit der Auslegung der Nationalen Versorgungsleitlinie. Auf der anderen Seite lässt eine Analyse mit Fokus auf die Nationale Versorgungsleitlinie einen großen Teil der Patienten aus der Versorgungsrealität unberücksichtigt, obwohl die entsprechenden Daten vorliegen würden.

Ich möchte zum zweiten Punkt kommen, den ich vorhin angesprochen habe, nämlich zur Berücksichtigung des Zusatznutzens bei der Lebensqualität. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mithilfe des CAT, des COPD-Assessment-Tests, erfasst. Obwohl der Unterschied in der vom IQWiG gewählten Population ohne begleitende ICS-Therapie statistisch signifikant und klinisch relevant ist, besteht nach Ansicht des IQWiG an dieser Stelle kein Zusatznutzen. Unserer Meinung nach liegt jedoch entsprechend der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung ein weiterer Zusatznutzen vor, der bisher keine Berücksichtigung fand. Auch darauf wird Frau Hiltl noch kurz eingehen.

**Frau Dr. Hiltl (Novartis Pharma):** Der COPD-Assessment-Test, kurz CAT genannt, ist ein Fragebogen zur Lebensqualität. Er wurde speziell entwickelt und validiert, um einen einfachen, alltagstauglichen Fragebogen für die Praxis zu etablieren. Die CAT-Responder-Rate, also der Anteil der Patienten, die eine klinisch bedeutsame Verbesserung der Lebensqualität erfahren, ist mit einem p-Wert von 0,013 statistisch signifikant und auch klinisch relevant. Dies ergibt sich bereits aus der Definition von Respondern. Nach der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung ergibt sich damit ein Zusatznutzen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Selbst wenn man die IQWiG-Methodik heranzieht, müsste der CAT-Responder-Rate ein Zusatznutzen zugesprochen werden. Grund hierfür ist, dass die Lebensqualität denselben Stellenwert hat wie schwere Symptome und daher denselben Schwellen unterliegt.

**Herr Dr. Kress (Novartis Pharma):** Ich möchte zusammenfassen. Das heißt, aus unserer Sicht besteht bei der Reduktion der Atemnot, also bei der TDI-Responder-Rate, ein Zusatznutzen für Indacaterol und Glycopyrronium, und zwar unabhängig davon, ob der Schwerpunkt stärker auf dem Versorgungskontext oder auf der Nationalen Versorgungsleitlinie liegt. Den Zusatznutzen bei der Fokussierung auf die Nationale Versorgungsleitlinie hat das IQWiG im Bewertungsbericht bestätigt.

Eine Klärung, wie zukünftig mit dem Thema Leitlinienvorgabe versus Versorgungsrealität bei der Datenerhebung umgegangen werden soll, wäre hilfreich, denke ich.

Der letzte Punkt. Betrachtet man die Analyse des IQWiG, besteht aus unserer Sicht ferner ein Zusatznutzen bei der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die mit dem CAT erhoben wurde. – Vielen Dank.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank für diesen einleitenden Vortrag. Ich habe direkt eine Frage zum CAT an die AkdÄ. Sie haben sich in Ihrer Stellungnahme damit beschäftigt und sagen im Gegensatz zum pharmazeutischen Unternehmer, dass eine Signi-

fikanz dergestalt, dass hieraus ein Zusatznutzen ableitbar sein könnte, nicht gegeben ist. Vielleicht könnten Sie dazu zwei, drei Bemerkungen machen. – Herr Wille.

**Herr Dr. Wille (AkdÄ):** Es ist so, dass bei der CAT-Responder-Rate ein signifikantes Ergebnis herausgekommen ist. Wenn man sich aber den Fragebogen ansieht, der die Symptomatik zeigt, stellt man fest – da würden wir auch der IQWiG-Bewertung folgen –, dass das nicht Ausdruck von schwerwiegenden Symptomen ist, sondern von nicht schwerwiegenden Symptomen. Insofern würden wir der Bewertung des IQWiG folgen, dass die Änderungen, die dort gefunden worden sind, unterhalb einer sogenannten Irrelevanzgrenze liegen. Das ist der Grund, weswegen wir trotz Nachweis signifikant besserer Responder-Raten beim CAT diesen Befund als nicht klinisch relevant einschätzen würden.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Herr Kaiser, Sie dazu, bitte schön.

**Herr Dr. Kaiser:** Ich fange mit dem zweiten Punkt an, weil wir gerade dabei sind, mit dem CAT. Die Zuordnung des CAT zur Lebensqualität ist etwas, was in den Stellungnahmen ganz neu kommt. Sie haben in Ihrem Dossier den CAT der Morbidität zugeordnet, so wie wir das auch gemacht haben. Welche neuen Erkenntnisse haben Sie zwischen Dossier und jetzt, dass Sie sagen, das ist die Lebensqualität, außer dass die Zuordnung zur Morbidität zu einer anderen Einstufung des Ausmaßes geführt hat? Welche inhaltlichen Erkenntnisse liegen plötzlich vor?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Kaiser. – Frau Hiltl.

**Frau Dr. Hiltl (Novartis Pharma):** Herr Wille führte aus, dass der CAT in die schweren Symptome einzustufen sei. Herr Kaiser, Sie deuteten gerade darauf hin, dass Sie den Fragebogen als Morbiditätsfragebogen sehen. Die ersten Fragen in dem CAT-Fragebogen lauten: „Ich huste nie, ich bin überhaupt nie verschleimt“, bzw.: „Ich huste ständig, ich bin völlig verschleimt“. Das sind durchaus Fragen, die in die Symptomatik der Patienten eingehen. Weiter unten heißt es: „Ich bin voller Energie“, oder: „Ich habe überhaupt keine Energie“. Das fällt sehr wohl in die Rubrik der Lebensqualität der Patienten. Wenn man sich darüber hinaus die Literatur anschaut, die wir in der Stellungnahme mitgeschickt haben, wird sehr deutlich, dass der CAT-Fragebogen ein Fragebogen ist, der speziell für die Lebensqualität entwickelt und auch validiert wurde. Das wird von Professor Paul Jones, der den Fragebogen entwickelt hat, entsprechend mit angegeben. Man kann sozusagen feststellen: Er enthält beide Aspekte.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Herr Wille.

**Herr Dr. Wille (AkdÄ):** Sie haben die Lebensqualität aber mit einem Extratool erfasst. Da haben Sie keinen signifikanten Unterschied herausbekommen, wo es gar nicht um Relevanz geht, sondern nur um Signifikanz, beim St.-George's-Fragebogen. Da ist kein positives Ergebnis herausgekommen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Was Herr Wille gesagt hat, ist ein ganz wesentlicher Punkt. Sie haben die Frage nicht beantwortet, warum Sie plötzlich etwas anders gemacht haben als mit der Einstufung im Dossier. Vielleicht können Sie gleich noch darauf eingehen. Denn die Literatur ist



nicht neu. Die war Ihnen vorher schon bekannt. Sie haben im Dossier den CAT der Morbidität zugeordnet und nicht der Lebensqualität.

Wenn man sich aber zwei andere etablierte Fragebögen in diesem Bereich anschaut – das ist einerseits der Lebensqualitäts-Fragebogen, der SGRQ, den Sie in der Studie auch erhoben haben, und der TDI für die Symptomatik: Wenn Sie jetzt sagen, der CAT ist im Grunde genommen ein Mischfragebogen, dann muss man feststellen, dass in der Studie bezüglich des eigentlichen Lebensqualitätsfragebogens kein Vorteil gesehen wird, bezüglich des Symptomfragebogens ein Vorteil, TDI, und bezüglich des CAT unsicherer – so nenne ich es einmal –, weil der Effekt nicht in dieser Stärke vorhanden ist. Dann muss man sich natürlich fragen, ob das, was an unsicherem Effekt in dem CAT-Fragebogen identifiziert wird, eher der Lebensqualität oder eher der Symptomatik zuzuordnen ist. Eine differenzierte Auswertung des CAT haben Sie nicht vorgelegt. Sie haben nicht beschrieben, an welchen Stellen des CAT bei welchen Fragen diese Veränderungen stattgefunden haben. Wo hat die Response stattgefunden? Hat sie bei den Fragen zur Symptomatik oder bei den Fragen, die Sie der Lebensqualität zuordnen, stattgefunden, unabhängig davon, ob man dem folgt, dass das Lebensqualität ist? Die Ergebnisse zu den beiden tatsächlichen Fragebögen zur Lebensqualität einerseits und zur Symptomatik andererseits, zu den reineren Fragebögen zu diesen beiden Entitäten, lassen eher vermuten, dass der CAT, wenn überhaupt, in dem Bereich Symptomatik eine Änderung zeigt, aber nicht im Bereich Lebensqualität.

Aber wie gesagt: Solche Analysen liegen nicht vor. Sie hätten sie vorlegen können. Mir sind sie auch aus den Stellungnahmen nicht bekannt.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Hiltl, bitte.

**Frau Dr. Hiltl (Novartis Pharma):** Ich will vielleicht damit anfangen, dass man den CAT-Fragebogen sowohl in die Richtung Symptomatik als auch in die Richtung Lebensqualität einordnen kann. Wo Sie meinten, ich hätte es vorhin nicht beantwortet, ob der quasi in Richtung Morbidität zählt oder in Richtung Lebensqualität: Wie gesagt, beide Fragetypen sind in diesem Fragebogen enthalten. Nichtsdestotrotz weist die Literatur darauf hin, dass es ein Lebensqualitätsfragebogen ist.

Vielleicht ganz kurz zu der Anmerkung von Herrn Wille bezüglich der Lebensqualität, dass da kein Effekt gezeigt wurde: Es ist sehr wohl so, dass bei der Lebensqualität, also auch beim SGRQ, eine Tendenz, die zwar nicht symptomatisch war, aber nichtsdestotrotz eine Tendenz bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gesehen wurde. Sprich: Lebensqualität ist nicht statistisch signifikant. Der CAT-Fragebogen ist statistisch signifikant.

Bezüglich der Fragen von Herrn Kaiser, dass man den CAT-Fragebogen in Symptomatik- bzw. in Lebensqualitätsfragen aufteilen könnte: Es ist nicht vorgesehen, dass man den CAT in einzelne Fragen aufteilt, weil der als Ganzes validiert und deshalb auch so entwickelt wurde.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Kaiser dazu.

**Herr Dr. Kaiser:** Zwei Punkte dazu, zunächst zum Letzten. Ich habe nicht gesagt, dass man den separat auswerten sollte. Da gebe ich Ihnen völlig recht, wenn das nicht vorgesehen ist. Was ich gesagt habe, ist, dass, wenn Sie das Argument bringen, der CAT sei primär der Lebensqualität zuzuordnen, obwohl er aus zwei Komponenten besteht, dann eine Analyse

für die Entscheidung hier hilfreich gewesen wäre, an welchen Stellen des CAT die Response tatsächlich stattgefunden hat. Das heißt noch lange nicht, dass man das separat auswerten muss. Vielmehr kann man für Patienten, die eine Response haben, beschreiben – es gibt eine Responder-Analyse, das sind x Patienten –: In der Mehrzahl der Fälle fand diese Response bei den Fragen zur Lebensqualität statt. Oder: Sie fand statt bei den Fragen zur Symptomatik. Das würde dem Gremium helfen, das einzuordnen. Aber das liegt eben nicht vor. Das hat noch lange nichts damit zu tun, zu sagen, man sollte das grundsätzlich separat auswerten. Das ist nicht der Punkt.

Zu dem anderen Punkt, den Sie aufgemacht haben, mit der Tendenz. Da wäre ich sehr vorsichtig. Denn wenn Sie das sagen, haben Sie auch eine Tendenz zu mehr schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen. Sie haben eine Tendenz zu mehr Therapieabbrüchen unter Ihrer Therapie. Ich glaube schon, dass man bei der statistischen Signifikanz bleiben sollte und nicht eine Tendenz im günstigen Falle als Argument heranziehen sollte, im anderen Fall aber ignoriert.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Kaiser. – Herr Wille.

**Herr Dr. Wille (AkdÄ):** Den letzten Punkt hat mir Herr Kaiser vorweggenommen. Ich glaube, mit Tendenzen sollten wir vorsichtig sein. Denn dann hätten wir auch eine relativ klare Tendenz zuungunsten der Kombination bei den kardiovaskulären Endpunkten.

Ich hätte noch einen grundsätzlichen Punkt, bevor wir in die Diskussionsphase gehen. Ein wesentlicher Punkt, der für mich an der Validität im Grunde aller Endpunkte zweifeln lässt, ist die Tatsache, dass im Rahmen dieser Studie bei der Wash-out-Phase alle Medikamente in diesen zwei, drei Wochen abgesetzt worden sind, die für die Behandlung der COPD vorher sicher bestanden. Wir haben keine Informationen darüber. Nur die ICS-Therapie durfte weitergeführt werden. Es ist aber davon auszugehen, dass innerhalb dieser zwei bis drei Wochen Run-in-Phase, Pre-Screening-Phase, sich die Symptomatik, Lebensqualität möglicherweise auch, zunächst einmal durch den Entzug von Mitteln wie lang wirksamen Betamimetika, auch lang wirksamen Antimuskarinmitteln, vielleicht auch die PDE-Hemmer, sehr wahrscheinlich erst einmal verschlechtert. Das ist für mich eine Situation, die nichts mit dem Versorgungsalltag zu tun hat. So werden die Patienten nicht auf ein Kombinationsmittel umgesetzt. Dieser Punkt ist in meinen Augen völlig unklar. Er ist auch in der IQWiG-Bewertung nicht angesprochen worden. Ich würde das aber so einschätzen, dass von daher alle Endpunkte, die erhoben worden sind, zumindest was die Symptomatik und die Lebensqualität angeht, verzerrt sind und dass es in dieser Hinsicht auf Studienebene ein Verzerrungspotenzial gibt, das zu berücksichtigen wäre. Von daher können sowieso alle Befunde, die aus dieser Einzelstudie kommen und meinerseits positiv sind, allenfalls als Anhalt für einen Zusatznutzen herangezogen werden.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Wille. – Frau Dr. Hiltl.

**Frau Dr. Hiltl (Novartis Pharma):** Das möchte ich so nicht stehen lassen. Zum einen ist eine Auswaschphase sicherlich sinnvoll, um Patienten innerhalb einer randomisierten klinischen Studie auf ein gleiches Ausgangsniveau zu bringen, um gerade die Vortherapie, die die Patienten erhalten hatten, ausschleichen zu lassen. Die QUANTIFY-Studie, die durchgeführt wurde, ist eine relativ große Studie mit 934 Patienten. Schon aufgrund der großen Studienpopulation sollten sich die Unterschiede in beiden Gruppen aufheben. Es gibt keinerlei

Hinweise darauf, dass die beiden Studientherapiearme unterschiedlich waren, weder in den Basisdaten noch in den Daten zur Auswaschphase. Diese Daten haben wir auch noch einmal erhoben. Es zeigt sich, dass die Auswaschphase, also die Phase, wo die COPD-Medikation von den Patienten abgesetzt wurde, in beiden Armen völlig vergleichbar war, also sowohl von Indacaterol/Glycopyrronium als auch in dem Arm mit Tiotropium plus Formoterol. Weiterhin wurden alle Patienten identisch behandelt, sprich: Beide Patientengruppen erhielten im Anschluss daran eine Therapie mit einer Kombination von Beta-2-Sympathomimetika und einem Anticholinergikum. Sprich: Es gab keinerlei Ungleichgewichte in beiden Therapiearmen. Außerdem wurde den Patienten erlaubt, die inhalativen Steroide weiterzunehmen, und sie haben Notfallmedikation erhalten.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Dr. Wille dazu.

**Herr Dr. Wille (AkdÄ):** Dass alle gleich behandelt worden sind und dass alle Patienten in beiden Gruppen die gleichen Ausgangsbedingungen hatten, dass es da keinen differentiellen Unterschied gab, würde ich voraussetzen. Es ist Sinn der Randomisierung, das zu erreichen. Mir geht es um etwas anderes. Mir geht es um die Erzeugung einer Situation durch das Absetzen. Ich gebe zu, ich weiß nicht, wie viele Patienten mit LAMAs behandelt worden sind. Es werden einige gewesen sein. Denn ungefähr 80 Prozent hatten inhalative Steroide, und kein Arzt wird damit anfangen zu behandeln. All diese Medikamente sind in den drei Wochen vorher abgesetzt worden, und man schafft eine Ausgangssituation, die so nicht entsteht, wenn man Patienten im Bereich der Praxis der Versorgungsbehandlung von einem LAMA auf eine Kombinationstherapie umstellt. Das ist für mich eine Situation, die fragwürdig erscheinen lässt, ob diese Ergebnisse überhaupt auf den Versorgungsalltag zu übertragen sind. Darum ging es mir.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Bitte schön, Frau Zentner.

**Frau Dr. Zentner:** Jetzt, wo wir gerade bei dem Komplex inhalative Glukokortikoide angekommen sind, würde ich gerne an die klinischen Experten unter den Stellungnehmern und an die AkdÄ eine Frage richten. Ab welchen spirometrischen Schweregraden und unter welchen weiteren Bedingungen, sei es Exazerbation, sei es Ansprechen, sei es Symptomatik, kann man davon ausgehen, dass die ICS wirklich regelhaft und evidenzbasiert Therapiestandard sind? Wir haben die Situation, dass die Nationale Versorgungsleitlinie abgelaufen ist. Daher die grundsätzliche Frage und die Bitte, ob Sie das in Abgrenzung zum Asthma bronchiale darstellen könnten.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Wer könnte dazu etwas sagen? – Herr Wille beginnt.

**Herr Dr. Wille (AkdÄ):** Es ist richtig, die NVL ist abgelaufen. Da wird die Indikation für die ICS-Therapie relativ hochgehängt, wenn man das mit den aktualisierten Leitlinien von der GOLD vergleicht, die im Februar 2014 überarbeitet worden sind, aber vor einem Jahr in dieser Beziehung gleich formuliert worden sind. Da ist es so, dass inhalative Steroide nicht starr von der Einteilung nach den FEV<sub>1</sub>-Werten abhängig gemacht werden, sondern auch von der Symptomatik, wesentlich mehr von der Symptomatik, zudem aber auch von Exazerbationen. Aber dort heißt es, dass bei Patienten, die mehr als eine Exazerbation im Vorjahr gehabt haben, ab diesem Zustand die Indikation gesehen wird. Die Zahlen aus der QUANTIFY-Studie zeigen, dass selbst wenn man die Kriterien, die GOLD-Empfehlungen, die etwas libe-

raler mit dem Einsatz von ICS umgehen, zugrunde legt, immer noch mehr als 90 Prozent der Patienten – es geht sogar eher in Richtung 95 bis 99 Prozent der Patienten – mit ICS behandelt werden, wie es nicht in den Leitlinien empfohlen wird. Ich glaube, selbst wenn man anerkennen muss, dass die NVL überholt ist, selbst wenn man die gültigen, aktuellen Leitlinien zugrunde legen würde, wären, was die ICS-Behandlung angeht, immer noch mehr als 90 Prozent der Patienten nicht leitlinienkonform therapiert.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Criée.

**Herr Prof. Criée (DGP):** Ich möchte zu diesen Leitlinien sagen, dass wir gerade mit den Österreichern zusammen die neue Leitlinie für die COPD entwickeln. Wir sind gerade bei der Literaturrecherche. Es wird im Jahre 2015 fertig sein.

Was man zu den inhalativen Steroiden sagen muss, ist, dass sie in allen Leitlinien auf die Exazerbation bezogen sind, wie eben richtig gesagt worden ist: mehr als eine Exazerbation. Wenn die schon vorher mit anderen Bronchodilatoren behandelt worden sind, ist die Indikation zur Behandlung mit inhalativen Steroiden gegeben. Was weder in der Nationalen Versorgungsleitlinie noch in den GOLD-Leitlinien steht, ist: Wenn die Patienten einmal die Indikation hatten, inhalative Steroide einzusetzen, ob die wieder abgesetzt werden müssen. Das heißt, wir haben bei der Leitlinie zum Asthma bronchiale ein Step-up-/Step-down-Prinzip. Wenn es dem Patienten über sechs Monate gut geht, soll man die Medikation reduzieren. Das ist in keiner Leitlinie der COPD vorgeschrieben. Das heißt, wenn wir jetzt Patienten haben, die nach ihrem jetzigen Status mit inhalativen Steroiden behandelt sind, aber momentan keine Symptomatik oder auch nicht den Schweregrad der COPD haben, wo man das geben müsste, kann es durchaus sein, dass sie den vor zwei oder drei Jahren hatten, damals mit inhalativen Steroiden begonnen worden ist, die aber nicht abgesetzt worden sind.

Zur Studie: Inhalative Steroide in einer Wash-out-Phase abzusetzen, geht auch nicht. Denn wir wissen, dass es beim Absetzen von inhalativen Steroiden nachfolgend häufig zu Exazerbationen kommt. Insofern ist schwer zu sagen, ob die Patienten, die in dieser Studie anscheinend falsch mit inhalativen Steroiden behandelt worden sind, nicht doch eine Indikation hatten, die vor zwei oder drei Jahren erfolgt ist, und die inhalativen Steroide leitliniengemäß nicht abgesetzt worden sind.

Ich hoffe, ich habe mich verständlich ausgedrückt. Es kann also alles richtig sein, wollte ich damit sagen.

Die international angewandten GOLD-Leitlinien sehen die inhalativen Steroide nicht bei dieser Symptomatik – die, nebenbei gesagt, mit dem CAT gemessen wird. Der CAT ist praktisch die Präsentation der Lebensqualität oder Symptome oder beides; das ist schwierig auseinanderzuhalten. Das ist derjenige Fragebogen, der über die medikamentöse Therapie entscheidet. Das ist der jetzige Status. Das wird in unseren Leitlinien 2015 wahrscheinlich auch so sein. Aber in den GOLD-Leitlinien momentan hängt die Indikation, inhalative Steroide einzusetzen, von der Exazerbationsrate ab.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor. – Herr Kaiser, direkt dazu.

**Herr Dr. Kaiser:** Das geht zurück auf die Frage, die Novartis im Eingangsstatement gestellt hat: Geht es um das Jahr vor der Studie, oder geht es um das Jahr vor Ansetzen der ICS-Therapie? Ich denke, das ist eine völlig berechtigte Frage. Im Grunde genommen geht es

primär um das Jahr vor Ansetzen der ICS-Therapie. Wenn Sie aber in der Studie praktisch keine Patienten mit zwei oder drei Exazerbationen haben und wenn man weiß, dass die ICS nicht die Exazerbationen völlig auf null reduzieren, sondern dass sie die Wahrscheinlichkeit für das Exazerbationsrisiko reduzieren – in der Studie, der zentralen Studie, die auch in der NVL zitiert wurde, sieht man, dass in der Population von im Mittel, wenn ich mich recht entsinne, circa 2 auf circa 1,5 gesetzt wurde –, müsste man erwarten, dass sich in dieser Studie zumindest im Bereich von 2 Exazerbationen 50 bis 60 Prozent der Patienten befinden. Das ist hier aber nicht der Fall. Hier haben fast alle Patienten keine Exazerbation. Das würde einer Wunderheilung unter ICS gleichkommen. Das heißt, es gibt aufgrund der tatsächlichen Exazerbationsrate vor Studienbeginn sehr starke Anhaltspunkte dafür, dass die ICS-Behandlung eben nicht sachgerecht war. Wenn es viele Patienten mit wenigstens zwei Exazerbationen gegeben hätte, wäre die Situation anders gewesen. Sie haben 0,3 Prozent der Patienten mit zwei Exazerbationen und nur 5 Prozent der Patienten mit einer Exazerbation und 95 Prozent ohne Exazerbation. Das hat nichts mehr damit zu tun, was die ICS in dieser Population verursacht haben, ausgehend von: Die Behandlung hat erst begonnen mit drei Exazerbationen pro Jahr. Das passt überhaupt nicht mit der Evidenz zu ICS zusammen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Kaiser. – Herr Professor Schreiber.

**Herr Prof. Dr. Schreiber (MDGP):** Den Argumenten, die Herr Wille und Herr Criée gebracht haben, stimme ich zu. Ich möchte sie nicht wiederholen. Vielleicht ein paar andere Punkte. Zum einen: Die Lungenfunktion hat mit der Indikation zur ICS-Therapie wenig zu tun. Es gibt keine Schwelle, wo ICS absolut indiziert sind. Das Argument, dass nur die ICS eine Reduktion der Exazerbationshäufigkeit gemacht haben mögen, kann man so nicht stehen lassen. Wenn wir die pharmakologischen Interventionen zu COPD über die letzten Jahre Revue passieren lassen, von TORCH angefangen, geht die Exazerbationsrate herunter. Wir wissen, dass jede bronchodilatatorische Intervention bis hin zur Emphysemchirurgie, so die Hypothese, über eine Verringerung von Scherstress die Exazerbationsrate reduziert. Wenn also ein Patient lange genug gut behandelt ist, geht meistens die Exazerbationsrate herunter, nicht alleine durch ICS. ICS sind nicht die einzige Intervention, die die Exazerbationsrate beeinflussen. Das ist ein völlig unkalkulierbarer und nicht quantifizierbarer Effekt. Die Nationale Versorgungsleitlinie ist veraltet; das haben Sie gesagt. Die Kriterien sind nicht mehr so. GOLD ist viel liberaler. Aber wir müssen uns einfach mit der Tatsache auseinandersetzen, dass im Alltag bei vielen Behandlungen noch sehr fest in den Köpfen drin ist: Chronische Bronchitis ist etwas Entzündliches, also Kortison. Das heißt, wir haben einen Prozentsatz Patienten in der Betreuungsrealität, die aus lieb gewordenen historischen Traditionen mit ICS behandelt werden. Denen muss eine neue Therapieoption gerecht werden. Also nicht allein die Exazerbationsreduktion auf ICS adressieren; das ist nicht so. Die Kriterien haben sich seit der letzten Nationalen Versorgungsleitlinie geändert. Wir haben einen gewissen Prozentsatz von Patienten, die, aus welchen Gründen auch immer, mit ICS behandelt werden, aber die natürlich von einer neuen Therapie profitieren müssen. – Danke.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Herr Professor Criée, könnten Sie noch etwas zu dem Argument von Herrn Kaiser sagen, das er gerade erwidert hat? Ihre Stellungnahme dazu würde mich interessieren. Darüber hinaus würde ich gerne von den Klinikern wissen, wie der Stellenwert des TDI-Index zu werten ist. Was hat die Verbesserung um 1 Punkt für eine klinische Relevanz? Das

ist auch von Ihnen, Herr Professor Wille, in Ihrer Stellungnahme angesprochen. Da würde mich die Haltung von Herrn Professor Criée interessieren.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Möchten Sie direkt antworten, Herr Professor Criée?

**Herr Prof. Criée (DGP):** Zur ersten Frage. Herr Kaiser hat natürlich recht: Wunderheilung gibt es nicht. Wenn man sagt, alles auf null, das wird schon nicht so sein: Da stimme ich völlig zu. Klar ist aber auch, was Herr Schreiber gerade ausführte, mengenmäßig oder quantitativ gesehen wird das so sein.

Auf der anderen Seite ist das die Versorgungsrealität. Das muss man auch einmal ganz klar sagen. Kombipräparate mit inhalativen Steroiden werden eingesetzt wie nur was. Das kann man nicht verhindern. Kohortenstudien zeigen immer wieder, dass das so ist. Bei den inhalativen Steroiden ist sogar die Pneumonierate hoch. Da kann man reden und Fortbildung machen, wie man will. Es ist einfach die Versorgungsrealität. Das wissen wir alle. Das ist bei der Herzinsuffizienz genauso wie bei der COPD. Es ist einfach so, dass die Behandlung immer nicht leitliniengerecht ist. Ich weiß aber nicht, ob das für den Effekt eine große Rolle spielt, ob die inhalativen Steroide bei dem einen oder anderen berechtigt waren oder unberechtigt. – Reicht das als Antwort? Mehr kann ich dazu nicht sagen.

Die zweite Frage habe ich akustisch nicht verstanden.

**Frau Bickel:** Da ging es um den TDI-Index. Da wollte ich fragen, wie Sie den Stellenwert der Änderung um 1 Punkt einschätzen. Es wird beim IQWiG bewertet: Veränderung von schwerwiegenden Komplikationen. Wie sehen Sie das?

**Herr Prof. Criée (DGP):** Das unterstreiche ich zu 100 Prozent. Es gibt für alle Symptome, auch der Lebensqualitätsprüfung, die klinisch signifikante Differenz, dass man sagt, es ist eine bedeutungsvolle Differenz, die für den Patienten etwas bringt. Beim TDI ist das international überall 1 Punkt, beim Lebensqualitäts-Fragebogen sind es unter 4 Punkten. Das ist ganz klar. Die CAT-Veränderungen, die wir gesehen haben, sind für die klinische Praxis relevant. Natürlich ist das nicht der Riesenfragebogen für Lebensqualität von Paul Jones, den im normalen Leben auch keiner im Wartezimmer ausfüllen kann, aber alle arbeiten mit dem CAT. Wenn der hoch geht mit den Symptomen, verändern Sie die Behandlung, wenn er herunter geht, verändern Sie die Behandlung oder sollten Sie die Behandlung ändern. Das ist international der Fragebogen, mit dem die Pneumologen das Befinden des Patienten abschätzen, in jeder Praxis. Insofern ist er für Pneumologen richtig bedeutungsvoll.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Herr Wille, Sie sind auch noch gefragt worden.

**Herr Dr. Wille (AkdÄ):** Nochmals kurz zu der Rate an Exazerbationen, wie sie durch inhalative Steroide beeinflusst wird. Ich glaube, man kann schon sagen, dass aus den großen Studien herausgekommen ist, dass es im Schnitt 25 Prozent waren. Das sind Zahlen, die Herr Kaiser gerade genannt hat. Ich glaube nicht, dass man zu der möglichen Reduktion in der Vorphase der QUANTIFY-Studie sagen kann, dass das durch alle Mittel, die gegeben worden sind, von denen wir gar nicht genau wissen, was das an Mitteln waren, zusammen passiert ist. Man wird normalerweise die inhalativen Steroide im Rahmen einer Eskalation einsetzen. Die 25 Prozent Reduktion an Exazerbationen sind zu erwarten, wenn die ICS eingesetzt werden. Es ist einfach nicht mehr. Es ist unrealistisch, dass ein relevanter Anteil dieser

Patienten diese Indikation dafür hat. Für mich wäre auch nicht ein Argument, dass die Realität so ist, dass viele Patienten die inhalativen Steroide bekommen. Wir wissen – dazu gibt es zunehmend Untersuchungen und Befunde –, dass die durchaus nicht ohne Probleme sind. Sie erhöhen die Rate an Pneumonien bis zum Faktor 2. Das ist ein Grund, dass die durchaus kritisch gesehen werden. Insofern halte ich die Versorgungsrealität für verbesserungsbedürftig. Man darf sie nicht als gegeben hinnehmen. Die Leitlinienempfehlungen sind so, dass der Einsatz der ICS zumindest derzeit einer klaren Übertherapie entspricht.

Nur ganz kurz zum TDI. Es ist gesagt worden: Es ist gut validiert, eine Änderung um 1 Punkt, obwohl das nicht sehr viel ist, gilt als klinisch relevant. Insofern würde ich das für akzeptabel halten.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Zentner.

**Frau Dr. Zentner:** Ich würde gern zu dem Punkt spirometrischer Schweregrad, Exazerbationen, Eskalation und Einsatz von ICS zurückkommen. Bei GOLD ist es so, dass im leichten und mittleren Schweregrad davon ausgegangen wird, dass es zu keiner oder nur einer Exazerbation kommt, ausgehend vom spirometrischen Befund, und umgekehrt, dass wir in der eingeschränkteren spirometrischen Situation mehr Exazerbationen vorliegen haben. Gibt es Daten zu diesem Zusammenhang? Welche Daten stützen diesen Zusammenhang, dass man sagen kann, bei leichteren spirometrischen Schweregraden ist von nahezu keiner bis einer Exazerbation auszugehen? Das ist die Kernfrage in dem Übergang vom mittleren zum schweren Schweregrad. Wenn Sie dazu als Kliniker und Sachverständiger etwas sagen könnten.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Schreiber, Sie hatten sich dazu gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Schreiber (MDGP):** Es gibt ausgezeichnete Daten in der ECLIPSE-Studie, die die Schweregradabhängigkeit von Exazerbationsraten über drei Jahre angeschaut hat. Es gibt einen statistischen Zusammenhang zwischen spirometrischem Schweregrad und Exazerbationshäufigkeit. Aber selbst bei leichten COPD-Formen – Schweregrad II nach der alten Klassifikation – mit einer Einsekundenkapazität über 50 Prozent finden Sie bei 30 Prozent der Patienten gehäufte Exazerbationen. Auch bei spirometrisch stark fortgeschrittenen COPD-Studien finden Sie Patienten – das waren knapp 50 Prozent –, die nicht exazerbieren. Es gibt eine Abhängigkeit, aber es gibt bei allen Schweregraden Patienten, die häufiger exazerbieren, und Patienten, die nicht exazerbieren. Die Literatur hätte ich auf der Festplatte.

Nichtsdestotrotz teile ich aus fester Überzeugung die Einschätzung, dass die Betreuungsrealität verbesserungsbedürftig ist, und zwar dringend. Aber sie ist so, wie sie ist. Es gibt wirklich reichlich Daten, POET-Studie genannt, dass eine bronchodilatatorische Medikation die Exazerbationsrate durchaus beeinflusst. – Danke.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Beantwortet das Ihre Frage, Frau Zentner? – Frau Teupen.

**Frau Teupen:** Vielen Dank. – Die Information ist sehr interessant, wenn man bedenkt, dass wir zehn Jahre DMP Asthma bronchiale haben. Das wird ja bald überarbeitet. Da kann man gewisse Dinge mitnehmen. Ich möchte eine Frage stellen, weil das gerade zu dem CAT kam. Ich bin mir nicht ganz sicher, ob ich Ihren Einwand vom Anfang richtig verstanden ha-

be. Sie sagen, dass aus Ihrer Sicht der CAT bezogen auf die Morbidität und die Lebensqualität einen Zusatznutzen generieren sollte, weil Sie sagen, dass der CAT die schweren Symptome abbildet. Habe ich das so richtig verstanden? Vielleicht können Sie es nochmals kurz zusammenfassen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Frau Hiltl.

**Frau Dr. Hiltl (Novartis Pharma):** Der CAT als Fragebogen hat Parameter, die die Symptome wiedergeben, aber auch die Lebensqualität. Wir haben gesagt, dass der CAT-Fragebogen in der Literatur als Lebensqualitätsfragebogen mit dargestellt wird und daher einen Zusatznutzen im Bereich der Lebensqualität mit abbilden sollte, wenn man der IQWiG-Auslegung folgt und die ICS-Patienten insgesamt ausschließt.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Sofort dazu, Herr Professor Schreiber.

**Herr Prof. Dr. Schreiber (MDGP):** Ich finde die Differenzierung Symptome/Lebensqualität beim konkreten Krankheitsbild COPD etwas arbiträr. Wenn Sie sich die Items im St. George's ansehen: Wodurch wird die Alltagsaktivität, die Lebensqualität, beeinflusst? Das ist immer Luftnot, Luftnot, Luftnot. Können Sie das tun, können Sie jenes tun, können Sie ein Drittes tun? Etwas anderes ist es beim Schlaf. Da ist nächtlicher Husten ein Thema. Aber sonst sind die unendlich vielen Items im St. George's durch das Symptom Luftnot limitiert. Das ist einfach das, was die Patienten merken, worunter sie leiden. So profan ist das.

Da das St. George's für den Alltag ungeeignet ist, ist 2009 der CAT entwickelt worden, wo man erst 21 Fragen aus dem St. George's extrahiert und auf 9 Fragen konzentriert hat, international evaluiert – auch in Deutschland gab es eine Kohorte – und dann geschaut hat: Wie korreliert CAT mit St. George's? Es gab einen Korrelationskoeffizienten von 0,8. Es ist letztendlich ein Kondensat vom St. George's, der die Limitierung des Patienten durch sein Leitsymptom Dyspnoe im Alltag abbildet. Wenn ich mir die Fragen anschau und einen Patienten vor meinem geistigen Auge habe: Das ist schon das, was den Patienten beeinträchtigt. Nach unserer festen Überzeugung – da war sich der Vorstand der Mitteldeutschen Gesellschaft einig – sind da wesentliche Aspekte der Lebensqualität abgebildet.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Dr. Rasch, bitte.

**Herr Dr. Rasch (vfa):** Unsere Anmerkung geht in die Richtung der Interpretation des Endpunktes CAT. Wie Dr. Wille zu Beginn ausgeführt hat, wurde dieser Endpunkt als nicht schwerwiegender Endpunkt vom IQWiG eingestuft. Trotz der statistischen Signifikanz bei diesem Endpunkt wird die sogenannte Irrelevanzschwelle des IQWiG nicht erreicht. Wir sehen, wie wir das in unserer Stellungnahme bereits festgestellt haben, eine gewisse Unstimmigkeit auch innerhalb des IQWiG-Methodenpapiers. Denn der CAT-Endpunkt wird hier als Responder-Endpunkt ausgewertet. Für die Interpretation solcher Responder-Endpunkte legt IQWiG sich selbst eine gewisse Regel auf. Ich darf einfach einen Satz zitieren:

Liegt bei einer solchen Auswertung ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Anteile an Respondern zwischen den Gruppen vor, wird dies als Nachweis eines relevanten Effekts angesehen, da die Responsedefinition bereits eine Schwelle der Relevanz ... beinhaltet.



Dies liegt in diesem Endpunkt vor. Das sind die zwei Punkte, die als Responder-Definition vorliegen. Insofern ist die Kategorie „relevanter Effekt“ belegt. Ich verweise auf die Tabelle 13 in den *Allgemeinen Methoden* des Instituts, wo bei nicht schwerwiegender Symptomatik, beim Ausmaß „gering“, die Beschreibung erfolgt: relevante Vermeidung. Insofern ist nach unserer Ansicht die Anwendung dieser Irrelevanzschwelle zumindest bei responderdefinierten Endpunkten so nicht möglich. Eine ähnliche Diskussion wurde bereits bei Responder-Endpunkten im Antidepressivabereich geführt. Da hat das IQWiG diese Endpunkte entsprechend dem eigenen Methodenpapier bewertet.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Rasch. – Herr Wille noch, und dann schlage ich vor, wir wenden uns der nächsten Fragestellung zu. Wir sind jetzt bei Lebensqualität über andere Fragestellungen in der Diskussion über den teilweisen Ausschluss der mit ICS Behandelten aus der Analysepopulation des IQWiG, im Verhältnis zu den Repräsentativitätszahlen: Was ist Versorgungsalltag? Das ist auch ein ganz wichtiger Punkt, nicht dass wir den am Ende geschlabbert haben. – Herr Wille, bitte.

**Herr Dr. Wille (AkdÄ):** Ich will gar nicht mehr so sehr auf den CAT eingehen. Die Dyspnoe ist das Hauptsymptom. Ich glaube, das kam bei vielen heraus. Die Dyspnoe ist in dem TDI erfasst worden. Wir können vielleicht noch über die Ergebnisse sprechen, die es dazu gab. Ich möchte aber gerne eine Frage an das IQWiG stellen, wie die Wash-out-Phase, die ich mehrfach erwähnt habe, vom IQWiG gesehen wird, ob dadurch die Übertragbarkeit der Ergebnisse doch nicht relevant leidet. Das ist der erste Punkt. Vielleicht kommen danach noch weitere.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Es ist kein unwichtiger Punkt. Man muss sich fragen, ob die einzige Fragestellung dieser Bewertung wäre, Patienten, die bereits unter einer Therapie sind, auf eine neue Therapie umzustellen. Das wäre nicht die einzige Frage, sondern die Frage kann auch sein, dass man mit einer Therapie beginnt. Was man in der Wash-out-Phase gemacht hat, ist, dass man die Patienten in eine Situation gebracht hat, die möglicherweise bezüglich der Symptomatik nicht so optimal ist, wie sie sein könnte, wenn man schon vorbehandelt hätte. Es ist aber nichtsdestotrotz erst einmal eine realistische Fragestellung, dass die Patienten ohne Behandlung mit einer bestimmten Symptomatik wären, und man jetzt vergleicht, wenn man die Kombinationstherapie nimmt versus der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tiotropium und Formoterol. Insofern ist das eine relevante Fragestellung.

Das, worauf Sie primär eingehen – wenn ich das richtig verstanden habe –, ist, dass es dadurch, dass man die Symptome auf einem bestimmten Level mehr oder weniger künstlich gehoben hat, einfacher ist, einen Vorteil bezüglich der Symptomreduktion nachzuweisen. Letztendlich bleibt es trotzdem dabei, dass es bei Studienende einen signifikanten Unterschied bezüglich der Symptomatik gibt. Selbst wenn das so wäre, muss man nach 26 Wochen sagen: Die Patienten haben einen Unterschied bezüglich der Symptomatik.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Wir haben es hier mit einem Gruppeneffekt zu tun. – Frau Hiltl.

**Frau Dr. Hiltl (Novartis Pharma):** Ich stimme Herrn Kaiser zu. Vielleicht nur noch ergänzend dazu: Die Ergebnisse, die wir in der Studie sehen, sind nicht der Unterschied Therapie-

ende versus Therapieanfang, sondern wir vergleichen immer beide Therapiearme gegeneinander. Das ist vielleicht auch noch einmal relevant, um zu zeigen, dass, selbst wenn in beiden Gruppen eine Verschlechterung der Symptome am Studienbeginn stattgefunden hat, sich das nivellieren würde, weil ich die beiden Therapiearme miteinander vergleiche und beide Therapiearme genau gleich waren.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** An dieser Stelle müsste ich ausdrücklich darauf hinweisen, dass uns die Wash-out-Problematik in vielen Fällen begegnet, weil das teilweise sogar von Zulassungsbehörden gefordert wird, als Voraussetzung für die Durchführung einer solchen Studie. Insofern: Solange und soweit es in beiden Vergleichsgruppen die gleiche Startposition gab – da stimme ich Ihnen zu –, ist ein adäquater Vergleich zwischen beiden Gruppen möglich. – Frau Müller, bitte.

**Frau Dr. Chr. Müller:** Ich wollte auch kurz auf die Wash-out-Phase eingehen und hätte eine Frage an Sie, Herr Dr. Wille. Dass der Unterschied zwischen den beiden Therapiearmen dadurch nicht per se verursacht wird, ist klar. Und dass es nur bei Vergleich zur Baseline möglicherweise einen Einfluss auf die Größe des Effektes hätte, ist auch klar. Aber ich habe Sie so verstanden, dass Sie eigentlich gesagt haben, dass dadurch, dass in der klinischen Versorgungsrealität bei dieser Patientengruppe die Medikation zwei bis drei Wochen abgesetzt wird, keine Aussage über die Grundgesamtheit von Patienten möglich wird. Man hat praktisch Ergebnisse, die Unterschiede werden aber nicht durch die Wash-out-Phase verursacht, und dadurch, dass das nicht die Patientenrealität wiedergibt, kann man keine Aussage über die Grundgesamtheit machen. Ist das richtig? Falls das so ist, hätte ich gern von den Klinikern eine Aussage dazu, wie sie das einschätzen, ob das einen solchen Einfluss haben könnte. Zwei bis drei Wochen sind ja nicht so lange.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Wille, bitte.

**Herr Dr. Wille (AkdÄ):** Mein Punkt ist wirklich: Man kann es so machen, man kann auch sagen, das ist eine relevante Fragestellung. Aber für mich ist die Frage, ob es wirklich für die Versorgung relevant ist. Denn die Situation wird in der Versorgungsrealität nicht auftreten, dass man Patienten, bevor man auf ein Kombinationspräparat wechselt, von dem beide oder ein Teil davon vorher schon gegeben worden ist, zunächst einmal für zwei bis drei Wochen ganz absetzt und dann neu beginnt. Ob die Ergebnisse anders sind, ob die Reduktion oder die Befunde, die man mit diesem Verfahren erreicht hat, qualitativ und quantitativ anders wären, weiß ich nicht. Das ist aber unklar. Man kann es nicht sagen. Es kann sein, dass die Effekte überschätzt werden, es kann sein, dass sie gleich sind, und es kann sein, dass sie vielleicht unterschätzt werden. Das ist einfach offen. Dazu kommt – das ist ein etwas anderer Punkt –: Ob eine Änderung bei den ICS-Gaben genauso wie bei der Rescue-Medikation vorgenommen worden ist, ist weder in der Wash-out-Phase noch in der gesamten Studie dokumentiert. Es gehört im Grunde zu allen Studien in diesem COPD-Bereich, Asthma genauso, dazu, dass man die Rescue-Medikation mit dokumentiert, mit auswertet. Das ist ein Punkt, der mir an der Wash-out-Phase aufgefallen ist.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Wille. – Herr Professor Criée.

**Herr Prof. Criée (DGP):** Vielleicht noch ein Wort zur Erklärung von Herrn Kaiser. Er kennt sich mit Studien wirklich aus. Aber man muss unterscheiden zwischen wissenschaftlichen

Studien, um Effekte von Medikamenten gegeneinander zu überprüfen, und Real-World-Studien. Das ist eine Studie, um zu vergleichen, ob ein Kombinationspräparat gegenüber zwei Einzelpräparaten äquivalent, besser oder unterlegen ist. Das sind wissenschaftliche Studien. Dass wissenschaftliche Studien nicht immer die Real World widerspiegeln, ist auch klar. Wir haben auf der anderen Seite gesagt, dass inhalative Steroide drin sind, ist das Versorgungsmerkmal, natürlich ein schlechtes, aber es ist nun einmal so. Die kann man in der Wash-out-Phase nicht absetzen, weil es dann vermehrt zu Exazerbationen kommt. Es ist also für Studienzwecke absolut legal, das zu machen, auch wenn eine gewisse Symptomvariation drin ist. Denn es geht nicht, wie Frau Hiltl schon gesagt hat, um Symptome vorher und nachher, sondern um Symptome gegeneinander. Das ist absolut korrekt.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Das wird mir fast verdächtig. Das war das zweite formale Lob für Herrn Kaiser. Wir haben relativ selten erlebt, dass das IQWiG so oft gelobt wird. Wir müssen uns an dieser Stelle, glaube ich, auch mit der Frage beschäftigen, ob es korrekt und richtig ist, dass die ICS-Patienten ausgeschlossen worden sind. Ich rufe das noch einmal in Erinnerung. – Als Nächste hat Frau Hiltl das Wort.

**Frau Dr. Hiltl (Novartis Pharma):** Ich wollte nur kurz auf den Punkt Notfallmedikation eingehen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ich will nur in Erinnerung rufen, dass Sie zwei Punkte adressiert hatten, einen zentralen und einen weniger zentralen, und wir haben uns bislang fast eine Stunde über einen Punkt unterhalten, der für mich zwar wichtig ist, der aber nicht so im Zentrum steht wie die Fragestellung, ob der Ausschluss der ICS-Patienten in der Bewertung richtig ist oder nicht. Deshalb einfach nur meine Erinnerung, weil ich eine gewisse Fürsorgepflicht gegenüber denjenigen habe, die im Stellungsverfahren sind. Ich will aber keine Diskussion abwürgen, sondern wir sollten nur versuchen, die richtigen Schwerpunkte zu setzen.

**Frau Dr. Hiltl (Novartis Pharma):** Ich will zunächst ganz kurz auf den Punkt von Herrn Wille bezüglich der Notfallmedikation eingehen. Wir hatten ein Beratungsgespräch beim Gemeinsamen Bundesausschuss. Dort wurde festgestellt, dass die Notfallmedikation, die während der Studie genommen wird, kein patientenrelevanter Outcome ist, sondern dass sich diese Notfallmedikation in anderen Parametern, wie zum Beispiel Lebensqualität oder auch Atemnot, widerspiegelt.

Zum zweiten Punkt kurz. Herr Hecken, Sie hatten angesprochen, inwieweit die ICS-Population ausgeschlossen werden sollte oder nicht. Ich denke, man kann beide Positionen vertreten oder auch anschauen, einmal unsere Position, welche wir im Dossier dargelegt hatten, die ICS-Patienten entsprechend der Versorgungsrealität abzubilden. Hier ist ein Zusatznutzen bei der Atemnot gegeben. Man kann aber genauso gut der IQWiG-Auslegung folgen, bezüglich der Kriterien der Nationalen Versorgungsleitlinie. Aber auch hier ist ein Zusatznutzen zumindest bei der Atemnot gegeben. Wie gesagt, über den CAT hatten wir auch noch einmal gesprochen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Wille.

**Herr Dr. Wille (AkdÄ):** Für mich ist im Grunde die Frage, ob man die ICS-Patienten ausschließt oder nicht, zumindest vom Ergebnis her weniger von Bedeutung. Wenn man sie

nicht ausschließen würde und sich das alles anschauen würde, was als Ergebnis herauskommt, stellt man fest: Die Ergebnisse sind für das Mittel in der Tendenz in einigen Punkten sogar signifikant schlechter, als wenn man sich nur auf die Patienten ohne ICS konzentriert. Das Thema ist wahrscheinlich ein wichtiger Punkt, aber ich denke, das Ergebnis für das Mittel selber wäre eigentlich nicht unterschiedlich. Es sind entsprechende Subgruppenanalysen durchgeführt worden, die im Modul zu finden sind. Da wäre es zum Beispiel so, wenn man den CAT für alle Patienten berechnen würde, unabhängig von ICS-Einnahme, dass er gar nicht signifikant beeinflusst worden wäre. Das nur als Beispiel. Insofern: Die Selektionierung, die ich im Grunde unterstützen würde, weil sie den Leitlinienempfehlungen entspricht, nur Konzentration auf die Patienten ohne ICS, führt zumindest nicht zu schlechteren, in der Tendenz eher zu günstigeren Ergebnissen für die Kombination Indacaterol/Glycopyrronium.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Ich will deutlich machen, wieso ich so insistiere. Für uns steckt dahinter die Frage: Können wir den Zusatznutzen auf die Population ohne ICS beschränken? Sie sagen: Wenn ihr sie einbezieht, kämt ihr in der Bewertung der Ergebnisse möglicherweise dazu, dass gleichwohl kein Zusatznutzen gegeben wäre. Entweder sagt man auf der Basis der Leitlinie: kein Platz für eine Einbeziehung, oder wir bewerten sie und kommen nach Ihrer Einschätzung zu dem Ergebnis, dass es keinen signifikanten, statistisch relevanten Vorteil für diese Gruppe gibt. Für mich ist nur wichtig: Wir haben hier eine differenzierte Bewertung. Die Richtigkeit der differenzierten Bewertung der Subgruppen will ich heute gerne ein Stück weit verfestigt haben und will wissen, ob das den Regeln sowohl der Versorgungsrealität wie auch der ärztlichen Praxis entspricht. – Frau Müller, bitte.

**Frau Dr. Chr. Müller:** Ich hätte eine klarstellende Frage. Es wurde von mehreren Stellungnehmern angesprochen. Soweit ich das verstanden habe, war relativ einhellig die Meinung, dass sich in der Versorgungsrealität, obwohl dafür keine Evidenz vorhanden ist, der Anteil der mit inhalativen Glukokortikoiden behandelten Patienten ungefähr um 40 bis 50 Prozent bewegt. Das wurde bedauert, aber das sei die Realität. Das ist ungefähr das, was dem Anteil in der Studie entspricht. Jetzt ist die Frage: Ist das wirklich einhellige Meinung, oder gibt es abweichende Meinungen? Sagt vielleicht jemand, der Anteil ist in der klinischen Realität nicht so hoch, das gibt nicht das wieder, was im Moment, ob es wünschenswert ist oder nicht, die Versorgungsrealität ist? Das einfach nur zur Klarstellung.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Wasmuth.

**Herr Wasmuth (Novartis Pharma):** Ich hatte mich jetzt auf einen anderen Punkt konzentriert.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Dann wiederhole ich es. Frau Müller hat gefragt: Sind sich alle einig, dass das, was an Zahlen genannt wurde, unter Bezugnahme auf die Evaluationsergebnisse, die wir aus den DMPs haben, wo der Anteil der Patienten in der Studie in Sichtweite dazu liegt, die Versorgungsrealität abbildet? Ich sehe nur heftiges Nicken. – Dann Herr Wasmuth, bitte.

**Herr Wasmuth (Novartis Pharma):** Nur noch einmal, damit es nicht durcheinandergerät, auf die Ausführungen von Herrn Wille und auf Ihre, Herr Hecken. Wenn man die beiden Populationen betrachtet, einmal die im Dossier dargestellte und einmal entsprechend der IQWiG-Auswertung – wie schon gesagt, man kann beiden Ansätzen folgen –: Es ergibt sich

in beiden Fällen beim TDI ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von In-dacaterol/Glycopyrronium. Was der Unterschied ist, ergibt sich dann auf der Basis der Dossierauswertung. Das können Sie im Dossier nachlesen, es ist auch im IQWiG-Bericht so enthalten. Beim CAT gibt es keinen signifikanten Effekt mehr, der sehr wohl in der Auswertung des IQWiG vorhanden ist. Aber was bleibt, ist in beiden Populationen ein statistisch signifikanter Effekt beim TDI.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Wille.

**Herr Dr. Wille (AkdÄ):** Wo wir jetzt beim TDI sind, hätte ich ein Problem, der Dossierbewertung des IQWiG zu folgen, da speziell zu den Befunden, die es in der Gruppe der Patienten mit Stadium II und III gibt. Es gab einen Interaktionstest, der mit 0,07 nicht ganz die Signifikanzgrenze erreicht hat, aber doch deutlich auffällig war: starke Hinweise dafür, dass die beiden Gruppen bezüglich des TDI anders ansprechen. In der Patientengruppe mit Stufe II war die Ansprechrate 54 Prozent zu 51 Prozent mit einem p-Wert von 0,56. Nur in der Patientengruppe mit Stadium III waren die TDI-Responder mit 57 Prozent zu 38 Prozent deutlich, mit einem p-Wert von 0,013 auch da signifikant. Ich denke, im Zusammenhang mit dem deutlich auffälligen Interaktionstest und mit den Gruppendifferenzen, auch da den p-Werten, muss man den Schluss ziehen, dass Patienten mit einem Stadium II bezüglich des TDI keinen Vorteil von der Therapie haben, sondern nur die Patienten in Stadium III. Wenn man sich die beiden Gruppen ansieht, was die moderaten Exazerbationen angeht, stellt man fest, auch da ist ein Befund, der bei den moderaten Exazerbationen ganz konsistent damit ist, die in meinen Augen ein durchaus schwerwiegendes Symptom sind. Da sind die Raten für die Patienten Stufe II 8 Prozent Exazerbationen versus 7 Prozent und im Stadium III 8 Prozent versus 18 Prozent, also da unter den Mitteln Tiotropium und Formoterol, etwa 10 Prozent mehr als unter der Kombination. Das wäre konsistent. Auch da gab es einen Interaktionstest mit 0,10, sehr auffällig. Ich denke also, dass man differenzielle Aussagen zu diesen beiden Gruppen machen müsste, sowohl was die moderaten Exazerbationen angeht als auch was die TDI-Responder angeht.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Das war der Dissens, den ich eingangs in meiner Einleitung angesprochen habe, zwischen Ihrer Einschätzung und derjenigen des IQWiG. – Herr Professor Schreiber.

**Herr Prof. Dr. Schreiber (MDGP):** Ich würde gerne einen Punkt zum TDI ansprechen, der vielleicht einige Diskrepanzen erklären mag. Dyspnoe ist ganz sicher das wichtigste Symptom für die Patienten. Der TDI kann aber nicht messen, welche Vermeidungsstrategien die Patienten entwickeln. Da gibt es gute Daten bei der COPD, um erst gar nicht dyspnoeisch zu werden. Es gibt gute Daten, dass selbst in frühen Stadien COPD-Patienten sich weniger belasten, sich schonen. Die Einschränkung in der Alltagsaktivität, die der CAT zum Beispiel abbildet, können im TDI nicht abgebildet werden, weil das wirklich bloß die subjektive und von Patientenseite reflektierte Wahrnehmung der Dyspnoe messen kann, was wichtig ist, aber nicht das alleinige Kriterium ist. Das ist natürlich schweregradabhängig. Die Vermeidungsstrategien sind krankheitsdauerabhängig und sind schweregradabhängig. Das bildet der CAT deutlich besser ab.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Herr Kaiser, bitte.

**Herr Dr. Kaiser:** Ich will kurz die vermeintliche Diskrepanz aufklären. Was man bei der Interaktion sieht, ist, dass es einen p-Wert oberhalb von 0,05 gibt. So wie ich eben nicht mit Trends argumentieren würde, würde ich auch an dieser Stelle nicht mit „Das ist knapp signifikant“ oder „Das ist deutlich“ argumentieren. Was wir hier haben, ist kein Nachweis dafür, dass die Effekte unterschiedlich sind, sondern nur ein Hinweis dafür, dass die Effekte unterschiedlich sind. Unsere Methodik dabei ist, dass wir den Effekt aus der Gesamtpopulation in einer solchen Konstellation nicht infrage stellen, nur im extremen Ausnahmefall, dass der Effekt in der anderen Population genau in der Gegenrichtung wäre, man eine qualitative Interaktion hätte. Wenn Sie tatsächlich sogar weniger Responder in der COPD-2-Gruppe hätten, würden wir das infrage stellen. Aber in der Situation mit Schwierigkeiten mit Subgruppenanalysen, multiplen Testen usw. wäre ich hier mit Trends – so wie auch sonst – zurückhaltend. Sie haben zwar völlig zu Recht gesagt, bei den moderaten Exazerbationen könnte man sagen: Das geht in eine ähnliche Richtung. Bei den schweren ist es schon wieder anders herum. Bei beiden kann man sehen: Ein oder zwei Ereignisse mehr oder weniger bringen den Trend in die andere Richtung. Wir haben einfach wenig Ereignisse unter Exazerbationen, sodass man da eher zurückhaltend sein sollte, von Konsistenz oder Nichtkonsistenz zu reden. Wie gesagt, ein oder zwei Ereignisse drehen den Effektschätzer sogar um.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Wille noch einmal.

**Herr Dr. Wille (AkdÄ):** Kurz dazu. Bei der moderaten Exazerbation haben wir nur bei der Gruppe II diese wenigen Ereignisse. Im Stadium III haben wir schon eine ganze Reihe von Ereignissen. Da sind es deutlich mehr. Was ich dennoch nicht ganz verstanden habe, ist, dass dadurch eine Herabstufung von „Hinweis“ zu „Anhalt“ stattfindet. Ich kann nach der IQWiG-Methodik nicht ganz nachvollziehen, ob das so vorgesehen ist, dass dann eine Herabstufung stattfindet. Ich habe versucht, das zu finden, aber ich habe es nicht gefunden. Wenn man schon sagt, wir sind so puristisch und verlangen unter 0,05 im Interaktionstest, damit das berücksichtigt werden kann. Okay, das ist sehr streng, aber dem müsste man folgen. Aber ich habe nicht gefunden, dass die Konsequenz in diesem Fall eine Herabstufung von „Hinweis“ auf „Anhalt“ vorgesehen ist.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Kaiser, dazu.

**Herr Dr. Kaiser:** Es ist das regelhaft verwendete Vorgehen, das wir haben. Wir beschreiben in dem Subgruppenkapitel, dass wir zwei verschiedene Bereiche von Effektmodifikationen haben, den Nachweis und den Hinweis darauf. Im Hinweis stellen wir den Gesamteffekt nicht infrage, sind uns bei dem aber weniger sicher, was in der Konsequenz zu einer Herabstufung der Aussagesicherheit und in diesem Fall von „Hinweis“ zu „Anhaltspunkt“ führt. Aber das ist in der Dossierbewertung vielfach geübte Praxis.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Gibt es zu diesen Komplexen noch Fragen? – Dann hatte ich eingangs noch adressiert: Es hat eine Stellungnahme gegeben, die besagt, Kosten sollten entsprechend anderer Beschlüsse in diesem Wirkstoffbereich dargestellt werden. Das hatte, glaube ich, Almirall vorgetragen. Gibt es dazu aus Sicht der Bänke noch Fragen oder Anmerkungen oder Aufklärungsbedarf? – Ich meine, wir haben das zur Kenntnis genommen und müssen uns ohnehin mit den Fragestellungen, wie Kostendarstellungen erfolgen, auseinandersetzen. Gibt es dazu Fragebedarf? – Das sehe ich nicht. Gibt es weitere Fragen, Anmerkungen aus Sicht der Stellungnehmer? – Wenn das nicht der Fall wäre,

würde ich Novartis die Gelegenheit geben, aus ihrer Sicht kurz zusammenzufassen, was sich in den letzten 80 Minuten ereignet hat. Bitte schön, Herr Kress.

**Herr Dr. Kress (Novartis Pharma):** Danke. – Wir sehen, wie schon eingangs gesagt, für Indacaterol und Glycopyrronium einen Zusatznutzen, und zwar unabhängig davon, ob man den Fokus auf den Versorgungsalltag oder die Nationale Versorgungsleitlinie legt, selbst wenn man hier 41 Prozent der Patienten ausschließt, und zwar gemessen am TDI, was einen relevanten Endpunkt darstellt. Der zweite Punkt liegt unserer Meinung nach bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die mithilfe des CAT gemessen wurde, wo entsprechend der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung ein Zusatznutzen vorliegt. – Danke.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. – Ich bitte um Entschuldigung für die Störungen bei der Mikrofonanlage. „Soldat und Technik“ hätte ich fast gesagt. Jede Woche ist irgendetwas anderes hier. Immerhin hat es heute ansatzweise funktioniert. Wir hatten schon Sitzungen, wo sich die Leute um die Handmikrofone schlagen mussten. Insofern ist ein gewisser technischer und zivilisatorischer Fortschritt zu erkennen, der mir Hoffnung gibt, dass wir im Jahre 2018 vielleicht vernünftig verhandeln können. Aber wir haben uns verstanden; vor allem die Protokollanten konnten das entsprechend auffassen.

Herzlichen Dank, dass Sie da waren. Es war aus meiner Sicht eine spannende Diskussion, die uns an der einen oder anderen Stelle noch Klärungen gebracht hat. Wir werden im Lichte dieses mündlichen Anhörungsverfahrens entscheiden müssen. Ihnen noch einen guten Heimweg. Danke schön, dass Sie da waren.

Schluss der Anhörung: 11.22 Uhr

## 2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



### **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

### **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang:**

**2013-11-15-D-081 - Indacaterol/Glycopyrroniumbromid**

Stand: Mai 2013



## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

### Indacaterol/Glycopyrroniumbromid zur Behandlung der COPD

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

*siehe Übersicht "II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet"*

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Nicht-medikamentöse Maßnahmen:

Stufe I: - Vermeidung von Risikofaktoren (insbesondere Tabakrauch)  
- Schutzimpfungsmaßnahmen (z.B. Influenza und Pneumokokken)

Stufe II, III: - + rehabilitative Maßnahmen

Stufe IV: - + ergänzende Maßnahmen (z.B. Sauerstoff-Therapie; chirurgischer Eingriff)

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

- DMP COPD 2009

- Beschluss vom 21. März 2013 über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Aclidinium-bromid:

Ein Zusatznutzen gegenüber langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol, Salmeterol) und/oder Tiotropiumbromid (Patienten ab Therapiestufe II) bzw. zusätzlich inhalativen Cortico-steroiden (Patienten der Therapiestufe III/IV mit mehr als zwei Exazerbationen) ist nicht belegt.

- Nutzenbewertung Tiotropiumbromid: Abschlussbericht Tiotropiumbromid bei COPD vom 26. Juni 2012 (A05-18):

Nutzen von Tiotropium vs. Placebo:

- Gesamtmortalität: Hinweis auf einen Nutzen bei Patienten, die das Rauchen eingestellt haben.

- COPD-Symptome: Hinweis auf einen Nutzen.

- Exazerbationen (Häufigkeit, Krankenhausaufenthalt): Beleg für einen Nutzen.

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Beleg für einen Nutzen.

- Fähigkeit zur Ausübung alltagspraktischer Aktivitäten: Anhaltspunkt für einen Nutzen.

## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

### Indacaterol/Glycopyrroniumbromid zur Behandlung der COPD

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Körperliche Belastbarkeit, COPD-assoziierte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität, COPD- bedingte Letalität und unerwünschte Arzneimittelwirkungen: kein Beleg für Nutzen/Schaden.</li> <li>Nutzen von Tiotropium+LABA vs. LABA: kein Beleg für einen Nutzen/Schaden.</li> <li>Tiotropium+Salmeterol+Fluticason vs. Salmeterol+Fluticason: kein Beleg für Nutzen/Schaden.</li> <li>Tiotropium vs. LABA:             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Exazerbationen (Häufigkeit, Krankenhausaufenthalt): Beleg für einen Nutzen.</li> <li>- COPD-Symptome: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen gegenüber Indacaterol.</li> <li>- Gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Anhaltspunkt für geringeren Nutzen ggü. Indacaterol.</li> </ul> </li> <li>Tiotropium vs. Ipratropium             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Häufigkeit von Exazerbationen: Beleg für einen Nutzen gegenüber Ipratropium.</li> <li>- COPD-Symptome: Hinweis auf einen Nutzen gegenüber Ipratropium.</li> </ul> </li> <li>Tiotropium vs. Salmeterol+Fluticason: kein Beleg für einen Nutzen oder geringeren Schaden.</li> </ul>
<p>Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</p>	<p><i>siehe systematische Literaturrecherche</i></p>
<p>Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.</p>	<p>Festbetrag der Stufe II für Beta-2-Sympathomimetika inhalativ: Formoterol, Indacaterol, Salmeterol</p>
<p>[...] vorzugsweise eine Therapie, [...] die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat.</p>	

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fach-/Gebrauchsinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Glycopyrroniumbromid + Indacaterol	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung/Zulassungsantrag: [Handelsname] ist für die einmal tägliche bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung und Verringerung von Exazerbationen bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt.
<b>Bronchodilatoren:</b>	
SABA: Selektive Beta2-Adrenozeptor-Agonisten, kurzwirksame	
Salbutamol R03AC02 generisch	Symptomatische Behandlung von Erkrankungen mit reversibler Obstruktion der Atemwege wie z. B. Asthma bronchiale oder chronisch obstruktive bronchiale Erkrankung (COPD) mit reversibler Komponente. Verhütung von durch Anstrengung oder Allergenkontakt verursachte Asthmaanfälle. Hinweis: Eine längerfristige Behandlung soll symptomorientiert und nur in Verbindung mit einer entzündungshemmenden Dauertherapie erfolgen. (Salbulair <sup>®</sup> , Februar 2011)
Terbutalin R03AC03 generisch	Atemwegserkrankungen mit Verengung der Atemwege durch Krämpfe der Bronchialmuskulatur (obstruktive Atemwegserkrankungen), wie z. B. Asthma bronchiale, chronische Bronchitis und Blählung (Lungenemphysem). (Aerodur <sup>®</sup> , März 2013)
Fenoterol R03AC04 Berotec <sup>®</sup>	- Symptomatische Behandlung von Asthma bronchiale allergischer und nichtallergischer Ursache und/oder anderen Erkrankungen, die mit einer reversiblen Obstruktion der Atemwege einhergehen, z.B. chronisch obstruktive Bronchitis mit und ohne Lungenemphysem. Hinweis: Sofern eine Dauerbehandlung erforderlich ist, soll stets eine begleitende antiinflammatorische Therapie erfolgen. (Berotec <sup>®</sup> , November 2012)
Bambuterol, oral R03CC12 Bambec <sup>®</sup>	Verhütung und Behandlung von Atemwegserkrankungen, die mit einer Verengung der Atemwege durch Krämpfe der Bronchialmuskulatur einhergehen (obstruktive Atemwegserkrankungen). Hinweis: Bambec ist nur für Patienten, die nicht symptomorientiert mit inhalativen Beta-2- Sympathomimetika behandelt werden können, geeignet. (Bambec <sup>®</sup> , Mai 2012)
Reproterol, i.v. R03CC14 Bronchospasmin <sup>®</sup>	Zur kurzfristigen Behandlung des schweren bronchospastischen Anfalls und des Status asthmaticus. (Bronchospasmin <sup>®</sup> , Dezember 2009)

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fach-/Gebrauchsinformation)
LABA: Selektive Beta2-Adrenozeptor-Agonisten, langwirksame	
Salmeterol R03AC12 generisch	Zur Langzeitbehandlung von Atemwegserkrankungen mit Verengung der Atemwege durch Krämpfe der Bronchialmuskulatur (obstruktive Atemwegserkrankungen), wie z. B. Asthma bronchiale (anfallsweise auftretende Atemnot durch Atemwegsverkrampfung, insbesondere nächtliches Asthma), chronische Bronchitis und Blählung (Lungenemphysem). (Serevent <sup>®</sup> , März 2012)
Formoterol R03AC13 generisch	Prophylaxe und Behandlung der Bronchokonstriktion bei Patienten mit reversibler oder irreversibler COPD einschließlich chronischer Bronchitis und Emphysem. (Foradil <sup>®</sup> P, März 2011)
Clenbuterol R03AC14 Spiropent <sup>®</sup>	Symptomatische Behandlung chronisch obstruktiver Atemwegserkrankungen mit reversibler Atemwegsverengung, wie z.B. Asthma bronchiale oder chronisch obstruktive Bronchitis mit und ohne Emphysem. (Spiropent <sup>®</sup> , August 2012)
Indacaterol R03AC18 Onbrez <sup>®</sup>	Onbrez <sup>®</sup> Breezhaler <sup>®</sup> ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie der Atemwegsobstruktion bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt. (Onbrez <sup>®</sup> , Juli 2012)
SAMA: Anticholinergika, kurzwirksame	
Ipratropiumbromid R03BB01	Zur Verhütung und Behandlung von Atemnot bei COPD. (Atrovent <sup>®</sup> , Mai 2012) Zur Behandlung von reversiblen Bronchospasmen bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD). (Ipratropium TEVA, Dezember 2011)
LAMA: Anticholinergika, langwirksame	
Tiotropiumbromid R03BB04 Spiriva <sup>®</sup>	Tiotropium ist indiziert als dauerhaft einzusetzender Bronchodilatator zur Befreiung von Symptomen bei chronischer obstruktiver Lungenerkrankung (COPD). (Spiriva <sup>®</sup> , Juni 2012)
Aclidiniumbromid R03BB05 Bretaris/Eklira Gen- uair <sup>®</sup>	Bretaris <sup>®</sup> Genuair <sup>®</sup> / Eklira <sup>®</sup> Genuair <sup>®</sup> wird als bronchodilatatorische Dauertherapie bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungen-erkrankung (COPD) angewendet, um deren Symptome zu lindern. (FI Bretaris/Eklira Genuair <sup>®</sup> , Juli 2012)

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fach-/Gebrauchsinformation)
Glycopyrroniumbromid R03BB06 Seebri <sup>®</sup> Breezhaler <sup>®</sup>	Seebri <sup>®</sup> Breezhaler <sup>®</sup> ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt. (FI Seebri <sup>®</sup> Breezhaler <sup>®</sup> , September 2012)
Kombinationen: Selektiver Beta2-Adrenozeptor-Agonist + Anticholinergikum	
Salbutamol + Ipratropiumbromid R03AK04 Ipramol <sup>®</sup> Teva	Zur Behandlung von Bronchospasmen bei Patienten, die an chronisch obstruktiver Lungenkrankheit (COPD) leiden und eine regelmäßige Behandlung mit Ipratropiumbromid und Salbutamol benötigen. (Ipramol <sup>®</sup> Teva, Januar 2013)
Fenoterol + Ipratropiumbromid R03AK03 Berodual <sup>®</sup>	Berodual Respimat ist indiziert zur Vorbeugung und Behandlung von Bronchospasmen bei Asthma und chronischer obstruktiver Atemwegserkrankung (COPD). Eine begleitende entzündungshemmende Behandlung sollte stets in Betracht gezogen werden. (Berodual <sup>®</sup> Respimat <sup>®</sup> , November 2012)
Xanthine	
Theophyllin, oral R03DA04 generisch	Behandlung und Verhütung von Atemnotzuständen aufgrund von Verengung der Atemwege (Bronchokonstriktion) bei Patienten mit persistierendem Asthmabronchiale oder mittel- bis schwergradiger obstruktiver Atemwegserkrankung (z. B. chronische Bronchitis und Lungenemphysem). Hinweis: Es wird empfohlen, die Dauertherapie dieser Erkrankungen mit Theophyllin in Kombination mit anderen, die Bronchien erweiternden und entzündungshemmenden Arzneimitteln, wie z. B. langwirksamen $\beta$ -Sympathomimetika und Gluko-cortikoiden, durchzuführen. (Bronchoretard <sup>®</sup> , Februar 2012)
Aminophyllin, oral R03DA05 Aminophyllin <sup>®</sup> Takeda	Behandlung und Verhütung von Atemnotzuständen aufgrund von Einengung der Atemwege (Bronchokonstriktion) bei Asthma bronchiale und chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen. Hinweis: Für die Dauertherapie bei Patienten mit persistierendem Asthma bronchiale oder mittel- bis schwergradiger chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung stehen Präparate mit verzögerter Wirkstoff-freisetzung zur Verfügung. In diesen Fällen wird eine Kombinationstherapie mit anderen bronchodilatativen und entzündungshemmenden Medikamenten empfohlen. (Aminophyllin <sup>®</sup> Takeda, November 2012)
Phosphodiesterase-Inhibitoren	
Roflumilast, oral	Daxas <sup>®</sup> ist indiziert zur Dauertherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerer COPD (chronisch-obstruktive pulmonale Er-

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fach-/Gebrauchsinformation)
R03DX07 Daxas <sup>®</sup>	krankung, FEV1 nach Anwendung eines Bronchodilatators weniger als 50% vom Soll) und chronischer Bronchitis sowie häufigen Exazerbationen in der Vergangenheit, begleitend zu einer bronchodilatatorischen Therapie. (Daxas <sup>®</sup> , Dezember 2012)
<b>Glucokortikosteroide, inhalativ</b>	
Beclometason R03BA01 Junik <sup>®</sup>	Zur Behandlung von Atemwegserkrankungen, wenn die Anwendung von Glukokortikoiden erforderlich ist, wie z. B. bei - Asthma bronchiale - chronisch obstruktiver Bronchitis. (Junik <sup>®</sup> , Januar 2009)
Budesonid R03BA02 generisch	Zur Behandlung persistierender Atemwegserkrankungen, wenn die Anwendung von Glukokortikoiden erforderlich ist, wie z.B. bei: Asthma bronchiale, chronisch obstruktiver Bronchitis. (Budecort <sup>®</sup> , Februar 2011)
Fluticason R03BA05 Flutide <sup>®</sup>	Bei nachgewiesener klinischer und/oder spirometrischer Ansprechbarkeit auf inhalative Glukokortikoide Behandlung einer fortgeschrittenen chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD), zur Verminderung von Häufigkeit und Schwere von Exazerbationen und zur Verzögerung des Abbaus des allgemeinen Gesundheitszustandes. (Flutide <sup>®</sup> forte, August 2012)
<b>Glucokortikosteroide, oral</b>	
Fluocortolon H02AB03 Ultralan <sup>®</sup>	Akute Exazerbation der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung, empfohlene Therapiedauer 10 Tage. (Ultralan <sup>®</sup> , November 2011)
Methylprednisolon H02AB04 generisch	- akute Exazerbation einer COPD, empfohlene Therapiedauer bis zu 10 Tagen (Metysolon <sup>®</sup> , Juli 2011)
Prednisolon H02AB06 generisch	- akute Exazerbation einer COPD (DS: b), empfohlene Therapiedauer bis zu 10 Tage (Decortin <sup>®</sup> H, Dezember 2012)
Prednison H02AB07 generisch	- akute Exazerbation einer COPD (DS: b), empfohlene Therapiedauer bis zu 10 Tage (Decortin <sup>®</sup> , Februar 2012)
Triamcinolon	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung:

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fach-/Gebrauchsinformation)
H02AB08 generisch	Bei Exazerbation 16 – 32mg/Tag für maximal 2 Wochen. Eine Langzeittherapie mit oralen Glukokortikoiden wird nicht empfohlen. (Volon <sup>®</sup> , April 2012)
Kombinationen: Selektiver Beta2-Adrenozeptor-Agonist + Glucokortikosteroid	
Salmeterol + Fluticason R03AK06	Rolenium <sup>®</sup> wird bei der symptomatischen Behandlung von Patienten mit COPD angewendet, die eine FEV1 <60% des vorhergesagten Normwerts (vor Anwendung eines Bronchodilatators) und wiederholt Exazerbationen aufweisen und trotz kontinuierlicher Therapie mit Bronchodilatoren an signifikanten Symptomen leiden. (Rolenium <sup>®</sup> , Juli 2012)
Formoterol + Budesonid R03AK07	Symptomatische Behandlung von Patienten mit schwerer COPD (FEV1 <50% des Normwertes) und wiederholten Exazerbationen in der Vorgeschichte, die trotz einer regelmäßigen Behandlung mit lang wirksamen Bronchodilatoren erhebliche Symptome aufweisen. (Symbicort <sup>®</sup> , Dezember 2012)
<b>Antibiotika</b>	
Ciprofloxacin, oral J01MA02 generisch	Untere Atemwegsinfektionen, verursacht durch Gram-negative Bakterien - Exazerbationen der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) (Keciflox <sup>®</sup> , März 2013)

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinfo.de, Lauer-Taxe (FAM-Text = Fertigarzneimitteltext), Leitlinien, EMA, www.HEXAL.de

# Synoptische Evidenzübersicht zur Ermittlung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

## Inhalt

<a href="#">Indikation für die Recherche:</a> .....	208
<a href="#">Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:</a> .....	208
<a href="#">Systematische Recherche:</a> .....	208
<a href="#">Cochrane Reviews</a> .....	210
<a href="#">Systematische Reviews</a> .....	225
<a href="#">Leitlinien</a> .....	247
<a href="#">Ergänzende Dokumente zu möglichen Komparatoren</a> .....	260
<a href="#">Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:</a> .....	264
<a href="#">Cochrane Library am 28.04.2013</a> .....	264
<a href="#">SR, HTAs in PubMed am 29.04.2013</a> .....	264
<a href="#">Leitlinien in PubMed am 29.04.2013</a> .....	265
<a href="#">Literatur:</a> .....	266

### Indikation für die Recherche:

Bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung und Verringerung von Exazerbationen bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD).

### Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Für das Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel.

### Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „COPD“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 29.04.2013 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), Leitlinien.de (ÄZQ), AWMF, GIN, NGC, TRIP, DAHTA, NIHR HSC. Ergänzend erfolgten eine freie Internetsuchen sowie bei Fachgesellschaften nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Es wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab zusammen 407 Treffer (inklusive der Treffer aus den vorangegangenen Recherchen aus den Aufträgen 2012-B-010/015 und 2011-B-038), die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Davon konnten 84 Quellen eingeschlossen und im Volltext überprüft werden. Insgesamt ergab dies 47 Referenzen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.



## Abkürzungen

COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (Chronic Obstructive Pulmonary Disease)
FDC	Fixkombination (Fixed-Dose Combination)
FEV1	Forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde, „Einsekundenkapazität“
HRQoL	Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Health-Related Quality of Life)
ICS	Inhalative Kortikosteroide (Inhaled Corticosteroids)
LABA	Langwirksame Beta2-Adrenozeptor-Agonisten (Long-Acting Beta2-Agonists)
LAMA	Langwirksame muscarinischer Acetylcholinrezeptor-Antagonisten (Hauptvertreter: Tiotropium) (Long-Acting Muscarinic Antagonist)
MEF	Maximaler expiratorischer Fluss (Maximum Expiratory Flow)
PEF	Expiratorischer Spitzenfluss (Peak Expiratory Flow)
SABA	Kurzwirksame Beta2-Adrenozeptor-Agonisten (Short-Acting Beta2-Agonists)
SAMA	Kurzwirksame muscarinischer Acetylcholinrezeptor-Antagonisten (Hauptvertreter: Ipratropium) (Short-Acting Muscarinic Antagonist)
SGRQ	St. George Respiratory Questionnaire
TDI	Transition Dyspnoea Index

## Cochrane Reviews

<b>Cochrane Reviews</b>													
<p>Karner, 2011 [20]</p> <p>“Combination inhaled steroid and long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus tiotropium or combination alone for chronic obstructive pulmonary disease”</p>	<p><b>Fragestellung:</b></p> <p>To assess the relative effects of inhaled corticosteroid and long-acting beta2-agonist combination therapy in addition to tiotropium compared to tiotropium or combination therapy alone in patients with chronic obstructive pulmonary disease.</p> <hr/> <p><b>Methodik:</b></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td colspan="2" style="padding: 2px;">Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs</td> </tr> <tr> <td style="width: 20%; padding: 2px;">Suchzeitraum</td> <td style="padding: 2px;">bis 2010</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Vergleich</td> <td style="padding: 2px;">Inhalative Kortikosteroide (ICS) und LABAs (Fluticason/Salmeterol, Budesonid/Formoterol, Beclomethason/Formoterol) und Tiotropium (LAMA) vs. Inhalatives Tiotropium allein oder ICS + LABAs</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Population</td> <td style="padding: 2px;">Patienten mit der Diagnose einer COPD (angegebener Schweregrad: moderat bis schwer nach GOLD)  Subgruppenanalysen nach Schweregrad und Art der Kombinationstherapie geplant, jedoch nicht durchgeführt</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Prim. Endpunkte</td> <td style="padding: 2px;">Mortalität; Krankenhauseinweisungen (jede Ursache und aufgrund Exazerbationen); Exazerbationen (jede Ursache und Notwendigkeit von oraler Kortikosteroid oder Antibiotikagabe); Pneumonie; gesundheitsbezogene Lebensqualität</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Sek. Endpunkt</td> <td style="padding: 2px;">Symptomatik; Lungenfunktion (FEV1); (schwere) Nebenwirkungen; Studienabbrüche</td> </tr> </table> <hr/> <p><b>Ergebnisdarstellung:</b></p> <p>Tiotropium plus LABA/ICS vs. Tiotropium + Plazebo (basieren auf 3 Studien; N=1021):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der Mortalität; der Pneumonierate, den Nebenwirkungen oder ein oder mehreren Krankenhaus-einweisungen gezeigt.             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Werden die Verhältnisse von individuellen Studien betrachtet, wurde ein stat. signifikanter Unterschied zugunsten der Kombinationstherapie aus Tiotropium plus LABA/ICS hinsichtlich sowohl der totalen Krankenhauseinweisungen (RR: 0.67; 95%KI: 0,45-0.99) als auch Exazerbationen die zu einer Krankenhauseinweisung führen (RR: 0.53; 95%KI: 0.33-0.86), gezeigt.</li> </ul> </li> <li>• Die Kombination Tiotropium + LABA/ICS verbesserte signifikant die Lungenfunktion (FEV1) wenn verglichen wird mit Tiotropium alleine (MD: 0.06; 95%KI: 0.04-0.08).             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Der durchschnittliche Unterschied lag unter der klinisch relevanten Grenze (100 -140 mL).</li> </ul> </li> </ul>	Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs		Suchzeitraum	bis 2010	Vergleich	Inhalative Kortikosteroide (ICS) und LABAs (Fluticason/Salmeterol, Budesonid/Formoterol, Beclomethason/Formoterol) und Tiotropium (LAMA) vs. Inhalatives Tiotropium allein oder ICS + LABAs	Population	Patienten mit der Diagnose einer COPD (angegebener Schweregrad: moderat bis schwer nach GOLD)  Subgruppenanalysen nach Schweregrad und Art der Kombinationstherapie geplant, jedoch nicht durchgeführt	Prim. Endpunkte	Mortalität; Krankenhauseinweisungen (jede Ursache und aufgrund Exazerbationen); Exazerbationen (jede Ursache und Notwendigkeit von oraler Kortikosteroid oder Antibiotikagabe); Pneumonie; gesundheitsbezogene Lebensqualität	Sek. Endpunkt	Symptomatik; Lungenfunktion (FEV1); (schwere) Nebenwirkungen; Studienabbrüche
Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs													
Suchzeitraum	bis 2010												
Vergleich	Inhalative Kortikosteroide (ICS) und LABAs (Fluticason/Salmeterol, Budesonid/Formoterol, Beclomethason/Formoterol) und Tiotropium (LAMA) vs. Inhalatives Tiotropium allein oder ICS + LABAs												
Population	Patienten mit der Diagnose einer COPD (angegebener Schweregrad: moderat bis schwer nach GOLD)  Subgruppenanalysen nach Schweregrad und Art der Kombinationstherapie geplant, jedoch nicht durchgeführt												
Prim. Endpunkte	Mortalität; Krankenhauseinweisungen (jede Ursache und aufgrund Exazerbationen); Exazerbationen (jede Ursache und Notwendigkeit von oraler Kortikosteroid oder Antibiotikagabe); Pneumonie; gesundheitsbezogene Lebensqualität												
Sek. Endpunkt	Symptomatik; Lungenfunktion (FEV1); (schwere) Nebenwirkungen; Studienabbrüche												

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Es konnte eine signifikante Verbesserung hinsichtlich der Lebensqualität unter der Kombinationstherapie erzielt werden, auch wenn diese unter der klinisch relevanten Grenze lag (&lt;4 Einheiten) (MD: -2.49; 95%KI: -4.04;-0.94). <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Eine Studie wies eine signifikant klinisch relevante Verbesserung unter der Kombinationstherapie hinsichtlich der Lebensqualität (p=0.016) auf.</li> </ul> </li> </ul> <p>Tiotropium + LABA/ICS vs LABA/ICS (basierend auf einer Pilot Studie; N=60):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es konnte eine signifikante Verbesserung unter der Kombinationstherapie Tiotropium + LABA/ ICS hinsichtlich der Lungenfunktion (FEV1) gezeigt werden (MD: 0.05; 95%KI: 0.00-0.09). <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Durchschnittliche Unterschied nicht klinisch relevant.</li> </ul> </li> <li>• Alle anderen Endpunkte wurden entweder nicht untersucht, traten nicht auf oder erreichten keine statistische Signifikanz.</li> </ul>								
	<p>Anmerkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unterschiedliche Dosierungen und Kombinationen.</li> <li>• Unterschiedliche Studiendauer; die meisten Studien hatten eine Dauer nur 6 Monaten; Fehlen von Langzeitdaten.</li> <li>• Verschiedene primäre Endpunkte.</li> <li>• Poolen der Daten nicht immer möglich aufgrund von Heterogenität (Exazerbationen; I<sup>2</sup>=85%).</li> <li>• Effekt auf Mortalität und Pneumonie unklar, aufgrund allgemein seltenem Auftreten und gleichzeitig hoher Abbruchrate.</li> <li>• Mehrere Schweregrade der COPD, keine Stratifizierung.</li> </ul>								
<p>(aktualisiert) Nannini, 2012 [26] “Combined corticosteroid and long-acting beta2-agonist in one inhaler versus long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease”</p>	<p>Fragestellung: To assess the efficacy of combined inhaled corticosteroids (ICS) and long-acting beta2-agonist (LABA) preparations with LABAs alone in adults with COPD.</p> <p>Methodik:</p> <table border="1" data-bbox="595 1646 1501 2069"> <tr> <td colspan="2">Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs.</td> </tr> <tr> <td>Suchzeitraum</td> <td>Bis November 2011.</td> </tr> <tr> <td>Vergleich</td> <td>ICS/LABA (Fluticason/Salmeterol; Budesonid/Formoterol) vs. LABAs (Salmeterol/Formoterol)</td> </tr> <tr> <td>Population</td> <td>erwachsene Patienten (&gt;40 Jahre) mit stabiler COPD (keine Exazerbationen bis vor einem Monat vor Studienbeginn) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Geplante Subgruppenanalysen, jedoch nicht durchgeführt.</li> </ul> </td> </tr> </table>	Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs.		Suchzeitraum	Bis November 2011.	Vergleich	ICS/LABA (Fluticason/Salmeterol; Budesonid/Formoterol) vs. LABAs (Salmeterol/Formoterol)	Population	erwachsene Patienten (>40 Jahre) mit stabiler COPD (keine Exazerbationen bis vor einem Monat vor Studienbeginn) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Geplante Subgruppenanalysen, jedoch nicht durchgeführt.</li> </ul>
Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs.									
Suchzeitraum	Bis November 2011.								
Vergleich	ICS/LABA (Fluticason/Salmeterol; Budesonid/Formoterol) vs. LABAs (Salmeterol/Formoterol)								
Population	erwachsene Patienten (>40 Jahre) mit stabiler COPD (keine Exazerbationen bis vor einem Monat vor Studienbeginn) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Geplante Subgruppenanalysen, jedoch nicht durchgeführt.</li> </ul>								

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Es wurden allgemein Patienten mit stufenübergreifenden COPD Schweregraden eingeschlossen</li> </ul>				
Prim. Endpunkte	Exazerbationen, Krankenhauseinweisungen, Mortalität, Pneumonierate				
Sek. Endpunkt	Lungenfunktion (FEV1), 6-Minuten Gehstrecke, Lebensqualität, Symptomatik, Notfallmedikation, Nebenwirkungen				
<p>Ergebnisdarstellung (basierend auf 14 Studien von guter Qualität; N=11,794 Patienten):</p> <p>Hinweis: 10 Studien zu Fluticason/Salmeterol und 4 Studien zu Budesonid/Formoterol</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Signifikante Reduktion hinsichtlich Exazerbationen unter der Kombinationstherapie, wenn verglichen wird gegen LABA alleine (9 Studien, N= 9921 Pat.; RR: 0.76; 95%KI: 0.68-0.84).</li> <li>• Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studien zu Fluticason/Salmeterol und Budesonid/Formoterol gefunden.</li> <li>• Es wurde kein Unterschied hinsichtlich der Mortalität und Krankenhauseinweisungen gezeigt.</li> <li>• Pneumonien traten signifikant häufiger unter der Kombinationstherapie auf (12 Studien, N=11.076 Pat; OR: 1.55; 95%KI: 1.20-2.01).</li> <li>• Unter der Kombinationstherapie wurde eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität (keine gepoolten Ergebnisse) sowie der Lungenfunktion (FEV1) gezeigt (keine gepoolten Ergebnisse).</li> </ul>					
<p>Anmerkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Effekt auf Krankenhauseinweisungen war inkonsistent.</li> <li>• Unterschiedliche Dosierungen und Kombinationen.</li> <li>• Wenige Studien zu Budesonid/Formoterol.</li> <li>• Verschiedene primäre Endpunkte.</li> <li>• Unterschiedliche Schweregrade der COPD, nicht stratifiziert.</li> </ul>					
<p>Appleton, 2008 [2]</p> <p>“Ipratropium bromide versus long-acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease“</p> <p>(assessed as up-to-</p>	<p>Fragestellung:</p> <p>To compare the relative efficacy and safety of regular long term use (at least four weeks) of ipratropium bromide and LABA in patients with stable COPD. Comparisons were made between single agents and in combination versus LABAs alone.</p> <p>Methodik:</p> <table border="1"> <tr> <td colspan="2">Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs</td> </tr> <tr> <td>Suchzeitraum</td> <td>bis 2008</td> </tr> </table>	Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs		Suchzeitraum	bis 2008
Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs					
Suchzeitraum	bis 2008				

date: 3 JUL 2008)	Vergleich	a.) SAMA (Ipratropium) vs. LABA b.) SAMA (Ipratropium) + LABA vs. LABA alleine
	Population	Nicht asthmatische Patienten mit stabiler COPD Es wurden allgemein Patienten mit stufenübergreifenden Schweregraden eingeschlossen
	Endpunkte	Lungenfunktion (FEV1; FEV; PEF); gesundheitsbezogene Lebensqualität; Dyspnoe Score; Bewegungskapazität; Nebenwirkungen; Notfallmedikation; akute Exazerbationen
<p>Ergebnisdarstellung (basierend auf 7 Studien; N=2652):</p> <p><b>Monotherapie:</b></p> <p><b>Salmeterol Studien (basierend auf 4 Studien; gepoolte Ergebnisse):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es zeigte sich eine signifikant größerer Veränderung hinsichtlich der Lungenfunktion unter Salmeterol (FEV1 und dem morgendlichen PEF) wenn verglichen wird mit Ipratropium (FEV1: MD: -0.06; 95%KI: -0.11; 0 / morgendliche PEF: MD: -10.96; 95%KI: -16.09;-5.83).</li> <li>• Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der anderen Endpunkte.</li> </ul> <p><b>Formoterol Studien (basierend auf 2 Studien; keine gepoolten Ergebnisse):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich Nebenwirkungen.</li> <li>• Des morgendlichen PEF lag höher unter der Formoteroltherapie wenn verglichen wird mit Ipratropium.</li> <li>• Inkonsistente Ergebnisse hinsichtlich der anderen Endpunkte.</li> </ul> <p><b>Kombinationstherapie (basierend auf drei Studien; poolen der Ergebnisse nicht immer möglich):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es konnte eine signifikante Verbesserung hinsichtlich der Lungenfunktion (Post Bronchodilatator FEV1; <math>p &lt; 0.01</math>), Lebensqualität (MD: 0.4; 95%KI: 0.1-0.7) und der Einsatz von Notfallmedikation (-0.64 pffs/day; 95%KI: -1.22;-0.06; bei teils hoher Heterogenität <math>I^2=47%</math>) gezeigt werden, wenn verglichen wird mit Salmeterol alleine.</li> <li>• Hinweis: 39% der Patienten unter der Kombinationstherapie erfuhren eine klinisch signifikante Verbesserung der Lebensqualität wenn verglichen wird gegenüber Salmeterol (13%).</li> <li>• Keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Endpunkte wie Symptomreduktion, Nebenwirkungen und Exazerbationsrate.</li> </ul>		
Appleton, 2008 [1]	<p>Fragestellung:</p> <p>To compare the relative efficacy and safety of regular long term use (at least four weeks) of ipratropium bromide and short- acting beta-2</p>	

<p>“Ipratropium bromide versus short acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease”</p> <p>(assessed as up-to-date: 3 JUL 2008)</p>	agonist therapy in patients with stable COPD.									
	<p>Methodik:</p> <table border="1"> <tr> <td colspan="2">Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs</td> </tr> <tr> <td>Suchzeitraum</td> <td>bis Juli 2008</td> </tr> <tr> <td>Vergleich</td> <td>a.) SAMA (Ipratropium) vs. SABAs b.) SAMA (Ipratropium) + SABAs vs. SABAs alleine</td> </tr> <tr> <td>Population</td> <td>COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)</td> </tr> <tr> <td>Endpunkte</td> <td>Lungenfunktion, Gesundheitszustand, Dyspnoe, Belastungsfähigkeit, Nebenwirkungen, Notfallmedikation, akute Exazerbationen</td> </tr> </table> <p>Ergebnisdarstellung (basierend auf 11 Studien mit N=3912):</p> <p><b>Monotherapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kleine aber stat. signifikante Vorteile unter Ipratropium gegenüber SABAs hinsichtlich einiger Lungenfunktionsparameter (keine gepoolten Ergebnisse).</li> <li>• Es zeigte sich auch ein kleiner aber stat. signifikanter Vorteil unter der Therapie mit Ipratropium hinsichtlich der Lebensqualität (keine gepoolten Ergebnisse, unterschiedliche Domains) und eine stat. signifikante Reduktion hinsichtlich des Einsatzes oraler Steroide (0.52, 95% KI:0.37-0.74).</li> <li>• Stat. signifikante Reduktion der Nebenwirkungen unter Ipratropium im Vergleich zu SABAs (Salbutamol oder Metaprotenerol) bei gleichzeitig stat. signifikanter Heterogenität zwischen den Studien (0.71, 95% CI:0.53, 0.97; I<sup>2</sup>= 63%).</li> <li>• Ergebnisse der anderen Endpunkte waren entweder nicht stat. signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen oder uneinheitlich.</li> </ul> <p><b>Kombinationstherapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Kombinationstherapie mit Ipratropium plus einen SABA zeigte einen stat. signifikanten Vorteil gegenüber einer Monotherapie mit SABAs hinsichtlich der Post-Bronchodilatator Lungenfunktion (keine gepoolten Ergebnisse) und des Einsatzes oraler Steroide (0.69, 95% KI:0.5, 0.94).</li> <li>• Ergebnisse der anderen Endpunkte waren entweder nicht stat. signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen oder uneinheitlich.</li> </ul>	Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs		Suchzeitraum	bis Juli 2008	Vergleich	a.) SAMA (Ipratropium) vs. SABAs b.) SAMA (Ipratropium) + SABAs vs. SABAs alleine	Population	COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)	Endpunkte
Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs										
Suchzeitraum	bis Juli 2008									
Vergleich	a.) SAMA (Ipratropium) vs. SABAs b.) SAMA (Ipratropium) + SABAs vs. SABAs alleine									
Population	COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)									
Endpunkte	Lungenfunktion, Gesundheitszustand, Dyspnoe, Belastungsfähigkeit, Nebenwirkungen, Notfallmedikation, akute Exazerbationen									
<p>Welsh, 2010 [45]</p> <p>“Combination inhaled steroid and long-acting beta2-agonist</p>	<p>Fragestellung:</p> <p>To compare the relative effects of inhaled combination therapy and tiotropium on markers of exacerbations, symptoms, quality of life, lung function, pneumonia and serious adverse events in patients with chronic obstructive pulmonary disease.</p>									

versus tiotropium for chronic obstructive pulmonary disease”	<b>Methodik:</b>	
	Systematische Literaturrecherche nach RCTs	
	Suchzeitraum	bis März 2010
	Vergleich	ICS + LABAs (Fluticason/Salmeterol, Budesonid/Formoterol, Beclomethason/Formoterol) vs. Inhalatives Tiotropium
	Population	COPD Patienten Trennung der großen INSPIRE Studie von zwei weiteren kleineren Studien. INSPIRE beinhaltet Patienten mit schwerer oder sehr schwerer COPD (GOLD III & IV). Die beiden anderen Studien beinhalten Patienten mit moderater & schwerer COPD (GOLD II & III)
	Prim. Endpunkte	Mortalität, Krankenhauseinweisungen, Exazerbationen, Pneumonierate
	Sek. Endpunkte	Lebensqualität, Symptomatik, Lungenfunktion (FEV1), nicht tödliche/schwere Nebenwirkungen, Nebenwirkungen, Studienabbrüche
<p>Ergebnisdarstellung (N=1507; keine gepoolten Ergebnisse):</p> <p>INSPIRE Studie (Fluticason/Salmeterol-Kombinationstherapie) (N=1323):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität: Signifikant erhöhte Mortalität unter Tiotropium (38/665) im Vergleich zu Fluticason/Salmeterol (21/658) (OR: 0.55; 95%KI: 0.33-0.93).</li> <li>• Hinweis: Jedoch war die Anzahl der Studienabbrüche in jedem Arm 11-Mal höher als die Anzahl der Todesfälle bei Patienten die Fluticason/Salmeterol bekamen und 7-Mal höher bei Patienten unter Tiotropium.</li> <li>• Krankenhauseinweisungen: Signifikant mehr Krankenhauseinweisungen unter der Kombinationstherapie (215/658) im Vergleich zu Tiotropium (179/665) (OR: 1.32; 95%KI: 1.04-1.67). Der primäre Endpunkt der INSPIRE Studie war Krankenhauseinweisungen aufgrund Exazerbationen. Es zeigte sich hinsichtlich des primären Endpunktes der INSPIRE Studie ein numerisch häufigeres Auftreten von Krankenhauseinweisungen unter der Kombinationstherapie (105/658) im Vergleich zu Tiotropium (86/665), es wurde jedoch keine stat. Signifikanz erreicht.</li> <li>• Exazerbationen: Keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Interventionen hinsichtlich Exazerbationen (jede Form). Exazerbation die zur Notwendigkeit von oraler Kortikosteroidgabe führten, waren signifikant häufiger unter der Tiotropiumtherapie (RR: 0.81; 95%KI: 0.67-0.99), während Exazerbationen die zu einer Notwendigkeit einer Antibiotikagabe führten signifikant häufiger unter der Kombinationstherapie vorkamen (RR: 1.19; 95%KI: 1.02-1.38).</li> <li>• Pneumonie: Es traten signifikant mehr Pneumonien unter der Kombinationstherapie (50/658) auf im Vergleich zu Tiotropium alleine (24/665) (OR: 2.13; 95%KI: 1.33-3.40).</li> </ul>		

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hinweis: Hohe Abbruchrate.</li> <li>• Lebensqualität: Lebensqualität wurde signifikant mehr verbessert unter der Kombinationstherapie im Vergleich zu Tiotropium (nach 2 Jahren vom Ausgangswert) (MD: -2.07; 95%KI: -4.02;-0.12).</li> <li>• Hinweis: Unter Tiotropium verschlechterte sich die Lebensqualität um durchschnittlich 0.4 Units, während sich die Lebensqualität unter der Kombinationstherapie im Durchschnitt um 1.7 Units verbesserte. 35% in der Kombinationstherapie Gruppe und 27% unter Tiotropium erfuhren eine Verbesserung der Lebensqualität von <math>\geq 4</math> Units (klinisch relevant) (OR: 1.29; 95%KI: 1.04-1.60).</li> <li>• FEV1: Keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Interventionen.</li> <li>• Schwere (nicht tödliche) Nebenwirkungen: Signifikant mehr schwere Nebenwirkungen unter der Kombinationstherapie (194/658) im Vergleich zu Tiotropium (141/665) (OR: 1.55; 95%KI: 1.21-1.98).</li> <li>• Nebenwirkungen: Numerisch mehr Nebenwirkungen unter der Kombinationstherapie im Vergleich zu Tiotropium alleine (Hinweis: Fehler im Cochrane Review).</li> <li>• Studienabbrüche: Allgemein hohe Abbruchrate. Es traten weniger Studienabbrüche (jede Ursache) unter der Kombinationstherapie (jede Ursache) auf im Vergleich zu Tiotropium (OR: 0.75; 95%KI: 0.60-0.94).</li> </ul> <p>Dawber (N=59) &amp; SCO40034 Studie (N=125):</p> <p>Allgemein: In den Studien wurde die Kombination Fluticason/Salmeterol untersucht</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es traten keine Todesfälle auf.</li> <li>• Es zeigten sich keine Unterschiede zwischen beiden Interventionen der hinsichtlich der Krankenhauseinweisungen, Pneumonierate, Lungenfunktion (FEV1), (schwere) Nebenwirkungen.</li> <li>• Es traten mehr Studienabbrüche unter Tiotropium im Vergleich zu Kombinationstherapie auf (keine gepoolten Ergebnisse).</li> </ul>
	<p>Anmerkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hohe Abbruchraten in den Studien, besonders in der INSPIRE Studie</li> <li>• Patienten in der INSPIRE Studie durften SABAs oder orale Kortikosteroide begleitend neben der Studienmedikation einnehmen.</li> <li>• Verschiedene primäre Endpunkte.</li> <li>• Es wurde nur die Kombination Fluticason/Salmeterol in den Studien untersucht.</li> <li>• Kein poolen der Daten möglich.</li> <li>• Unterschiedliche Schweregrade der COPD, keine Stratifizierung.</li> </ul>



<p>Yang, 2012 [46]          “Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease”</p>	<p>Fragestellung:          To determine the efficacy and safety of inhaled corticosteroids in stable patients with COPD, in terms of objective and subjective outcomes.</p>												
	<p>Methodik:</p> <table border="1" data-bbox="592 483 1501 938"> <tr> <td colspan="2" data-bbox="592 483 1501 568">Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs</td> </tr> <tr> <td data-bbox="592 568 804 624">Suchzeitraum</td> <td data-bbox="804 568 1501 624">bis Juli 2011</td> </tr> <tr> <td data-bbox="592 624 804 710">Vergleich</td> <td data-bbox="804 624 1501 710">ICS (Studien zu ICS via Zerstäuber wurden ausgeschlossen) vs. Plazebo</td> </tr> <tr> <td data-bbox="592 710 804 795">Population</td> <td data-bbox="804 710 1501 795">Patienten mit klinisch stabiler COPD (stufenübergreifendem Schweregrad)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="592 795 804 851">Prim. Endpunkt</td> <td data-bbox="804 795 1501 851">Lungenfunktion</td> </tr> <tr> <td data-bbox="592 851 804 938">Sek. Endpunkte</td> <td data-bbox="804 851 1501 938">Mortalität; Exazerbationen; Lebensqualität; Notfallmedikation; Belastungsfähigkeit; Biomarker; Nebenwirkungen</td> </tr> </table>	Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs		Suchzeitraum	bis Juli 2011	Vergleich	ICS (Studien zu ICS via Zerstäuber wurden ausgeschlossen) vs. Plazebo	Population	Patienten mit klinisch stabiler COPD (stufenübergreifendem Schweregrad)	Prim. Endpunkt	Lungenfunktion	Sek. Endpunkte	Mortalität; Exazerbationen; Lebensqualität; Notfallmedikation; Belastungsfähigkeit; Biomarker; Nebenwirkungen
Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs													
Suchzeitraum	bis Juli 2011												
Vergleich	ICS (Studien zu ICS via Zerstäuber wurden ausgeschlossen) vs. Plazebo												
Population	Patienten mit klinisch stabiler COPD (stufenübergreifendem Schweregrad)												
Prim. Endpunkt	Lungenfunktion												
Sek. Endpunkte	Mortalität; Exazerbationen; Lebensqualität; Notfallmedikation; Belastungsfähigkeit; Biomarker; Nebenwirkungen												
	<p>Ergebnisdarstellung (basierend auf 55 Studien; N=16,154):</p> <p>Langzeitstudien (&gt;6 Monate):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lungenfunktion: Keine signifikanten Unterschiede zwischen ICS und Plazebo.</li> <li>• Mortalität: Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen ICS und Plazebo.</li> <li>• Exazerbationen: Unter der ICS Therapie konnte eine stat. signifikante Reduktion der durchschnittlichen Exazerbationsrate gezeigt werden (gepooltes Ergebnis: WMD -0.26 (Patient/Jahr); 95% KI -0.37; -0.14, N= 2586).</li> <li>• Lebensqualität: Unter der ICS Therapie konnte eine stat. signifikant langsamere Abnahme der Lebensqualität gezeigt werden im Vergleich zu Plazebo (WMD -1.22 (Einheiten/Jahr); 95% KI -1.83; -0.60, basierend auf 5 Studien; N= 2507).</li> <li>• Notfallmedikation (basierend auf einer Studie): Kein stat. signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen.</li> <li>• Belastungsfähigkeit: Unzureichende Daten für eine Analyse.</li> <li>• Nebenwirkungen: Es zeigte sich ein stat. signifikant erhöhtes Risiko hinsichtlich der Nebenwirkungen wie: oropharyngeal Candidiasis (OR: 2.65, 95% KI 2.03 – 3,46, N= 5586) und Heiserkeit oder Dysphonie</li> <li>• Die Rate an Lungenentzündungen war erhöht bei ICS in den Studien, die Lungenentzündungen als Nebenwirkungen erfasst haben (OR 1.56, 95% KI 1.30 to 1.86, N=6235).</li> </ul>												
	<p>Anmerkungen:</p>												

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unterschiede in den Endpunkten.</li> <li>• Unterschiedliche Kortikosteroide.</li> <li>• Studien mit bronchialer Hyperreaktionsfähigkeit wurden separat betrachtet (nicht Gegenstand dieser Ergebniswiedergabe).</li> <li>• Poolen nicht immer möglich.</li> <li>• Unterschiedliche Schweregrade der COPD, nicht stratifiziert.</li> </ul>												
<p>Poole, 2010 [29]</p> <p>“Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease”</p>	<p>Fragestellung:</p> <p>To determine if treatment with mucolytics reduces the frequency of exacerbations or days of disability or both in participants with chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease or both.</p> <p>Methodik:</p> <table border="1" data-bbox="595 819 1508 1339"> <tr> <td colspan="2" data-bbox="595 819 1508 875">Systematische Literaturrecherche</td> </tr> <tr> <td data-bbox="595 875 805 931">Suchzeitraum</td> <td data-bbox="805 875 1508 931">bis Sep 2008</td> </tr> <tr> <td data-bbox="595 931 805 1077">Vergleich</td> <td data-bbox="805 931 1508 1077">Mukolytische Therapie (N-Acteylcystein, S-carboxymethylcystein, Bromhexin, Ambroxol, Erdosteon, Sobrerol, Cithiolon, Letostein, iodiertes Glycerin, N-isobutyrylcystein, Myrtol) vs. Plazebo</td> </tr> <tr> <td data-bbox="595 1077 805 1167">Population</td> <td data-bbox="805 1077 1508 1167">Erwachsene Patienten mit chronischer Bronchitis und COPD (Schweregrad stufenübergreifend)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="595 1167 805 1245">Prim. Endpunkte</td> <td data-bbox="805 1167 1508 1245">Anzahl akuter Exazerbationen, Anzahl der Krankheitstage</td> </tr> <tr> <td data-bbox="595 1245 805 1339">Sek. Endpunkt</td> <td data-bbox="805 1245 1508 1339">Lungenfunktion, Nebenwirkungen der Therapie, Krankenhauseinweisungen, Lebensqualität</td> </tr> </table> <p>Ergebnisdarstellung (basierend auf 28 Studien mit N= 7042 Patienten):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stat. signifikante Reduktion hinsichtlich der Anzahl an Exazerbationen pro Patient unter Gabe oraler Mukolytika (WMD: -0.04 pro Monat; 95%KI: -0.05: -0.03).</li> <li>• Stat. signifikante Reduktion hinsichtlich der Krankheitstage unter der aktiven Therapie im Vergleich zu Plazebo (WMD: -0.56; 95%KI: -0.77;-0.35).</li> <li>• Hinweis: Eine Studie zeigte, dass der Vorteil der aktiven Therapie nur bei Patienten auftritt, die vorher keine ICS Therapie erhalten haben.</li> <li>• Die Anzahl an Patienten die keine Exazerbationen erlitten war stat. signifikant größer unter der aktiven Therapie wenn verglichen wird mit Plazebo (OR: 1.93; 95%KI: 1.71-2.17).</li> <li>• Stat. signifikante Verbesserung der Lungenfunktion unter der aktiven Therapie bei gleichzeitig stat. signifikanter Heterogenität zwischen den Studien (SMD: 0.14; 95%KI: 0.04-0.23; p=0.006; I<sup>2</sup>=</li> </ul>	Systematische Literaturrecherche		Suchzeitraum	bis Sep 2008	Vergleich	Mukolytische Therapie (N-Acteylcystein, S-carboxymethylcystein, Bromhexin, Ambroxol, Erdosteon, Sobrerol, Cithiolon, Letostein, iodiertes Glycerin, N-isobutyrylcystein, Myrtol) vs. Plazebo	Population	Erwachsene Patienten mit chronischer Bronchitis und COPD (Schweregrad stufenübergreifend)	Prim. Endpunkte	Anzahl akuter Exazerbationen, Anzahl der Krankheitstage	Sek. Endpunkt	Lungenfunktion, Nebenwirkungen der Therapie, Krankenhauseinweisungen, Lebensqualität
Systematische Literaturrecherche													
Suchzeitraum	bis Sep 2008												
Vergleich	Mukolytische Therapie (N-Acteylcystein, S-carboxymethylcystein, Bromhexin, Ambroxol, Erdosteon, Sobrerol, Cithiolon, Letostein, iodiertes Glycerin, N-isobutyrylcystein, Myrtol) vs. Plazebo												
Population	Erwachsene Patienten mit chronischer Bronchitis und COPD (Schweregrad stufenübergreifend)												
Prim. Endpunkte	Anzahl akuter Exazerbationen, Anzahl der Krankheitstage												
Sek. Endpunkt	Lungenfunktion, Nebenwirkungen der Therapie, Krankenhauseinweisungen, Lebensqualität												

	<p>75%).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Keine stat. signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Nebenwirkungen zwischen den Gruppen (keine gepoolten Ergebnisse).</li> </ul> <p>Anmerkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Studien mit sowohl chronischer Bronchitis Patienten als auch Patienten mit COPD (keine Stratifizierung).</li> <li>Teilweise stat. signifikante Heterogenität zwischen den Studien.</li> </ul>												
<p>Chong, 2011 [6]          "Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease"</p>	<p>Fragestellung:          To evaluate the efficacy and safety of oral PDE4 inhibitors in the management of stable COPD.</p> <p>Methodik:</p> <table border="1" data-bbox="595 801 1501 1272"> <tr> <td colspan="2">Systematische Literaturrecherche</td> </tr> <tr> <td>Suchzeitraum</td> <td>bis Aug. 2010</td> </tr> <tr> <td>Vergleich</td> <td>orale PDE4-Inhibitoren vs. Plazebo Hinweis: Begleitmedikation war erlaubt.</td> </tr> <tr> <td>Population</td> <td>Erwachsene COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)</td> </tr> <tr> <td>Prim. Endpunkte</td> <td>Lungenfunktion, Lebensqualität</td> </tr> <tr> <td>Sek. Endpunkt</td> <td>Inzidenz der COPD Exazerbationen, Symptomatik, Belastungstoleranz, (schwere) Nebenwirkungen und Mortalität</td> </tr> </table> <p>Ergebnisdarstellung (basierend auf 23 RCTs; 9 Studien mit N=9211 Patienten zu Roflumilast und 14 Studien mit N=6457 Patienten zu Cilomilast):</p> <p>Hinweis: Keine der Studien &gt;1 Jahr.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Stat. signifikante Verbesserung der Lungenfunktion bei moderater Heterogenität (FEV1: WMD 45.59 mL; 95% KI: 39.15 - 52.03; I<sup>2</sup>= 51%) unter der PDE4-Inhibitor Therapie im Vergleich zu Plazebo, unabhängig von dem COPD Schweregrad oder einer begleitenden COPD Therapie mit anderen AM.</li> <li>Es zeigten sich kleine aber stat. signifikante Vorteile unter der PDE4-Inhibitor Therapie hinsichtlich der allgemeinen Lebensqualität bei moderater Heterogenität (WMD:-1.04; 95%KI -1.66; -0.41; I<sup>2</sup>= 50%).</li> <li>Die Behandlung mit PDE4-Inhibitoren ist stat. signifikant assoziiert mit einem reduziertem Risiko der COPD Exazerbationen (OR 0.78; 95% KI 0.72 - 0.85).</li> <li>Es zeigten sich stat. signifikant mehr nicht ernsthafte Nebenwirkungen wie u.a. gastrointestinale Nebenwirkungen und Kopfschmerzen (OR 1.20; 95% KI 1.11 - 1.28, p &lt; 0.00001).</li> </ul>	Systematische Literaturrecherche		Suchzeitraum	bis Aug. 2010	Vergleich	orale PDE4-Inhibitoren vs. Plazebo Hinweis: Begleitmedikation war erlaubt.	Population	Erwachsene COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)	Prim. Endpunkte	Lungenfunktion, Lebensqualität	Sek. Endpunkt	Inzidenz der COPD Exazerbationen, Symptomatik, Belastungstoleranz, (schwere) Nebenwirkungen und Mortalität
Systematische Literaturrecherche													
Suchzeitraum	bis Aug. 2010												
Vergleich	orale PDE4-Inhibitoren vs. Plazebo Hinweis: Begleitmedikation war erlaubt.												
Population	Erwachsene COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)												
Prim. Endpunkte	Lungenfunktion, Lebensqualität												
Sek. Endpunkt	Inzidenz der COPD Exazerbationen, Symptomatik, Belastungstoleranz, (schwere) Nebenwirkungen und Mortalität												

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Es zeigte sich eine stat. signifikante Steigerung der Studienabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen unter sowohl Roflumilast und Cilomilast (OR 1.76; 95% KI 1.58 - 1.96).</li> <li>• Keine stat. signifikanten Unterschiede hinsichtlich schwerer Nebenwirkungen und Mortalität.</li> </ul> <p>Anmerkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Teils signifikante Heterogenität zwischen den Studien.</li> <li>• Kurze Dauer der Studien (&lt; 1 Jahr).</li> </ul>										
<p>Chong, 2012 [5]</p> <p>“Tiotropium versus long-acting beta-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease”</p>	<p>Fragestellung:</p> <p>To compare the relative clinical effects of tiotropium bromide alone versus LABA alone, upon measures of quality of life, exacerbations, lung function and serious adverse events, in people with stable COPD.</p> <p>Methodik:</p> <table border="1" data-bbox="596 904 1506 1727"> <tr> <td colspan="2" data-bbox="596 904 1506 992">Metaanalyse auf Basis einer systematischen Literaturrecherche (Suchzeitraum bis Feb. 2012)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="596 992 759 1093">Vergleich</td> <td data-bbox="759 992 1506 1093">(inhalatives) Tiotropium vs. LABAs (Begleithherapie war erlaubt.)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="596 1093 759 1149">Population</td> <td data-bbox="759 1093 1506 1149">Patienten mit COPD</td> </tr> <tr> <td data-bbox="596 1149 759 1361">Prim. Endpunkt</td> <td data-bbox="759 1149 1506 1361"> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lebensqualität (gemessen mit validierten Messinstrumenten z.B. SGRQ)</li> <li>• Exacerbations</li> <li>• Mortality (all-cause)</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="596 1361 759 1727">Sek. Endpunkt</td> <td data-bbox="759 1361 1506 1727"> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hospital admissions; all-cause and due to exacerbations</li> <li>• Disease-specific mortality, if independently adjudicated</li> <li>• FEV1</li> <li>• All-cause, non-fatal serious adverse events</li> <li>• Withdrawals</li> <li>• Cost and cost-effectiveness</li> </ul> </td> </tr> </table> <p>Ergebnisdarstellung (7 Studien, N= 12.223):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In the analysis of the primary outcomes in this review, a high level of heterogeneity amongst studies meant that we did not pool data for St George’s Respiratory Questionnaire quality of life score. Subgroup analyses based on the type of LABA found statistically significant differences among effects on quality of life depending on whether tiotropium was compared with salmeterol, formoterol or indacaterol.</li> </ul>	Metaanalyse auf Basis einer systematischen Literaturrecherche (Suchzeitraum bis Feb. 2012)		Vergleich	(inhalatives) Tiotropium vs. LABAs (Begleithherapie war erlaubt.)	Population	Patienten mit COPD	Prim. Endpunkt	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lebensqualität (gemessen mit validierten Messinstrumenten z.B. SGRQ)</li> <li>• Exacerbations</li> <li>• Mortality (all-cause)</li> </ul>	Sek. Endpunkt	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hospital admissions; all-cause and due to exacerbations</li> <li>• Disease-specific mortality, if independently adjudicated</li> <li>• FEV1</li> <li>• All-cause, non-fatal serious adverse events</li> <li>• Withdrawals</li> <li>• Cost and cost-effectiveness</li> </ul>
Metaanalyse auf Basis einer systematischen Literaturrecherche (Suchzeitraum bis Feb. 2012)											
Vergleich	(inhalatives) Tiotropium vs. LABAs (Begleithherapie war erlaubt.)										
Population	Patienten mit COPD										
Prim. Endpunkt	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lebensqualität (gemessen mit validierten Messinstrumenten z.B. SGRQ)</li> <li>• Exacerbations</li> <li>• Mortality (all-cause)</li> </ul>										
Sek. Endpunkt	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hospital admissions; all-cause and due to exacerbations</li> <li>• Disease-specific mortality, if independently adjudicated</li> <li>• FEV1</li> <li>• All-cause, non-fatal serious adverse events</li> <li>• Withdrawals</li> <li>• Cost and cost-effectiveness</li> </ul>										

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tiotropium reduced the number of participants experiencing one or more exacerbations compared with LABA (odds ratio (OR) 0.86; 95% confidence interval (CI) 0.79 to 0.93). For this outcome, there was no difference seen among the different types of LABA.</li> <li>• There was no statistical difference in mortality observed between the treatment groups.</li> <li>• For secondary outcomes, tiotropium was associated with a reduction in the number of COPD exacerbations leading to hospitalization compared with LABA treatment (OR 0.87; 95% 0.77 to 0.99), but not in the overall rate of all-cause hospitalisations. There was no statistically significant difference in forced expiratory volume in one second (FEV1) or symptom score between tiotropium and LABA treated participants.</li> <li>• There was a lower rate of non-fatal serious adverse events recorded with tiotropium compared with LABA (OR 0.88; 95% CI 0.78 to 0.99). The tiotropium group was also associated with a lower rate of study withdrawals (OR 0.89; 95% CI 0.81 to 0.99).</li> </ul>
--	---

<p>Spencer, 2011 [41]          “Inhaled corticosteroids versus long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease.”</p>	<p>Fragestellung:          To determine the relative effects of inhaled corticosteroids and long-acting beta2-agonists on clinical endpoints in patients with stable COPD.</p>												
	<p>Methodik:</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td colspan="2">Systematische Literaturrecherche</td> </tr> <tr> <td>Suchzeitraum</td> <td>bis Aug. 2011</td> </tr> <tr> <td>Vergleich</td> <td>Inhalative Kortikosteroide vs. inhalative langwirksame Beta2-Agonisten (Formoterol vs. Beclomethason; Formoterol vs. Budesonid; Formoterol vs. Ciclesonid; Formoterol vs. Fluticason; Formoterol vs. Mometason; Formoterol vs. Triamcinolon; Salmeterol vs. Beclomethason; Salmeterol vs. Budesonid; Salmeterol vs. Ciclesonid; Salmeterol vs. Fluticason; Salmeterol vs. Mometason; Salmeterol vs. Triamcinolon)  Hinweis: langwirksame Anticholinerika wie Tiotropium, waren als Begleitmedikation erlaubt.</td> </tr> <tr> <td>Population</td> <td>Erwachsene COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)</td> </tr> <tr> <td>Prim. Endpunkte</td> <td>Exazerbationen, Hospitalisierungen aufgrund von Exazerbationen, Pneumonien</td> </tr> <tr> <td>Sek. Endpunkt</td> <td>Gesamt mortalität, leichte Exazerbationen, Lungenfunktion (FEV1), Lebensqualitätsparameter, Symptomatik, Notwendigkeit einer Notfallmedikation, Nebenwirkungen, Hospitalisierungen (jede Ursache), Studienabbrüche</td> </tr> </table>	Systematische Literaturrecherche		Suchzeitraum	bis Aug. 2011	Vergleich	Inhalative Kortikosteroide vs. inhalative langwirksame Beta2-Agonisten (Formoterol vs. Beclomethason; Formoterol vs. Budesonid; Formoterol vs. Ciclesonid; Formoterol vs. Fluticason; Formoterol vs. Mometason; Formoterol vs. Triamcinolon; Salmeterol vs. Beclomethason; Salmeterol vs. Budesonid; Salmeterol vs. Ciclesonid; Salmeterol vs. Fluticason; Salmeterol vs. Mometason; Salmeterol vs. Triamcinolon)  Hinweis: langwirksame Anticholinerika wie Tiotropium, waren als Begleitmedikation erlaubt.	Population	Erwachsene COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)	Prim. Endpunkte	Exazerbationen, Hospitalisierungen aufgrund von Exazerbationen, Pneumonien	Sek. Endpunkt	Gesamt mortalität, leichte Exazerbationen, Lungenfunktion (FEV1), Lebensqualitätsparameter, Symptomatik, Notwendigkeit einer Notfallmedikation, Nebenwirkungen, Hospitalisierungen (jede Ursache), Studienabbrüche
Systematische Literaturrecherche													
Suchzeitraum	bis Aug. 2011												
Vergleich	Inhalative Kortikosteroide vs. inhalative langwirksame Beta2-Agonisten (Formoterol vs. Beclomethason; Formoterol vs. Budesonid; Formoterol vs. Ciclesonid; Formoterol vs. Fluticason; Formoterol vs. Mometason; Formoterol vs. Triamcinolon; Salmeterol vs. Beclomethason; Salmeterol vs. Budesonid; Salmeterol vs. Ciclesonid; Salmeterol vs. Fluticason; Salmeterol vs. Mometason; Salmeterol vs. Triamcinolon)  Hinweis: langwirksame Anticholinerika wie Tiotropium, waren als Begleitmedikation erlaubt.												
Population	Erwachsene COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)												
Prim. Endpunkte	Exazerbationen, Hospitalisierungen aufgrund von Exazerbationen, Pneumonien												
Sek. Endpunkt	Gesamt mortalität, leichte Exazerbationen, Lungenfunktion (FEV1), Lebensqualitätsparameter, Symptomatik, Notwendigkeit einer Notfallmedikation, Nebenwirkungen, Hospitalisierungen (jede Ursache), Studienabbrüche												
	<p>Ergebnisdarstellung (basierend auf 7 RCTs mit N= 5997 Studienteil-</p>												

	<p>nehmern):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pneumonien: Stat. signifikant mehr Pneumonien als Nebenwirkung (OR: 1.38; 95% KI: 1.10-1.73) und als schwere Nebenwirkungen (OR: 1.48; 95%KI: 1.13 - 1.93) unter der Kortikosteroidtherapie, wenn verglichen wird mit Beta2-Agonisten.</li> <li>• FEV1 (Pre-Bronchodilatator): Stat. signifikante Vorteile unter einer Therapie mit Beta2-Agonisten (MD: -18.99 mL; 95% KI: -37.46; -0.52).</li> <li>• Lebensqualität: Stat. signifikant größere Verbesserung unter einer Kortikosteroidtherapie (MD -0.74; 95% CI -1.42 to -0.06).</li> <li>• Andere Endpunkte: Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den Interventionen, hinsichtlich der anderen Endpunkte.</li> </ul>										
<p>Karner, 2012 [22]</p> <p>“Long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta2-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease”</p>	<p>Fragestellung:</p> <p>To compare the relative effects on markers of quality of life, exacerbations, symptoms, lung function and serious adverse events in patients with chronic obstructive pulmonary disease randomized to the following therapies: long-acting beta2-agonists and tiotropium versus longacting beta2-agonists alone; or long-acting beta2-agonists and tiotropium versus tiotropium alone.</p> <p>Methodik:</p> <table border="1" data-bbox="596 1106 1506 1554"> <tr> <td colspan="2" data-bbox="596 1106 1506 1196">Metaanalyse auf Basis einer systematische Literaturrecherche (Suchzeitraum bis Sept 2011)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="596 1196 783 1330">Vergleich</td> <td data-bbox="783 1196 1506 1330">Long-acting beta2-agonist (LABA) + Tiotropium vs. Tiotropium alleine oder inhalative LABA alleine. Begleitmedikation (ICS oder andere) war erlaubt.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="596 1330 783 1375">Population</td> <td data-bbox="783 1330 1506 1375">COPD</td> </tr> <tr> <td data-bbox="596 1375 783 1464">Prim. Endpunkt</td> <td data-bbox="783 1375 1506 1464">Lebensqualität, Krankenhauseinweisungen, Mortalität,</td> </tr> <tr> <td data-bbox="596 1464 783 1554">Sek. Endpunkt</td> <td data-bbox="783 1464 1506 1554">Exazerbationen, FEV1</td> </tr> </table> <p>Ergebnisdarstellung (basierend auf 5 Studien):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Compared to tiotropium alone (3263 patients), treatment with tiotropium plus long-acting beta2-agonist resulted in a slightly larger improvement in the mean health-related quality of life (St George’s Respiratory Questionnaire (SGRQ) MD -1.61; 95% CI -2.93 to -0.29).</li> <li>• In the control arm, tiotropium alone, the SGRQ improved by falling 4.5 units from baseline and with both treatments the improvement was a fall of 6.1 units from baseline (on average).</li> <li>• There were no significant differences in the other primary outcomes (hospital admission or mortality).</li> <li>• The secondary outcome of pre-bronchodilator FEV1 showed a</li> </ul>	Metaanalyse auf Basis einer systematische Literaturrecherche (Suchzeitraum bis Sept 2011)		Vergleich	Long-acting beta2-agonist (LABA) + Tiotropium vs. Tiotropium alleine oder inhalative LABA alleine. Begleitmedikation (ICS oder andere) war erlaubt.	Population	COPD	Prim. Endpunkt	Lebensqualität, Krankenhauseinweisungen, Mortalität,	Sek. Endpunkt	Exazerbationen, FEV1
Metaanalyse auf Basis einer systematische Literaturrecherche (Suchzeitraum bis Sept 2011)											
Vergleich	Long-acting beta2-agonist (LABA) + Tiotropium vs. Tiotropium alleine oder inhalative LABA alleine. Begleitmedikation (ICS oder andere) war erlaubt.										
Population	COPD										
Prim. Endpunkt	Lebensqualität, Krankenhauseinweisungen, Mortalität,										
Sek. Endpunkt	Exazerbationen, FEV1										

	<p>small mean increase with the addition of long-acting beta2-agonist (MD 0.07 L; 95% CI 0.05 to 0.09) over the control arm, which showed a change from baseline ranging from 0.03 L to 0.13 L on tiotropium alone.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• None of the other secondary outcomes (exacerbations, symptom scores, serious adverse events, and withdrawals) showed any statistically significant differences between the groups.</li> </ul> <p>Anmerkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• It is not clear how clinically important this mean difference may be.</li> <li>• Hospital admission and mortality have not been shown to be altered by adding long-acting beta2-agonists to tiotropium.</li> <li>• There were not enough data to determine the relative efficacy and safety of tiotropium plus long-acting beta2-agonist compared to long-acting beta2-agonist alone.</li> <li>• There were insufficient data to make comparisons between the different long-acting beta2-agonists when used in addition to Tiotropium.</li> </ul>								
<p>Karner, 2011 [21]</p> <p>“The effect of adding inhaled corticosteroids to tiotropium and long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease”</p>	<p>Fragestellung:</p> <p>To compare the relative effects on measures of quality of life, exacerbations, lung function and serious adverse events in patients with chronic obstructive pulmonary disease randomised to the following therapies: inhaled tiotropium, long-acting beta2-agonist and corticosteroid versus inhaled tiotropium and long-acting beta2-agonist.</p> <p>Methodik:</p> <table border="1" data-bbox="596 1294 1506 1518"> <tr> <td colspan="2">Metaanalyse auf Basis einer systematische Literaturrecherche</td> </tr> <tr> <td>Suchzeitraum</td> <td>bis Feb 2011)</td> </tr> <tr> <td>Vergleich</td> <td>ICS + LABA + Tiotropium vs. Tiotropium + LABA</td> </tr> <tr> <td>Population</td> <td>Patienten mit COPD</td> </tr> </table> <p>Ergebnisdarstellung:</p> <p>One trial (293 patients) was identified comparing tiotropium in addition to inhaled corticosteroid and long-acting beta2-agonist combination therapy to tiotropium plus long-acting beta2-agonist. The study was of good methodological quality, however it suffered from high and uneven withdrawal rates between the treatment arms. There is currently insufficient evidence to know how much difference the addition of inhaled corticosteroids makes to people who are taking tiotropium and a long-acting beta2-agonist for COPD.</p> <p>Anmerkungen:</p> <p>The relative efficacy and safety of adding inhaled corticosteroid to tiotropium and a long-acting beta2-agonist for chronic obstructive pulmonary disease patients remains uncertain and additional trials</p>	Metaanalyse auf Basis einer systematische Literaturrecherche		Suchzeitraum	bis Feb 2011)	Vergleich	ICS + LABA + Tiotropium vs. Tiotropium + LABA	Population	Patienten mit COPD
Metaanalyse auf Basis einer systematische Literaturrecherche									
Suchzeitraum	bis Feb 2011)								
Vergleich	ICS + LABA + Tiotropium vs. Tiotropium + LABA								
Population	Patienten mit COPD								



	are required to answer this question.														
<p>Karner, 2012 [23]</p> <p>“Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease”</p>	<p>Fragestellung:</p> <p>To evaluate data from randomised controlled trials (RCTs) comparing the efficacy of tiotropium and placebo in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), upon clinically important endpoints.</p>														
	<p>Methodik:</p>														
	<table border="1"> <tr> <td colspan="2">Metaanalyse auf Basis einer systematische Literaturrecherche</td> </tr> <tr> <td>Suchzeitraum</td> <td>bis Feb 201</td> </tr> <tr> <td>Vergleich</td> <td>inhalatives Tiotropium vs. Placebo Begleitmedikation war erlaubt (ICS oder andere)</td> </tr> <tr> <td>Population</td> <td>Patienten mit COPD</td> </tr> <tr> <td>Prim. Endpunkte</td> <td>Lebensqualität gemessen mit St George’s Respiratory Questionnaire (SGRQ) oder Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ), Exacerbations, Mortality (all-cause), Hospital admissions; all-cause and due to exacerbations</td> </tr> <tr> <td>Sek. Endpunkt</td> <td>FEV1, Non-fatal serious adverse events; all-cause and Cardiovascular, Withdrawals from study treatment.</td> </tr> <tr> <td>Studiendauer</td> <td>&gt; 3 Monate</td> </tr> </table>	Metaanalyse auf Basis einer systematische Literaturrecherche		Suchzeitraum	bis Feb 201	Vergleich	inhalatives Tiotropium vs. Placebo Begleitmedikation war erlaubt (ICS oder andere)	Population	Patienten mit COPD	Prim. Endpunkte	Lebensqualität gemessen mit St George’s Respiratory Questionnaire (SGRQ) oder Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ), Exacerbations, Mortality (all-cause), Hospital admissions; all-cause and due to exacerbations	Sek. Endpunkt	FEV1, Non-fatal serious adverse events; all-cause and Cardiovascular, Withdrawals from study treatment.	Studiendauer	> 3 Monate
	Metaanalyse auf Basis einer systematische Literaturrecherche														
	Suchzeitraum	bis Feb 201													
	Vergleich	inhalatives Tiotropium vs. Placebo Begleitmedikation war erlaubt (ICS oder andere)													
	Population	Patienten mit COPD													
	Prim. Endpunkte	Lebensqualität gemessen mit St George’s Respiratory Questionnaire (SGRQ) oder Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ), Exacerbations, Mortality (all-cause), Hospital admissions; all-cause and due to exacerbations													
	Sek. Endpunkt	FEV1, Non-fatal serious adverse events; all-cause and Cardiovascular, Withdrawals from study treatment.													
	Studiendauer	> 3 Monate													
<p>Ergebnisdarstellung (auf Basis von 22 Studien, N=23.309):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Compared to placebo, tiotropium treatment significantly improved the mean quality of life (mean difference (MD) 2.89; 95% confidence interval (CI) -3.35 to -2.44), increased the number of participants with a clinically significant improvement (odds ratio (OR) 1.52; 95% CI 1.38 to 1.68), and reduced the number of participants with a clinically significant deterioration (OR 0.65; 95% CI 0.59 to 0.72) in quality of life (measured by the St George’s Respiratory Questionnaire (SGRQ)).</li> <li>• Tiotropium treatment significantly reduced the number of participants suffering from exacerbations (OR 0.78; 95% CI 0.70 to 0.87). This corresponds to a need to treat 16 patients (95% CI 10 to 36) with tiotropium for a year in order to avoid one additional patient suffering exacerbations, based on the average placebo event rate of 44% from one-year studies.</li> <li>• Tiotropium treatment led to fewer hospitalisations due to exacerbations (OR 0.85; 95% CI 0.72 to 1.00), but there was no statistically significant difference in all-cause hospitalisations (OR 1.00; 95% CI 0.88 to 1.13) or non-fatal serious adverse events (OR 1.03; 95% CI 0.97 to 1.10).</li> <li>• Additionally, there was no statistically significant difference in all-cause mortality between the tiotropium and placebo groups (Pe-toOR 0.98; 95%CI 0.86 to 1.11).</li> <li>• However, subgroup analysis found a significant difference between</li> </ul>															



	<p>the studies using a dry powder inhaler and those with a soft mist inhaler (test for subgroup differences: <math>P = 0.01</math>). With the dry powder inhaler there were fewer deaths in the tiotropium group (Peto OR 0.92; 95% CI 0.80 to 1.05) than in the placebo group (yearly rate 2.8%), but with the soft mist inhaler there were significantly more deaths in the tiotropium group (Peto OR 1.47; 95% CI 1.04 to 2.08) than in the placebo group (yearly rate 1.8%). It is noted that the rates of patients discontinuing study treatment were uneven, with significantly fewer participants withdrawing from tiotropium treatment than from placebo treatment (OR 0.66; 95% CI 0.59 to 0.73). Participants on tiotropium had improved lung function at the end of the study compared with those on placebo (trough forced expiratory volume in one second (FEV1) MD 118.92 mL; 95% CI 113.07 to 124.77).</p>
	<p>Anmerkungen:</p> <p>This review shows that tiotropium delivered via the Respimat softmist inhaler was associated with a significantly increased risk of mortality compared with placebo, which calls for caution with this device whilst awaiting the results of an ongoing head-to-head trial comparing tiotropium delivery devices and doses.</p>

### Systematische Reviews

<p>Gaebel, 2010 [9] (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)</p> <p>„Triple Therapy for Moderate-to-Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease“</p>	<p>Fragestellung:</p> <p>The aim of this HTA was to evaluate the comparative clinical effectiveness, cost-effectiveness, and health services impact (impact on the number of patients using triple therapy and the associated budget impact of triple therapy: LAMA plus LABA plus ICS) in the treatment of moderate-to-severe COPD with dual bronchodilator therapy (LAMA plus LABA, SAMA [regular use] plus LABA), combination therapy (LABA plus ICS), or monotherapy (LAMA).</p> <p>Methodik:</p> <table border="1" data-bbox="600 1487 1493 1973"> <tr> <td colspan="2">Systematische Literaturrecherche</td> </tr> <tr> <td>Suchzeitraum</td> <td>bis 2009</td> </tr> <tr> <td>Vergleich</td> <td>           LAMA+ LABAs + ICS vs.            a) Kombinationstherapie: SAMA/LAMA + LABA            b) Kombinationstherapie: LABA + IC            c) Monotherapie: LAMA            Hinweis: Alle Vergleiche mit Triple-Therapie und 1 Vergleich Kombinationstherapie (Bronchodilatoren) vs. Monotherapie         </td> </tr> <tr> <td>Population</td> <td>Patienten mit moderater bis schwerer COPD</td> </tr> </table> <p>Ergebnisdarstellung (basierend auf 4 Studien):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Triple-Therapie (zwei Arten der Dreierkombination: Tiotropium +</li> </ul>	Systematische Literaturrecherche		Suchzeitraum	bis 2009	Vergleich	LAMA+ LABAs + ICS vs. a) Kombinationstherapie: SAMA/LAMA + LABA b) Kombinationstherapie: LABA + IC c) Monotherapie: LAMA Hinweis: Alle Vergleiche mit Triple-Therapie und 1 Vergleich Kombinationstherapie (Bronchodilatoren) vs. Monotherapie	Population	Patienten mit moderater bis schwerer COPD
Systematische Literaturrecherche									
Suchzeitraum	bis 2009								
Vergleich	LAMA+ LABAs + ICS vs. a) Kombinationstherapie: SAMA/LAMA + LABA b) Kombinationstherapie: LABA + IC c) Monotherapie: LAMA Hinweis: Alle Vergleiche mit Triple-Therapie und 1 Vergleich Kombinationstherapie (Bronchodilatoren) vs. Monotherapie								
Population	Patienten mit moderater bis schwerer COPD								

	<p>Fluticason + Salmeterol / Tiotropium + Budenosid + Formoterol) vs. Tiotropium allein:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Exazerbationen (Keine gepoolten Ergebnisse): Inkonsistente Ergebnisse hinsichtlich Exazerbationen jeder Art unter der 3er Kombinationstherapie gegenüber der Monotherapie. Eine Triple-Therapie reduziert jedoch stat. signifikant die Anzahl an schweren COPD Exazerbationen, die zu einer Krankenhauseinweisung führen (0.38; 95%KI: 0.25 - 0.57)</li> <li>○ Lungenfunktion: Alle vier Studien berichteten von einem stat. signifikanten Unterschied zugunsten der Triple-Therapie hinsichtlich der Lungenfunktion (FEV1), wenn verglichen wird gegen die Tiotropium Monotherapie (keine gepoolten Ergebnisse)</li> <li>○ Lebensqualität (basierend auf drei Studien): Alle Studien berichteten von einer stat. signifikanten Verbesserung unter der Triple-Therapie. Zwei der drei Studien berichteten von einer klinisch relevanten Verbesserung (&gt; 4 Einheiten) unter der Triple-Therapie. (Keine gepoolten Ergebnisse).</li> <li>○ Nebenwirkungen: Keine stat. Analyse.</li> <li>○ Notfallmedikation: Inkonsistente Ergebnisse.</li> <li>○ Dyspnoe: Inkonsistente Ergebnisse.</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Triple- Therapie vs. Anticholinergika + LABA oder LABA + ICS Kombinationstherapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Es wurden keine statistischen Vergleiche hinsichtlich einer Triple-Therapie gegenüber einer Zweikombinationstherapie mit Bronchodilatoren in den Studien durchgeführt.</li> </ul> </li> <li>● Dual- Bronchodilatorentherapie vs. Monotherapie (basierend auf einem Review; Vergleich: Ipratropium plus Salmeterol vs. Salmeterol allein): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der Exazerbationsrate und Nebenwirkungen.</li> <li>○ Hinsichtlich der Lebensqualität wurde ein stat. signifikanter Vorteil unter der Kombinationstherapie gezeigt (MD: -2.00; 95% KI -3.49; -0.51), auch wenn dieser Unterschied nicht klinisch relevant war (&gt;4 Einheiten).</li> <li>○ Keine Angaben zu anderen Endpunkten.</li> </ul> </li> </ul> <p>Anmerkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Die Studien wiesen ein heterogenes Patientenkollektiv auf und zudem Unterschiede in der Methodik (z.B Messverfahren).</li> </ul>
<p>Drummond, 2008 [8] "Inhaled</p>	<p>Fragestellung: To systematically review and quantitatively synthesize the effects of ICS therapy on mortality and adverse events in patients with stable</p>

corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis”	COPD.	
	Methodik:	
	Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs (Suchzeitraum bis Feb. 2008)	
	Vergleich	ICS vs. Plazebo oder LABA (Salmeterol, Formoterol) oder LAMA (Tiotropium)
	Population	Patienten mit stabiler COPD (Schweregrad: stufenübergreifend)
Prim. Endpunkt	Gesamtmortalität (nach einem Jahr)	
Sek. Endpunkt	Pneumonierate, Frakturen, Mortalität (nach 6 Monaten, 2 Jahren und 3 Jahren follow-up)	
Ergebnisdarstellung (basierend auf 11 Studien; N=14426):		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Kein signifikanter Unterschied in der Gesamtmortalität nach 1-Jahr zwischen den Gruppen.</li> <li>Unter der ICS Therapie zeigte sich ein stat. signifikant vermehrtes Auftreten von Pneumonien im Vergleich zur Kontrollgruppe bei einer hohen Heterogenität (777 von 5405 Patienten vs. 561 von 5371 Patienten ; RR: 1.34; 95% KI, 1.03-1.75; P=0.03; I<sup>2</sup>=72%).</li> <li>Keine Gruppenunterschiede hinsichtlich der Frakturen.</li> </ul>		
Anmerkungen:		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Fehlen von Mortalitätsdaten der 11 Studien, gepoolte Ergebnisse dadurch möglicherweise nicht ausreichend gepowert um einen signifikanten Unterschied zu zeigen.</li> <li>Unterschiedliche Definitionen von Pneumonie.</li> <li>Heterogenität aufgrund Art und Dosierung der ICS in den Studien.</li> <li>Qualitative Heterogenität aufgrund unterschiedlicher Kriterien für Alter, COPD Schweregrad und Rauchverhalten.</li> <li>Allgemein geringe Anzahl an Frakturen.</li> <li>Keine Aussagen zu Lebensqualität und Veränderungen der Symptomatik.</li> </ul>		
Cope, 2011 [7] “Comparative efficacy of indacaterol 150 mug and 300 mug versus fixed-dose combinations of formoterol + budesonide or salmeterol + fluticasone for the	Fragestellung:	
	To compare efficacy of indacaterol to that of fixed-dose combination (FDC) Formoterol and budesonide (FOR/BUD) and FDC salmeterol and fluticasone (SAL/FP) for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) based on the available randomized clinical trials (RCTs).	
	Methodik:	
	Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs	

treatment of chronic obstructive pulmonary disease - a network meta-analysis”	Suchzeitraum	bis 2010
	Vergleich	Indacaterol (150 µg & 300 µg) vs. Formoterol + Budesonide oder Salmeterol + Fluticasone oder Plazebo
	Population	Erwachsene mit COPD (Schweregrad: schwere oder sehr schwere COPD)
	Endpunkte	Lungenfunktion (FEV1); Lebensqualität; TDI Score
	<p>Ergebnisdarstellung (basierend auf 15 Studien; N= 10,211):</p> <p>Indacaterol Dosierung 150 µg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stat. signifikant größere Veränderung vom Ausgangswert in FEV1 nach 12 Wochen im Vergleich zu Formoterol/Budenosid (9/160 µg: □0.11 L; 95% KI: 0.08, 0.13 / 9/320 □g: (0.09 L; 95% KI: 0.06, 0.11) und war vergleichbar mit Salmeterol/Fluticason.</li> <li>• Indacaterol ist hinsichtlich der Lebensqualität nach 6 Monaten vergleichbar mit Salmeterol/Fluticason 50/500 µg</li> </ul> <p>Indacaterol Dosierung 300 µg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ähnliche Ergebnisse wie bei der Indacaterol Dosierung mit 150 µg indem es einen vorteilhaften Effekt hinsichtlich des FEV1 im Vergleich zu beiden Formoterol/Budenosid Dosierungen zeigt und vergleichbar ist gegenüber der Kombination Salmeterol/Fluticason (beide Dosierungen).</li> <li>• Indacaterol 150 µg und 300 µg zeigten eine Vergleichbarkeit im TDI Score gegenüber Salmeterol/Fluticason (beide Dosierungen).</li> </ul> <p>Anmerkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In den Studien zu Indacaterol durften die Patienten weiter begleitend ICS einnehmen, dies war in den Formoterol/ Budenosid Studien nicht der Fall</li> <li>• Unterschiede hinsichtlich des Alters, Geschlechts, der Raucher und Patienten mit schwerer oder sehr schwerer COPD in den Studien mit Indacaterol im Vergleich zu anderen Studien.</li> </ul>	
<p>Kilber, 2010 [24]</p> <p>“The effects of long-acting bronchodilators on total mortality in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease”</p>	Fragestellung:	
	We performed a comprehensive systematic review and meta-analysis to evaluate the effects of longacting bronchodilators on total mortality in stable COPD.	
	Methodik:	
	Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs	
	Suchzeitraum	keine Angabe; eingeschlossene Studien von 2002 bis 2008
	Vergleich	ICS + LABA (Formoterol/Budenosid, Salmeterol/Fluticason) oder der Monotherapien: Tiotropium, Formoterol, Salmeterol alleine

Population	COPD (mit stufenübergreifenden Schweregraden)
Endpunkte	Mortalität (jede Ursache)
<p>Ergebnisdarstellung (basierend auf 27 Studien; N= 30.495):</p> <p>Kombinationstherapie ICS/LABA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es traten signifikant weniger Todesfälle (269) unter der Kombinationstherapie auf im Vergleich zu der Referenzgruppe (333) (gepooltes Ergebnis: RR: 0.80; 95%KI: 0.69-0.94; p=0.005) → ca. 20% Reduktion mit Kombinationstherapie hinsichtlich der Gesamtmortalität</li> <li>• Hinweis: Diese Ergebnisse waren vor allem beeinflusst durch die große Studie von Calvey et al (74%). Die Richtung des Ergebnisses veränderte sich jedoch nicht, wenn diese Studie ausgeschlossen wurde (RR: 0.73; 95%KI: 0.54-0.99; p=0.04).</li> <li>• Die Ergebnisse blieben weiterhin signifikant, wenn nur verglichen wurde gegenüber Placebo (RR: 0.83; 95%KI: 0.70-0.98; p=0.03).</li> </ul> <p>Salmeterol vs. Placebo (basierend auf 5 Studien):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der Mortalität (222 vs. 254 Todesfälle).</li> </ul> <p>Formoterol vs. Placebo (basierend auf 4 Studien):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der Mortalität (19 vs. 24). Hinweis: LABAs allgemein zeigten keine stat. signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Gesamtmortalität bei COPD Patienten (p=0.21)</li> </ul> <p>Tiotropium vs. Placebo (basierend auf 7 Studien):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der Mortalität (431 vs. 453).</li> </ul> <p>Tiotropium vs. Ipratropium (basierend auf einer Studie):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kein stat. signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der Mortalität.</li> </ul> <p>Tiotropium vs. Salmeterol/Fluticason (basierend auf einer Studie):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stat. signifikanter Unterschied zugunsten der Kombinationstherapie im Vergleich zu Tiotropium (RR: 1.79; 95%KI: 1.06-3.02; p=0.03)</li> </ul> <p>Allgemein: Keine stat. signifikante Assoziation von Tiotropium und Gesamtmortalität (p= 0.61).</p>	
<p>Anmerkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fehlen von individuellen Daten.</li> <li>• Heterogenität hinsichtlich Dosierung und Arzneimitteln in den Studien.</li> <li>• Keine Evaluation hinsichtlich der krankheitsspezifischen Mortalität.</li> <li>• Unterschiede in der Gabe von anderen Arzneimitteln während</li> </ul>	

	<p>Studieneinschluss.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unterschiede in den Drop-out Raten.</li> </ul>								
<p>Halpin, 2009 [13]</p> <p>“Patient-level pooled analysis of the effect of tiotropium on COPD exacerbations and related hospitalisations”</p>	<p>Fragestellung:</p> <p>To assess the effect of tiotropium 18mcg once daily on chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbations and exacerbation-related hospitalisations using a patient-level pooled analysis.</p> <p>Methodik:</p> <table border="1"> <tr> <td colspan="2">Pooled Patient-level Analysis</td> </tr> <tr> <td>Vergleich</td> <td>Tiotropium vs. Plazebo</td> </tr> <tr> <td>Population</td> <td>COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)</td> </tr> <tr> <td>Endpunkte</td> <td>Exazerbationen; Krankenhauseinweisungen aufgrund Exazerbationen</td> </tr> </table> <p>Ergebnisdarstellung (basierend auf 9 Studien &gt;24 Wochen; N=2.862 in Plazebogruppe; 3.309 in Tiotropiumgruppe):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wenn verglichen wird mit Plazebo reduziert Tiotropium signifikant (21%) sowohl das Risiko auf COPD Exazerbationen (HR: 0.793; 95%KI: 0.73–0.86; p&lt;0.0001) als auch das Risiko auf Krankenhauseinweisungen aufgrund Exazerbationen (HR: 0.791; 95%KI: 0.65–0.96; p=0.015).</li> <li>• Die Zeit bis zu einer ersten Exazerbation (p&lt;0.001) und einer ersten Krankenhauseinweisung aufgrund einer Exazerbation (p=0.015) wurde unter Tiotropium signifikant gesteigert.</li> <li>• Hinweis: Der Effekt von Tiotropium war konsistent mit Hinblick auf u.a. Unterschiede in z.B.: Alter, Geschlecht, oder Krankheits-schwere.</li> </ul> <p>Anmerkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unterschiede u.a.in: Zeit zwischen den Visiten, Studiendauer, Definition von Exazerbationen und der Population.</li> </ul>	Pooled Patient-level Analysis		Vergleich	Tiotropium vs. Plazebo	Population	COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)	Endpunkte	Exazerbationen; Krankenhauseinweisungen aufgrund Exazerbationen
Pooled Patient-level Analysis									
Vergleich	Tiotropium vs. Plazebo								
Population	COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)								
Endpunkte	Exazerbationen; Krankenhauseinweisungen aufgrund Exazerbationen								
<p>Wang, 2011 [44]</p> <p>“Effect of long-acting beta-agonists on the frequency of COPD exacerbations: a meta-analysis”</p>	<p>Fragestellung:</p> <p>This meta-analysis was performed to evaluate the effect of long-acting beta-agonists on the frequency of exacerbations.</p> <p>Methodik:</p> <table border="1"> <tr> <td colspan="2">Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs</td> </tr> <tr> <td>Suchzeitraum</td> <td>bis Dez. 2010</td> </tr> <tr> <td>Vergleich</td> <td>Salmeterol, Formoterol, Indacaterol vs. Plazebo</td> </tr> <tr> <td>Population</td> <td>COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)</td> </tr> </table>	Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs		Suchzeitraum	bis Dez. 2010	Vergleich	Salmeterol, Formoterol, Indacaterol vs. Plazebo	Population	COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)
Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs									
Suchzeitraum	bis Dez. 2010								
Vergleich	Salmeterol, Formoterol, Indacaterol vs. Plazebo								
Population	COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)								

	<table border="1" data-bbox="600 199 1511 315"> <tr> <td data-bbox="600 199 799 315">Prim. Endpunkt</td> <td data-bbox="799 199 1511 315">Exazerbationen („moderate“=(Einsatz von Antibiotika oder systemische Steroide) –,„schwere“= Krankenhauseinweisung) ; Therapieabbruch aufgrund Exazerbation)</td> </tr> </table> <p data-bbox="600 344 1374 378">Ergebnisdarstellung (basierend auf 17 Studien; N=11871):</p> <ul data-bbox="600 389 1511 913" style="list-style-type: none"> <li>• Salmeterol, Formoterol und Indacaterol reduzierten stat. signifikant COPD Exazerbationen, wenn verglichen wird mit Plazebo (gepooltes Ergebnis: OR: 0.79; 95%KI: 0.65-0.99; p&lt;0.01).</li> <li>• Salmeterol reduzierte stat. signifikant schwere Exazerbationen (0.66;95% KI: 0.49–0.89) und Therapieabbrüche aufgrund Exazerbationen (0.42; 95%KI: 0.21–0.83).</li> <li>• Formoterol führte auch zu einer Verbesserung schwerer Exazerbationen und Therapieabbrüche, jedoch erreichte dies keine stat. Signifikanz. Keine stat. signifikanten Ergebnisse wenn in beiden Studienarmen zusätzlich ICS gegeben wird.</li> <li>• Salmeterol zeigte eine stat. signifikante Reduktion der COPD Exazerbation in beiden Studienarmen, mit oder ohne zusätzliche Gabe von ICS (OR: 0.80; 95%KI: 0.65-0.99; p=0.04).</li> </ul> <p data-bbox="600 943 794 976">Anmerkungen:</p> <ul data-bbox="600 987 1469 1205" style="list-style-type: none"> <li>• In den meisten Studien waren Exazerbationen nicht der primäre Endpunkt.</li> <li>• Begleitmedikation in Indacaterol Studien erlaubt.</li> <li>• Heterogenität hinsichtlich Krankenhauseinweisungen aufgrund unterschiedlicher Kriterien der Ärzte.</li> </ul>	Prim. Endpunkt	Exazerbationen („moderate“=(Einsatz von Antibiotika oder systemische Steroide) –,„schwere“= Krankenhauseinweisung) ; Therapieabbruch aufgrund Exazerbation)				
Prim. Endpunkt	Exazerbationen („moderate“=(Einsatz von Antibiotika oder systemische Steroide) –,„schwere“= Krankenhauseinweisung) ; Therapieabbruch aufgrund Exazerbation)						
<p data-bbox="280 1308 584 1487">Kaplan, 2010 [19] “Effect of tiotropium on quality of life in COPD: a systematic review”</p>	<p data-bbox="600 1308 788 1341">Fragestellung:</p> <p data-bbox="600 1352 1511 1453">The aim of this study was to review systematically the literature on the effect of the LAMA tiotropium on disease specific health-related QoL (HRQoL).</p> <p data-bbox="600 1480 730 1514">Methodik:</p> <table border="1" data-bbox="600 1514 1485 2049"> <tr> <td colspan="2" data-bbox="600 1514 1485 1603">Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs</td> </tr> <tr> <td data-bbox="600 1603 799 1659">Suchzeitraum</td> <td data-bbox="799 1603 1485 1659">bis 2009</td> </tr> <tr> <td data-bbox="600 1659 799 2049">Vergleich</td> <td data-bbox="799 1659 1485 2049"> Tiotropium vs.  a) Plazebo  b) Ipratropium  c) Salmeterol  d) Salmeterol/Fluticason  e) Tiotropium plus einem anderen AM  f) Tiotropium plus zwei andere AM </td> </tr> </table>	Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs		Suchzeitraum	bis 2009	Vergleich	Tiotropium vs. a) Plazebo b) Ipratropium c) Salmeterol d) Salmeterol/Fluticason e) Tiotropium plus einem anderen AM f) Tiotropium plus zwei andere AM
Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs							
Suchzeitraum	bis 2009						
Vergleich	Tiotropium vs. a) Plazebo b) Ipratropium c) Salmeterol d) Salmeterol/Fluticason e) Tiotropium plus einem anderen AM f) Tiotropium plus zwei andere AM						



	<table border="1"> <tr> <td>Population</td> <td>Patienten mit COPD (Schweregrad unklar)</td> </tr> <tr> <td>Endpunkte</td> <td>Lebensqualität (SGRQ und TDI Score)</td> </tr> </table>	Population	Patienten mit COPD (Schweregrad unklar)	Endpunkte	Lebensqualität (SGRQ und TDI Score)
Population	Patienten mit COPD (Schweregrad unklar)				
Endpunkte	Lebensqualität (SGRQ und TDI Score)				
	<p>Ergebnisdarstellung (basierend auf 24 Studien):</p> <p>Tiotropium vs. Plazebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die meisten Studien zeigten eine stat. signifikante Verbesserung unter Tiotropium im Vergleich zu Plazebo hinsichtlich der Lebensqualität (gemessen anhand St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)).</li> <li>• Hinweis: Nur in drei Studien wurde eine klinisch relevante Verbesserung von 4 Einheiten erreicht.</li> <li>• Stat. signifikante Verbesserung unter Tiotropium hinsichtlich des TDI- Index.</li> </ul> <p>Tiotropium vs. andere aktive Therapien (Mono- oder Kombinations-therapien):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stat. signifikante Verbesserung hinsichtlich der Lebensqualität (3.3 Einheiten, <math>p=0.004</math>; nicht klinisch relevant) und TDI (0.9 Einheiten; <math>p=0.001</math>) unter Tiotropium gegenüber Ipratropium (3.3 Einheiten, <math>p=0.004</math>) nach einem Jahr, nur numerische (nicht signifikante) Verbesserungen unter Tiotropium gegenüber Salmeterol.</li> <li>• Die Kombinationstherapie mit Salmeterol/Fluticason zeigt eine stat. signifikante Verbesserung gegenüber Tiotropium (zu TDI keine stat. Vergleiche).</li> <li>• Hinweis: Patienten unter Tiotropium erzielten öfter eine klinisch relevante Verbesserung.</li> </ul> <p>Tiotropium vs. ein oder zwei AM zusätzlich zu Tiotropium:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die zusätzliche Gabe von anderen Therapien (Kombinationstherapie oder 3er-Kombinationstherapie) zu Tiotropium zeigt additive Effekte auf sowohl Lebensqualität als auch auf den TDI-Index.</li> </ul>				
	<p>Anmerkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lebensqualität war in den meisten Studien der sekundäre Endpunkt.</li> <li>• Lebensqualität nur anhand zwei Methoden (SGRQ und TDI Score) gemessen; TDI bezieht sich nur auf Dyspnoe.</li> <li>• Viele Studien berichteten keine Daten zu individuellen SGRQ Domains.</li> </ul>				
<p>Van den Bruel, 2010 [42]</p> <p>“Does tiotropium lower exacerbation and hospitalization</p>	<p>Fragestellung:</p> <p>The purpose of this study is to estimate the effect of tiotropium, a long-acting anticholinergic inhalant, on exacerbation and hospitalisation frequency.</p> <p>Methodik:</p>				



frequency in COPD patients: results of a meta-analysis”	Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs	
	Suchzeitraum	Bis Nov 2008
	Vergleich	Tiotropium vs. Plazebo, Salmeterol, Ipratropium
	Population	COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)
	Endpunkte	Anzahl der Exazerbationen und Anzahl der Krankenhauseinweisungen
<p>Ergebnisdarstellung (basierend auf 9 Studien):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tiotropium vs. Plazebo (N = 6): Tiotropium reduziert stat. signifikant die Anzahl an Exazerbationen (0.31; 95% KI: 0.46- 0.17) und Krankenhauseinweisungen (0.04; 95% KI 0.08- 0.01), wenn verglichen wird mit Plazebo.</li> <li>• Tiotropium vs. Ipratropium (N = 1): Tiotropium reduziert stat. signifikant die Anzahl an Exazerbationen (0.23; 95% KI 0.31- 0.15) und Krankenhauseinweisungen (0.06; 95% KI -0.09; -0.03), wenn verglichen wird mit Ipratropium.</li> <li>• Tiotropium vs. Salmeterol (N = 1): Es wurde ein stat. signifikanter Unterschied zugunsten der Tiotropiumtherapie hinsichtlich der Anzahl Exazerbation gezeigt, wenn verglichen wird mit Salmeterol (- 0.16; 95% KI: -0.29;-0.03); jedoch kein stat. signifikanter Unterschied hinsichtlich Krankenhauseinweisungen.</li> </ul>		
<p>Anmerkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unvollständige Daten (Salmeterol-Studien) .</li> <li>• Keine stratifizierten Ergebnisse hinsichtlich der unterschiedlichen Schweregrade.</li> </ul>		
Singh, 2009 [38]	Fragestellung:	
“Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis”	Our primary objectives were to systematically review the current evidence of the risks of pneumonia with long-term use of inhaled corticosteroids in patients with COPD. We also aimed to ascertain the risk of pneumonia-related mortality and overall mortality in these trials as a secondary objective.	
Methodik:		
Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs.		
Suchzeitraum	Bis 2008	
Vergleich	a.) ICS vs. Plazebo b.) ICS + LABA vs. LABA	
Population	COPD Patienten (stufenübergreifende Schweregrade)	
Prim. Endpunkte	Jede Pneumonie (als Nebenwirkung) und schwere Pneumonien	

	<table border="1"> <tr> <td>Sek. Endpunkt</td> <td>Pneumonie bedingte Mortalität, Gesamtmortalität</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Hinweis: Der primäre Endpunkt „jede Pneumonie“ beinhaltete auch Pneumonien die als schwere unerwünschte Ereignisse berichtet wurden. Und der primäre Endpunkt „schwere Pneumonien“ umfasst auch Pneumonie assoziierte Mortalität.</td> </tr> </table>	Sek. Endpunkt	Pneumonie bedingte Mortalität, Gesamtmortalität	Hinweis: Der primäre Endpunkt „jede Pneumonie“ beinhaltete auch Pneumonien die als schwere unerwünschte Ereignisse berichtet wurden. Und der primäre Endpunkt „schwere Pneumonien“ umfasst auch Pneumonie assoziierte Mortalität.	
Sek. Endpunkt	Pneumonie bedingte Mortalität, Gesamtmortalität				
Hinweis: Der primäre Endpunkt „jede Pneumonie“ beinhaltete auch Pneumonien die als schwere unerwünschte Ereignisse berichtet wurden. Und der primäre Endpunkt „schwere Pneumonien“ umfasst auch Pneumonie assoziierte Mortalität.					
	<p>Ergebnisdarstellung (basierend auf 18 Studien; N=6.996; Dauer: 24-56 Wochen):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ICS Therapie war stat. signifikant assoziiert mit einem erhöhten allgemeinen Pneumonierisiko (RR: 1.60; 95% KI: 1.33-1.92; p=0.001) und schweren Pneumonien (RR:1.71; 95%KI: 1.46-1.99; p:0.001) gegenüber Plazebo und LABAs, jedoch ohne dabei Einfluss auf die Mortalität zu haben.</li> <li>• ICS Therapie war stat. signifikant assoziiert mit einem erhöhtem Risiko der schweren Pneumonien, wenn verglichen wird mit Plazebo (RR: 1.81; 95% KI: 1.44-2.29; p=0.001).</li> <li>• Auch eine Kombination von ICS mit LBA zeigte gegenüber einer LABA Monotherapie ein stat. signifikant erhöhtes Risiko auf schwere Pneumonien (RR: 1.68; 95%KI: 1.20-2.34; p=0.002).</li> </ul>				
	<p>Anmerkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unterschiede in der Definition der Pneumonien in den Studien.</li> <li>• Die meisten Studien waren nicht ausreichend gepowert um einen stat. signifikanten Effekt hinsichtlich der Gesamtmortalität und der Pneumonie bedingter Mortalität zu zeigen.</li> <li>• Fehlen von individuellen Daten.</li> </ul>				
Singh, 2010[39] “Risk of pneumonia associated with long-term use of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a critical review and update”	<p>Update der o.g. Metaanalyse mit einer Literaturrecherche in Okt. 2009. (Primärer) Endpunkt: Pneumonie</p> <p>Ergebnisdarstellung ( basierend auf 24 Langzeitstudien mit N=23,096)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es zeigte sich ein stat. signifikantes Pneumonie-Risiko unter ICS Therapie (RR: 1.57; 95% KI 1.41–1.75, P&lt;0.0001).</li> <li>• Das erhöhte Risiko ging jedoch nicht mit einer erhöhten Mortalität einher.</li> </ul>				
	<p>Anmerkungen:</p> <p>Die Studien schlossen Patienten ein mit unterschiedlicher ICS Einnahme (Dauer) und Schweregrad der COPD.</p>				
Rodrigo, 2008 [34] “Safety of long-acting beta-agonists in	<p>Fragestellung:</p> <p>To assess the safety, as the primary end point outcome, and secondarily the efficacy of the use of LABAs in patients with COPD compared with placebo and anticholinergics.</p>				

<p>stable COPD: systematic review” a</p>	<p><b>Methodik:</b></p> <table border="1" data-bbox="603 248 1485 645"> <tr> <td colspan="2">Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs (Suchzeitraum bis 2007)</td> </tr> <tr> <td>Vergleich</td> <td>LABAs oder LABAs + ICS vs Plazebo oder ICS oder Tiotropium (+/- SABAs)</td> </tr> <tr> <td>Population</td> <td>COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)</td> </tr> <tr> <td>Prim. Endpunkt</td> <td>schwere COPD Exazerbationen; Mortalität (jede Ursache); respiratorische Todesfälle</td> </tr> <tr> <td>Sek. Endpunkt</td> <td>FEV1; Lebensqualität; Notfallmedikation</td> </tr> </table> <p><b>Ergebnisdarstellung (basierend auf 27 Studien):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LABAs zeigten eine stat. signifikante Reduktion schwerer Exazerbationen, wenn verglichen wird mit Plazebo (RR: 0.78; 95% KI: 0.67- 0.91).</li> <li>• Kein stat. signifikanter Unterschied zwischen LABAs und Plazebo hinsichtlich respiratorischer Todesfälle.</li> <li>• Die Kombination LABA mit ICS zeigte eine stat. signifikante Reduktion des respiratorischen Mortalitätsrisikos wenn verglichen wird mit LABA allein (RR: 0.35; 95% KI: 0.14 - 0.93).</li> <li>• Unter der LABA Therapie konnte bei teils hoher Heterogenität eine stat. signifikante Verbesserung hinsichtlich der FEV1 (p =0.0001), gesundheitsbezogene Lebensqualität (Salmeterol: WMD:-3.26; 95%KI: -4.57;-1.96; p= 0.0001; I2 = 83%) und dem Einsatz von Notfallmedikation (WMD:-1.22; 95% KI:-1.42;-1.02; p= 0.04) gezeigt werden, wenn verglichen wird gegen Plazebo.</li> <li>• Hinweis: Größere durchschnittliche Verbesserung der Lebensqualität unter Formoterol im Vergleich zu Salmeterol (p=0.05).</li> <li>• Unter einer Tiotropium Therapie konnte eine Reduktion der Inzidenz schwerer COPD Exazerbationen im Vergleich zu LABAs gezeigt werden (RR: 0.52; 95% KI: 0.31 - 0.87).</li> </ul> <p><b>Anmerkungen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einschluss von reversiblen and irreversiblen COPD Patienten.</li> <li>• In den meisten Studien war Begleitmedikation erlaubt.</li> </ul>	Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs (Suchzeitraum bis 2007)		Vergleich	LABAs oder LABAs + ICS vs Plazebo oder ICS oder Tiotropium (+/- SABAs)	Population	COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)	Prim. Endpunkt	schwere COPD Exazerbationen; Mortalität (jede Ursache); respiratorische Todesfälle	Sek. Endpunkt	FEV1; Lebensqualität; Notfallmedikation
Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs (Suchzeitraum bis 2007)											
Vergleich	LABAs oder LABAs + ICS vs Plazebo oder ICS oder Tiotropium (+/- SABAs)										
Population	COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)										
Prim. Endpunkt	schwere COPD Exazerbationen; Mortalität (jede Ursache); respiratorische Todesfälle										
Sek. Endpunkt	FEV1; Lebensqualität; Notfallmedikation										
<p>Rodrigo, 2009 [33]</p> <p>“Safety and efficacy of combined long-acting beta-agonists and inhaled corticosteroids vs long-acting beta-agonists monotherapy for stable COPD: a</p>	<p><b>Fragestellung:</b></p> <p>The following two specific questions were identified: (1) what are the risks of adding an ICS to a LABA compared with LABAs monotherapy? and (2) does therapy with LABAs/ICSs provide significant clinical benefits compared with LABA monotherapy?</p> <p><b>Methodik:</b></p> <table border="1" data-bbox="603 2011 1485 2054"> <tr> <td>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche</td> </tr> </table>	Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche									
Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche											

systematic review"	nach RCTs (Suchzeitraum bis 2009)	
	Vergleich	LABA/ICS vs. LABA allein
	Population	COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)
	Prim. Endpunkte	COPD Exazerbationen und Mortalität
	Sek. Endpunkte	Lungenfunktion, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen
<p>Ergebnisdarstellung (basierend auf 18 Studie; N= 12.446):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Kombinationstherapie LABA/ICS zeigte keinen stat. signifikanten Effekt hinsichtlich schwerer Exazerbationen, Mortalität (jede Ursache), respiratorischer Mortalität, und kardiovaskulärer Mortalität, wenn verglichen wird gegen eine LABA Monotherapie.</li> <li>Es konnte ein stat. signifikanter Effekt unter der Kombinationstherapie LABA/ICS hinsichtlich moderater Exazerbationen (RR:0.84; 95% KI:0.74 -0.96; I<sup>2</sup>= 50%) und der Lebensqualität (WMD: -1.88; 95%KI: -2.44;-1.33; I<sup>2</sup>=29%) gezeigt werden, bei teils moderater Heterogenität, wenn verglichen wird gegen LABA alleine.</li> <li>Unter der Kombinationstherapie konnte eine stat. signifikante Verbesserung der Lungenfunktion (FEV1: Pre-bronch.: 0.06L &amp; Post-bronch.:0.04 L, p= 0.0001) gezeigt werden.</li> <li>LABA/ICS Kombinationstherapie geht mit einem stat. signifikant erhöhtem Pneumonie-Risiko einher (RR:1.63;95%KI:1.35-1.98).</li> </ul>		
<p>Anmerkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Unterschiedliche Definitionen von COPD Exazerbationen und Pneumonien in den Studien.</li> <li>Die meisten Studien waren nicht ausgelegt um Endpunkte wie Mortalität (jede Ursache), respiratorische, oder kardiovaskuläre Mortalität zu untersuchen.</li> <li>80% der Patienten in den Studien waren Männer.</li> </ul>		
Rodrigo, 2009 [32] "Tiotropium and risk for fatal and nonfatal cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review with meta-analysis"	Fragestellung:	
	To evaluate the safety of regular use of inhaled tiotropium bromide in patients with any severity of COPD.	
	Methodik:	
	Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs .	
	Suchzeitraum	Bis 2009
Vergleich	Tiotropium vs. Plazebo oder einer anderen aktiven Therapie	
Population	Patienten mit stabiler COPD	

	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="598 199 810 376">Prim. Endpunkte</td> <td data-bbox="810 199 1513 376">Kombinationsendpunkt aus: bedeutsamen/unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen, kardiovaskulärer Mortalität, und nicht tödlichem Myokardinfarkt oder Schlaganfall während der Behandlungsperiode</td> </tr> <tr> <td data-bbox="598 376 810 432">Sek. Endpunkt</td> <td data-bbox="810 376 1513 432">Gesamtmortalität</td> </tr> </table>	Prim. Endpunkte	Kombinationsendpunkt aus: bedeutsamen/unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen, kardiovaskulärer Mortalität, und nicht tödlichem Myokardinfarkt oder Schlaganfall während der Behandlungsperiode	Sek. Endpunkt	Gesamtmortalität				
Prim. Endpunkte	Kombinationsendpunkt aus: bedeutsamen/unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen, kardiovaskulärer Mortalität, und nicht tödlichem Myokardinfarkt oder Schlaganfall während der Behandlungsperiode								
Sek. Endpunkt	Gesamtmortalität								
	<p>Ergebnisdarstellung (19 RCTs mit N=18,111 Patienten):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 15 Studien mit 15,695 Patienten (13 Studien verglichen dabei gegen Plazebo) zeigten kein stat. signifikant erhöhtes Risiko unter Tiotropium im Vergleich zur Kontrolle hinsichtlich des primären Endpunktes (3.6% vs. 4.0%).</li> <li>• Wenn individuelle Bestandteile des Kombinationsendpunktes analysiert wurden, zeigte sich auch hier kein stat. signifikant erhöhtes Risiko unter Tiotropium im Vergleich zur Kontrolle, hinsichtlich des Endpunktes Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses (1.7% vs. 1.9%; basierend auf 10 Studien mit N=13,356 Patienten, davon 9 Studien gegen Plazebo).</li> <li>• Auch kein stat. signifikant erhöhtes Risiko unter Tiotropium hinsichtlich einem Myokardinfarkt im Vergleich zu Plazebo oder Salmeterol oder Salmeterol/Fluticason (1.6% vs. 2.0%), sowie hinsichtlich der Schlaganfall-Inzidenz (1.8% vs. 1,8%).</li> <li>• Tiotropium zeigte kein stat. erhöhtes Risiko hinsichtlich der Gesamtmortalität (Metaanalyse von 16 Studien mit N=17,051 Patienten; RR:0.97; 95% KI, 0.86-1.09; I<sup>2</sup>=20%, p=0.61).</li> <li>• Eine Studie in der Tiotropium mit Salmeterol/Fluticason verglichen wurde, zeigte eine stat. signifikant höhere Inzidenz der Gesamtmortalität unter Tiotropium (RR=1.87; 95% KI:1.07-3.28, p=0.03).</li> </ul>								
	<p>Anmerkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine der Studien waren darauf ausgelegt kardiovaskuläre Ereignisse zu untersuchen.</li> <li>• 80% der Patienten waren Männer.</li> </ul>								
<p>Sin, 2009 [37]</p> <p>“Budesonide and the risk of pneumonia: a meta-analysis of individual patient data”</p>	<p>Fragestellung:</p> <p>„We aimed to establish the effects of inhaled budesonide on the risk of pneumonia in such patients.“</p> <p>Methodik:</p> <table border="1"> <tr> <td colspan="2" data-bbox="598 1787 1513 1865">Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="598 1865 810 1921">Suchzeitraum</td> <td data-bbox="810 1865 1513 1921">k.A.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="598 1921 810 2011">Vergleich</td> <td data-bbox="810 1921 1513 2011">Inhalatives Budenosid vs. Kontrolle (Plazebo oder Formoterol)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="598 2011 810 2063">Population</td> <td data-bbox="810 2011 1513 2063">COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)</td> </tr> </table>	Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs.		Suchzeitraum	k.A.	Vergleich	Inhalatives Budenosid vs. Kontrolle (Plazebo oder Formoterol)	Population	COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)
Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs.									
Suchzeitraum	k.A.								
Vergleich	Inhalatives Budenosid vs. Kontrolle (Plazebo oder Formoterol)								
Population	COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)								

	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="598 199 810 277">Endpunkte</td> <td data-bbox="810 199 1513 277">Pneumonie als Nebenwirkung oder schwere Nebenwirkung</td> </tr> </table>	Endpunkte	Pneumonie als Nebenwirkung oder schwere Nebenwirkung								
Endpunkte	Pneumonie als Nebenwirkung oder schwere Nebenwirkung										
	<p>Ergebnisdarstellung (basierend auf 7 Studien mit N=7042 Patienten): Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den Interventionen hinsichtlich der Inzidenz von Pneumonien</p> <p>Hinweis: Zunehmendes Alter und abnehmende % des FEV1 waren nur zwei Variablen die signifikant mit einem Auftreten von Pneumonien assoziiert waren.</p>										
	<p>Anmerkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine der Studien war ausreichend gepowert um einen Unterschied hinsichtlich der Pneumonierate zu zeigen.</li> <li>• Vermehrte Häufigkeit an Therapieabbrüchen in der Kontrollgruppe im Vergleich zu der Gruppe mit inhalativen Budenosid.</li> </ul>										
<p>Puhan, 2009 [30]</p> <p>“Inhaled drugs to reduce exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a network meta-analysis”</p>	<p>Fragestellung:</p> <p>“Therefore, our aim was to assess the relative effectiveness of competing inhaled drug regimens for the prevention of exacerbations in patients with stable COPD in a pooled analysis of randomized comparisons. In addition, we assessed whether the effectiveness depend on the severity of COPD, treatment duration, or the definition of an exacerbation (event based or symptom based).”</p> <p>Methodik:</p> <table border="1" data-bbox="598 1294 1513 1688"> <tr> <td colspan="2" data-bbox="598 1294 1513 1391">Systematische Literaturrecherche nach anderen systematischen Reviews und RCTs. (Dauer ≥ 4 Wochen)</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="598 1391 1513 1429">Suchzeitraum bis 2007</td> </tr> <tr> <td data-bbox="598 1429 790 1576">Vergleich</td> <td data-bbox="790 1429 1513 1576">Inhalative Arzneimittel vs. Plazebo oder Kombinationstherapien (Untersuchte Wirkstoffe: Salmeterol, Fluticason, Tiotropium, Formoterol, Budenosid, Beclomethason)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="598 1576 790 1630">Population</td> <td data-bbox="790 1576 1513 1630">Patienten mit moderater oder schwerer COPD</td> </tr> <tr> <td data-bbox="598 1630 790 1688">Endpunkte</td> <td data-bbox="790 1630 1513 1688">Exazerbationen</td> </tr> </table> <p>Ergebnisdarstellung (35 Studien mit N=26.786 Patienten):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alle Behandlungsweisen zeigten eine statistisch signifikante Reduktion der Exazerbationen, wenn verglichen wird gegen Plazebo (Anticholinergika (OR): 0.71 (95% KI: 0.64-0.80) / ICS (OR): 0.78 (95% KI: 0.70-0.86).</li> <li>• Verglichen mit einer Monotherapie, zeigte sich, dass die kombinierte Behandlung einen additiven Effekt hat (Vergleich mit LABAs: 0.93; 95% KI 0.84 - 1.04 / Vergleich mit Anticholinergika: 1.02;</li> </ul>	Systematische Literaturrecherche nach anderen systematischen Reviews und RCTs. (Dauer ≥ 4 Wochen)		Suchzeitraum bis 2007		Vergleich	Inhalative Arzneimittel vs. Plazebo oder Kombinationstherapien (Untersuchte Wirkstoffe: Salmeterol, Fluticason, Tiotropium, Formoterol, Budenosid, Beclomethason)	Population	Patienten mit moderater oder schwerer COPD	Endpunkte	Exazerbationen
Systematische Literaturrecherche nach anderen systematischen Reviews und RCTs. (Dauer ≥ 4 Wochen)											
Suchzeitraum bis 2007											
Vergleich	Inhalative Arzneimittel vs. Plazebo oder Kombinationstherapien (Untersuchte Wirkstoffe: Salmeterol, Fluticason, Tiotropium, Formoterol, Budenosid, Beclomethason)										
Population	Patienten mit moderater oder schwerer COPD										
Endpunkte	Exazerbationen										

	<p>95% KI 0.90 - 1.16).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wenn FEV1 ≤ 40% (predicted) lag, zeigte sich eine statistisch signifikante Reduktion der Exazerbationen unter Anticholinergika, ICS und unter einer Kombinationstherapie, wenn verglichen wird mit LABAs alleine; nicht aber wenn der FEV1 &gt; 40% predicted lag.</li> </ul> <p>Anmerkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Endpunkt war nur auf Exazerbationen ausgerichtet, andere Endpunkte wie Lebensqualität und Mortalität wurden nicht untersucht.</li> <li>• Fehlen patientenindividueller Daten (FEV1).</li> </ul>										
<p>Yohannes, 2011 [47]          “Tiotropium for treatment of stable COPD: a meta-analysis of clinically relevant outcomes”</p>	<p>Fragestellung:          To systematically review recent evidence on the effectiveness of tiotropium versus placebo, ipratropium, and long-acting-β2-agonists on outcomes relevant to patients with stable COPD, including health-related quality of life, dyspnea, exacerbations and hospitalizations.</p> <p>Methodik:</p> <table border="1" data-bbox="600 987 1485 1294"> <tr> <td colspan="2">Systematische Literaturrecherche nach RCTs</td> </tr> <tr> <td>Suchzeitraum</td> <td>Bis jan. 2010</td> </tr> <tr> <td>Vergleich</td> <td>Tiotropium vs. Plazebo, Ipratropium, und LABAs</td> </tr> <tr> <td>Population</td> <td>COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)</td> </tr> <tr> <td>Endpunkte</td> <td>Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Dyspnoe, Exazerbationen und Krankenhauseinweisungen</td> </tr> </table> <p>Ergebnisdarstellung (basierend auf 16 RCTs mit N=16,301 Patienten):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tiotropium zeigte eine stat. signifikante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, wenn verglichen wird mit Plazebo (OR:1.61, 95% KI 1.38–1.88, P &lt; .001) und Ipratropium (OR: 2.03, 95% KI: 1.34–3.07, p= 0.001).</li> <li>• Tiotropium verbesserte stat. signifikant die Inzidenz von Dyspnoe wenn verglichen wird mit Plazebo (OR 1.96, 95% KI 1.58–2.44, p &lt; 0.001) und Ipratropium (OR: 2.10, 95% KI 1.28–3.44, p=0 .003).</li> <li>• Tiotropium reduzierte stat. signifikant das Risiko auf eine Exazerbation (OR: 0.83, 95% KI 0.72–0.94, p=0 .004) und damit assoziierten Krankenhauseinweisungen (OR 0.89; 95% KI 0.80–0.98, p=0 .02), jedoch nicht schwere unerwünschte Ereignisse (p=0 .19) wenn verglichen wird gegen Plazebo.</li> <li>• Vermehrtes Auftreten der Nebenwirkung „trockener Mund“ unter Tiotropium (7.4%) verglichen mit Ipratropium (3.9%), Salmeterol (1.6%) und Plazebo (2.0%).</li> </ul> <p>Anmerkungen:</p>	Systematische Literaturrecherche nach RCTs		Suchzeitraum	Bis jan. 2010	Vergleich	Tiotropium vs. Plazebo, Ipratropium, und LABAs	Population	COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)	Endpunkte	Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Dyspnoe, Exazerbationen und Krankenhauseinweisungen
Systematische Literaturrecherche nach RCTs											
Suchzeitraum	Bis jan. 2010										
Vergleich	Tiotropium vs. Plazebo, Ipratropium, und LABAs										
Population	COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)										
Endpunkte	Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Dyspnoe, Exazerbationen und Krankenhauseinweisungen										



	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Für den Vergleich von Tiotropium und Ipratropium oder LABA, waren oft nur ein oder zwei Studien vorhanden.</li> <li>• Problem der doppelten Berücksichtigung von Patienten von sich überschneidenden Publikationen.</li> </ul>										
<p>Sobieraj, 2008 [40]</p> <p>“Benefits and risks of adjunctive inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis”</p>	<p>Fragestellung:</p> <p>We conducted a meta-analysis to elucidate the benefits and risks associated with adjunctive ICS treatment in patients with severe or very severe COPD.</p> <p>Methodik:</p> <table border="1" data-bbox="601 669 1485 1039"> <tr> <td colspan="2">Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs</td> </tr> <tr> <td>Suchzeitraum</td> <td>Bis 2008</td> </tr> <tr> <td>Vergleich</td> <td>ICS + LABAs oder Tiotropium vs. LABA Monotherapie</td> </tr> <tr> <td>Population</td> <td>COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)</td> </tr> <tr> <td>Endpunkte</td> <td>Exazerbationen, Gesamtmortalität, Lebensqualität (SGRQ score), Pneumonie, orale Candidiasis, Studienabbrüche</td> </tr> </table> <p>Ergebnisdarstellung (basierend auf 9 Studien mit N= 7992 Patienten):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Exazerbationen (N= 7 Studien): Stat. signifikanter Vorteil unter der Therapie mit zusätzlicher ICS Gabe (0.82; 95% KI:0.72-0.92).</li> <li>• Gesamtmortalität (N= 8 Studien): Kein stat. signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.</li> <li>• Lebensqualität (basierend auf 6 Studien): Stat. signifikanter Vorteil unter der Therapie mit zusätzlicher ICS Gabe (1.98; 95% KI,-2.56;-1.40).</li> <li>• Pneumonie (N= 5 Studien): Stat. signifikant erhöhtes Risiko unter der Therapie mit zusätzlicher Gabe von ICS (RR, 1.68; 95% KI, 1.28-2.21).</li> <li>• Orale Candidiasis (N= 6 Studien): Stat. signifikant erhöhtes Risiko unter der Therapie mit zusätzlicher Gabe von ICS (RR, 2.93; 95% KI, 1.94-4.42).</li> <li>• Studienabbrüche (N= 8 Studien): Stat. signifikant weniger Studienabbrüche unter der Therapie mit zusätzlicher Gabe von ICS (RR, 0.83; 95% KI, 0.74-0.93).</li> </ul> <p>Anmerkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unterschiede zwischen den Studien u.a. hinsichtlich Schweregrad der COPD, Dauer der Studie, Definition von Exazerbationen können möglicherweise zu Heterogenität und folglich zu Verzerrungen geführt haben.</li> </ul>	Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs		Suchzeitraum	Bis 2008	Vergleich	ICS + LABAs oder Tiotropium vs. LABA Monotherapie	Population	COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)	Endpunkte	Exazerbationen, Gesamtmortalität, Lebensqualität (SGRQ score), Pneumonie, orale Candidiasis, Studienabbrüche
Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs											
Suchzeitraum	Bis 2008										
Vergleich	ICS + LABAs oder Tiotropium vs. LABA Monotherapie										
Population	COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)										
Endpunkte	Exazerbationen, Gesamtmortalität, Lebensqualität (SGRQ score), Pneumonie, orale Candidiasis, Studienabbrüche										



	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Primärer Endpunkte unterschiedlich in den Studien.</li> </ul>										
<p>Wang, 2011 [43]</p> <p>“Comparison of tiotropium plus formoterol to tiotropium alone in stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis”</p>	<p>Fragestellung:</p> <p>This meta-analysis was performed to evaluate the differences in efficacy and adverse events associated with combination therapy compared with tiotropium alone, in patients with stable COPD.</p> <p>Methodik:</p> <table border="1"> <tr> <td colspan="2">Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs.</td> </tr> <tr> <td>Suchzeitraum</td> <td>Bis Juli 2010</td> </tr> <tr> <td>Vergleich</td> <td>Tiotropium plus Formoterol oder Arformeterol vs. Tiotropium alleine</td> </tr> <tr> <td>Population</td> <td>COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)</td> </tr> <tr> <td>Endpunkte</td> <td>Lungenfunktion, Dyspnoe, Nebenwirkungen, COPD Exazerbationen</td> </tr> </table> <p>Ergebnisdarstellung (basierend auf 8 Studien mit N=1868 Patienten):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lungenfunktion: Stat. signifikante Verbesserung der durchschnittlichen Lungenfunktion (FEV1 und FVC) unter der Kombinationstherapie, wenn verglichen wird gegen Tiotropium alleine (FEV1: WMD: 105 mL; 95%KI: 69-142 / FVC: WMD: 135 mL; 95%KI: 96-174).</li> <li>• Dyspnoe: Stat. signifikanter Vorteil unter der Kombinationstherapie, wenn verglichen wird gegen Tiotropium alleine (WMD: 1.50; 95%KI: 1.01-1.00). Zusätzlich zeigten sich ähnliche Unterschiede zwischen beiden Gruppen zum Vorteil der Kombinationstherapie hinsichtlich einer klinisch relevanten Verbesserung (OR: 2.34; 95%KI: 1.58-3.46).</li> <li>• Nebenwirkungen und COPD Exazerbationen: Kein stat. signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.</li> </ul> <p>Anmerkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es wurden nur zwei relevante Studien in die Metaanalyse eingeschlossen.</li> <li>• Studiendesign und Arzneiregime der Kombinationstherapien waren unterschiedlich.</li> <li>• Daten zu geeigneten Endpunkten waren teilweise nur eingeschränkt vorhanden.</li> <li>• Studiendauer teilweise zu kurz um Exazerbationen adäquat evaluieren zu können.</li> </ul>	Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs.		Suchzeitraum	Bis Juli 2010	Vergleich	Tiotropium plus Formoterol oder Arformeterol vs. Tiotropium alleine	Population	COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)	Endpunkte	Lungenfunktion, Dyspnoe, Nebenwirkungen, COPD Exazerbationen
Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs.											
Suchzeitraum	Bis Juli 2010										
Vergleich	Tiotropium plus Formoterol oder Arformeterol vs. Tiotropium alleine										
Population	COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)										
Endpunkte	Lungenfunktion, Dyspnoe, Nebenwirkungen, COPD Exazerbationen										

<p>Loke, 2010 [25]</p> <p>“Risk of myocardial infarction and cardiovascular death associated with inhaled corticosteroids in COPD”</p>	<p>Fragestellung:</p> <p>Our primary objective was to systematically ascertain the risk of myocardial infarction (MI) or CV death associated with long-term use of ICS compared with control therapies in COPD. As a secondary objective, we aimed to ascertain the effects of ICS on overall mortality.</p> <p>Methodik:</p> <table border="1" data-bbox="600 504 1485 1055"> <tr> <td colspan="2">Systematische Literaturrecherche nach RCTs und kontrollierten Beobachtungsstudien.</td> </tr> <tr> <td>Suchzeitraum</td> <td>Bis Mai 2008</td> </tr> <tr> <td>Vergleich</td> <td>ICS vs. Plazebo oder ICS + LABA vs. LABA alleine</td> </tr> <tr> <td>Population</td> <td>COPD Patienten mit jeglichem Schweregrad wurden eingeschlossen</td> </tr> <tr> <td>Prim. Endpunkte</td> <td>Inzidenz tödlicher und nicht tödlicher Myokardinfarkte und kardiovaskulärer Todesfälle; Kombinationsendpunkt kardiovaskuläre Mortalität (tödliche Myokardinfarkte, tödliche Schlaganfälle, plötzlicher Tod, Herzstillstand, tödliche Herzrhythmusstörungen)</td> </tr> <tr> <td>Sek. Endpunkt</td> <td>Gesamtmortalität (da keine der RCTs Mortalität als primären Endpunkt untersucht haben).</td> </tr> </table> <p>Ergebnisdarstellung (basierend auf 23 RCTs):</p> <p>RCTs: Eine ICS Gabe war nicht mit einer stat. signifikanten Risikoreduktion von Myokardinfarkten, kardiovaskulärer Todesfälle oder Mortalität assoziiert.</p> <p>Kontrollierte Beobachtungsstudien: Eine ICS Gabe war mit einer stat. signifikanten Reduktion der kardiovaskulären Todesfälle (basierend auf 2 Studien: RR 0.79, 95% KI 0.72–0.86; p ,0.0001, I<sup>2</sup>= 44%) und Mortalität (basierend auf 11 Studien: RR 0.78, 95% KI:0.75–0.80; p=0.001, I<sup>2</sup>=33%) assoziiert.</p> <p>Anmerkungen:</p> <p>Bei den Beobachtungsstudien war die Studienanzahl beschränkt auf publizierte Studien, während bei den RCTs auch unpublizierte Daten zugezogen wurden.</p>	Systematische Literaturrecherche nach RCTs und kontrollierten Beobachtungsstudien.		Suchzeitraum	Bis Mai 2008	Vergleich	ICS vs. Plazebo oder ICS + LABA vs. LABA alleine	Population	COPD Patienten mit jeglichem Schweregrad wurden eingeschlossen	Prim. Endpunkte	Inzidenz tödlicher und nicht tödlicher Myokardinfarkte und kardiovaskulärer Todesfälle; Kombinationsendpunkt kardiovaskuläre Mortalität (tödliche Myokardinfarkte, tödliche Schlaganfälle, plötzlicher Tod, Herzstillstand, tödliche Herzrhythmusstörungen)	Sek. Endpunkt	Gesamtmortalität (da keine der RCTs Mortalität als primären Endpunkt untersucht haben).
Systematische Literaturrecherche nach RCTs und kontrollierten Beobachtungsstudien.													
Suchzeitraum	Bis Mai 2008												
Vergleich	ICS vs. Plazebo oder ICS + LABA vs. LABA alleine												
Population	COPD Patienten mit jeglichem Schweregrad wurden eingeschlossen												
Prim. Endpunkte	Inzidenz tödlicher und nicht tödlicher Myokardinfarkte und kardiovaskulärer Todesfälle; Kombinationsendpunkt kardiovaskuläre Mortalität (tödliche Myokardinfarkte, tödliche Schlaganfälle, plötzlicher Tod, Herzstillstand, tödliche Herzrhythmusstörungen)												
Sek. Endpunkt	Gesamtmortalität (da keine der RCTs Mortalität als primären Endpunkt untersucht haben).												
<p>Rodrigo, 2012 [35]</p> <p>“Comparison of Indacaterol with Tiotropium or twice-daily long-acting beta-agonists for stable COPD: A systemic review”</p>	<p>Fragestellung:</p> <p>The objective of this systematic review was to explore the efficacy and safety of inhaled indacaterol in comparison with tiotropium or TD-LABA in moderate-severe COPD.</p> <p>Methodik:</p> <table border="1" data-bbox="600 1899 1485 2040"> <tr> <td colspan="2">Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs.</td> </tr> <tr> <td>Suchzeitraum</td> <td>Bis Dez. 2011</td> </tr> </table>	Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs.		Suchzeitraum	Bis Dez. 2011								
Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs.													
Suchzeitraum	Bis Dez. 2011												

	<table border="1"> <tr> <td>Vergleich</td> <td>Indacaterol vs. Tiotropium oder LABA (2x täglich)</td> </tr> <tr> <td>Population</td> <td>Patienten mit moderater bis schwerer COPD</td> </tr> <tr> <td>Prim. Endpunkt</td> <td>FEV1</td> </tr> <tr> <td>Sek. Endpunkte</td> <td>Notwendigkeit einer Notfallmedikation, Dyspnoe (TDI Index), Gesundheitszustand (SGRQ), Exazerbationen, Nebenwirkungen (schwere), Studienabbrüche, Mortalität (jede Ursache), andere Vitalparameter</td> </tr> </table>	Vergleich	Indacaterol vs. Tiotropium oder LABA (2x täglich)	Population	Patienten mit moderater bis schwerer COPD	Prim. Endpunkt	FEV1	Sek. Endpunkte	Notwendigkeit einer Notfallmedikation, Dyspnoe (TDI Index), Gesundheitszustand (SGRQ), Exazerbationen, Nebenwirkungen (schwere), Studienabbrüche, Mortalität (jede Ursache), andere Vitalparameter
Vergleich	Indacaterol vs. Tiotropium oder LABA (2x täglich)								
Population	Patienten mit moderater bis schwerer COPD								
Prim. Endpunkt	FEV1								
Sek. Endpunkte	Notwendigkeit einer Notfallmedikation, Dyspnoe (TDI Index), Gesundheitszustand (SGRQ), Exazerbationen, Nebenwirkungen (schwere), Studienabbrüche, Mortalität (jede Ursache), andere Vitalparameter								
	<p>Ergebnisdarstellung (basierend auf 5 RCTs mit N=5920 Studienteilnehmern):</p> <p>Indacaterol vs. Tiotropium:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stat. signifikante und klinisch signifikante Reduktionen hinsichtlich der Notwendigkeit an Notfallmedikation (-0.57 puffs/days, p&lt;0.0001) und Dyspnoe (43% höhere Wahrscheinlichkeit den minimal klinisch relevanten Unterschied zu erreichen) unter Indacaterol, verglichen gegen Tiotropium.</li> <li>• Zusätzlich zeigte sich, dass der MCID hinsichtlich des Gesundheitszustandes eher unter einer Indacaterolgabe erreicht wurde, als mit Tiotropium (OR= 1.43; 95% KI:1.22, 1.68; p= 0.00001).</li> </ul> <p>Indacaterol vs. LABA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Lungenfunktion (FEV1), war am Ende der Behandlung stat. signifikant besser in der Indacaterolgruppe, wenn verglichen wird mit einer LABA Therapie (80 ml, p=0.00001).</li> <li>• Stat. signifikante Vorteile unter Indacaterol gegenüber LABAs hinsichtlich der Dyspnoe (61% höhere Wahrscheinlichkeit den minimal klinisch relevanten Unterschied zu erreichen; p = 0.008), und dem Gesundheitszustand (21% höhere Wahrscheinlichkeit den minimal klinisch relevanten Unterschied zu erreichen; p=0.04).</li> </ul> <p>Allgemein: Vergleichbares Sicherheitsprofil und Verträglichkeit zwischen den Interventionen.</p>								
	<p>Anmerkungen:</p> <p>Kleine Anzahl an Studien.</p>								
<p>Rodrigo, 2012 [36]</p> <p>“Comparison of three combined pharmacological approaches with tiotropium monotherapy in stable moderate to severe COPD: A systematic review”</p>	<p>Fragestellung:</p> <p>The objective of this systematic review is to assess the efficacy of these therapeutic combinations compared with tiotropium monotherapy in COPD patients.</p> <p>Methodik:</p> <table border="1"> <tr> <td colspan="2">Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs.</td> </tr> <tr> <td>Suchzeitraum</td> <td>Bis 2011</td> </tr> <tr> <td>Vergleich</td> <td>Tiotropium+LABA („Dualtherapie“) oder LABA+ICS („Kombinationstherapie“) oder Tiotropium+LABA+ICS („Dreifachkombinationsherapie“) vs. Tiotropium Mono-</td> </tr> </table>	Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs.		Suchzeitraum	Bis 2011	Vergleich	Tiotropium+LABA („Dualtherapie“) oder LABA+ICS („Kombinationstherapie“) oder Tiotropium+LABA+ICS („Dreifachkombinationsherapie“) vs. Tiotropium Mono-		
Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs.									
Suchzeitraum	Bis 2011								
Vergleich	Tiotropium+LABA („Dualtherapie“) oder LABA+ICS („Kombinationstherapie“) oder Tiotropium+LABA+ICS („Dreifachkombinationsherapie“) vs. Tiotropium Mono-								

	<table border="1"> <tr> <td></td> <td>therapie</td> </tr> <tr> <td>Population</td> <td>Patienten mit einer moderaten bis schweren COPD</td> </tr> <tr> <td>Prim. Endpunkte</td> <td>Lungenfunktion (FEV1), Notwendigkeit einer Notfallmedikation, Lebensqualität, Dyspnoe, COPD Exazerbationen</td> </tr> <tr> <td>Sek. Endpunkt</td> <td>Gesamtmortalität, Studienabbrüche, schwere Nebenwirkungen</td> </tr> </table>		therapie	Population	Patienten mit einer moderaten bis schweren COPD	Prim. Endpunkte	Lungenfunktion (FEV1), Notwendigkeit einer Notfallmedikation, Lebensqualität, Dyspnoe, COPD Exazerbationen	Sek. Endpunkt	Gesamtmortalität, Studienabbrüche, schwere Nebenwirkungen		
	therapie										
Population	Patienten mit einer moderaten bis schweren COPD										
Prim. Endpunkte	Lungenfunktion (FEV1), Notwendigkeit einer Notfallmedikation, Lebensqualität, Dyspnoe, COPD Exazerbationen										
Sek. Endpunkt	Gesamtmortalität, Studienabbrüche, schwere Nebenwirkungen										
	<p>Ergebnisdarstellung (basierend auf 20 Studien mit N=6803 Studienteilnehmern):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es zeigte sich ein stat. signifikanter Vorteil sowohl unter einer Dualtherapie als auch unter einer Kombinationstherapie, hinsichtlich der Lungenfunktion (FEV1) (Dualtherapie: p=0.0003 /Kombinationstherapie: p=0.01) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Dualtherapie: p=0.006 /Kombinationstherapie: p=0.0001), nicht aber hinsichtlich des Risiko an COPD Exazerbationen.</li> <li>• Stat. signifikante Vorteile hinsichtlich Dyspnoe zeigte sich unter einer Dualtherapie (Dualtherapie: p=0.0007).</li> <li>• Unter einer Kombinationstherapie wurde ein stat. signifikant erhöhtes Risiko an schweren Nebenwirkungen identifiziert (p=0.02).</li> <li>• Die Dreifachkombinationstherapie war einer Monotherapie stat. signifikant hinsichtlich der Lungenfunktion (p=0.0001) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (p=0.0005) überlegen.</li> <li>• Zusätzlich zeigte sich ein nicht stat. signifikanter Trend hinsichtlich einer Reduktion der COPD Exazerbationen.</li> </ul>										
	<p>Anmerkungen:</p> <p>Unterschiede zwischen den Studien in: Studiendauer, Stichprobenumfang, Endpunkte (primär/sekundär).</p>										
<p>CADTH, 2012 [4]</p> <p>“Tiotropium Compared with Ipratropium for Patients with Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Review of the Clinical Effectiveness” (Rapid Response Report)</p>	<p>Fragestellung:</p> <p>What is the clinical effectiveness of tiotropium compared with ipratropium for the treatment of patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease?</p> <p>Methodik:</p> <table border="1"> <tr> <td colspan="2">Systematische Literaturrecherche</td> </tr> <tr> <td>Suchzeitraum</td> <td>2009-2012, Update zu einem Report aus 2009</td> </tr> <tr> <td>Vergleich</td> <td>Tiotropiumbromid vs. Ipratropiumbromid</td> </tr> <tr> <td>Population</td> <td>Adults with moderate to severe COPD</td> </tr> <tr> <td>Endpunkte</td> <td>Clinical effectiveness: pulmonary function, chronic activity related dyspnea, health status</td> </tr> </table> <p>Ergebnisdarstellung (auf Basis eines HTA-Berichts und einem syst.</p>	Systematische Literaturrecherche		Suchzeitraum	2009-2012, Update zu einem Report aus 2009	Vergleich	Tiotropiumbromid vs. Ipratropiumbromid	Population	Adults with moderate to severe COPD	Endpunkte	Clinical effectiveness: pulmonary function, chronic activity related dyspnea, health status
Systematische Literaturrecherche											
Suchzeitraum	2009-2012, Update zu einem Report aus 2009										
Vergleich	Tiotropiumbromid vs. Ipratropiumbromid										
Population	Adults with moderate to severe COPD										
Endpunkte	Clinical effectiveness: pulmonary function, chronic activity related dyspnea, health status										

	<p>Review):</p> <p>Tiotropium appears to help improve objective lung function test measures, reduce the proportion of patients with <math>\geq 1</math> exacerbation, and improve COPD-related symptoms. There were conflicting results between the two included reports regarding a reduction in frequency of exacerbations. The use of tiotropium did not demonstrate a survival benefit.</p>										
<p>Jiang, 2013 [18]</p> <p>„Safety and Efficacy of 12-Week or Longer Indacaterol Treatment in Moderate-to-Severe COPD Patients: A Systematic Review“</p>	<p>Fragestellung:</p> <p>This is a meta-analysis of the safety and efficacy of indacaterol in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with treatment duration of C12 weeks.</p> <p>Methodik:</p> <table border="1" data-bbox="600 757 1485 1066"> <tr> <td colspan="2">Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs.</td> </tr> <tr> <td>Suchzeitraum</td> <td>Bis Sept. 2012</td> </tr> <tr> <td>Vergleich</td> <td>Indacaterol vs. Placebo or andere Bronchodilatoren</td> </tr> <tr> <td>Population</td> <td>Patienten mit COPD</td> </tr> <tr> <td>Studiendauer</td> <td><math>\geq 12</math> Wochen</td> </tr> </table> <p>Ergebnisdarstellung: (5 Studien, N= 5,952):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bronchodilator Effect (Post-Dose Trough FEV1) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ The indacaterol-treated group had a trough FEV1 improvement of 171.5 ml compared with the placebo group (95 % CI, 145.16, 197.84).</li> <li>○ Using trough FEV1s as a measure of therapeutic effect, indacaterol was superior to the other b2-agonists, tiotropium, and placebo at weeks 12, 26, and 52.</li> </ul> </li> <li>• Breathlessness <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Overall, in terms of improvement of breathlessness, indacaterol showed no statistical difference to once per day tiotropium and was superior to twice-daily salmeterol and formoterol, and placebo.</li> </ul> </li> <li>• As-needed use of salbutamol <ul style="list-style-type: none"> <li>○ In reducing the as-needed use of salbutamol, indacaterol were superior to placebo, tiotropium, and formoterol, but not salmeterol (5, 95 % confidence interval (CI), -2.15, 12.15).</li> </ul> </li> <li>• Health status (SGRQ) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Neither of the two doses of indacaterol (300 and 600 lg) was statistically superior to formoterol at 12 or 52 weeks; in all cases, the 95 % CI included 0. In subgroup 2, both doses of indacaterol (150 and 300 lg) were statistically superior to open-label tiotropi-</li> </ul> </li> </ul>	Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs.		Suchzeitraum	Bis Sept. 2012	Vergleich	Indacaterol vs. Placebo or andere Bronchodilatoren	Population	Patienten mit COPD	Studiendauer	$\geq 12$ Wochen
Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs.											
Suchzeitraum	Bis Sept. 2012										
Vergleich	Indacaterol vs. Placebo or andere Bronchodilatoren										
Population	Patienten mit COPD										
Studiendauer	$\geq 12$ Wochen										

	<p>um at 26 weeks; the CIs did not include 0.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Indacaterol improved St George’s Respiratory Questionnaire scores more than placebo and open-label tiotropium, but not formoterol.</li> <li>• Safety <ul style="list-style-type: none"> <li>○ The total and serious adverse events and adverse events leading to discontinuation were comparable with open-label tiotropium and the b2-agonists.</li> </ul> </li> </ul>												
<p>Oba, 2013 [28]</p> <p>“Efficacy and safety of roflumilast in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis”</p>	<p>Fragestellung: The purpose of this study was to systematically review the clinical effectiveness and safety of roflumilast.</p> <hr/> <p>Methodik:</p> <table border="1" data-bbox="603 819 1485 1184"> <tr> <td colspan="2" data-bbox="603 819 1485 907">Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="603 907 810 963">Suchzeitraum</td> <td data-bbox="810 907 1485 963">Bis März 2012</td> </tr> <tr> <td data-bbox="603 963 810 1019">Vergleich</td> <td data-bbox="810 963 1485 1019">Roflumilast vs placebo</td> </tr> <tr> <td data-bbox="603 1019 810 1075">Population</td> <td data-bbox="810 1019 1485 1075">Patienten mit COPD</td> </tr> <tr> <td data-bbox="603 1075 810 1131">Endpunkte</td> <td data-bbox="810 1075 1485 1131">FEV1, Exacerbation, Lebensqualität, Mortalität</td> </tr> <tr> <td data-bbox="603 1131 810 1184">Studiendauer</td> <td data-bbox="810 1131 1485 1184">≥ 12 Wochen</td> </tr> </table> <p>Ergebnisdarstellung (8 Studien, N= 8698 Patienten):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Roflumilast significantly reduced moderate to severe exacerbations (RR 0.85; 95% CI 0.80–0.91) compared with placebo, but not severe exacerbations (RR 0.83; 95% CI 0.68–1.01) or mortality (RR 0.90; 95% CI 0.63–1.28).</li> <li>• Roflumilast significantly improved lung function relative to placebo, but not quality of life measures.</li> <li>• AEs (RR 1.11; 95% CI 1.03–1.19) and discontinuations of treatment due to AEs (RR 1.63; 95% CI 1.45–1.84) were significantly more frequent with roflumilast than placebo.</li> <li>• In the chronic obstructive pulmonary disease (COPD) Safety Pool (12,054 patients), the overall incidence of serious AEs did not differ between groups. However, atrial fibrillation (0.4% versus 0.2%; p = 0.02) and suicidality (0.08% versus 0%) were more frequent with roflumilast than placebo.</li> </ul>	Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs.		Suchzeitraum	Bis März 2012	Vergleich	Roflumilast vs placebo	Population	Patienten mit COPD	Endpunkte	FEV1, Exacerbation, Lebensqualität, Mortalität	Studiendauer	≥ 12 Wochen
Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs.													
Suchzeitraum	Bis März 2012												
Vergleich	Roflumilast vs placebo												
Population	Patienten mit COPD												
Endpunkte	FEV1, Exacerbation, Lebensqualität, Mortalität												
Studiendauer	≥ 12 Wochen												

\* Teilweise keine Ausarbeitung im Detail, da die Ergebnisse mit denen in den Cochrane Reviews (vorausgesetzt: selbe Vergleiche) in ihrer Aussage (Effektrichtung) meist übereinstimmen.

## Leitlinien

<b>Leitlinien</b>		
<p>(Aktualisiert)                  Bundesärztekammer (BÄK),                  Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV),                  Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), 2013 [3]</p> <p>Nationale VersorgungsLeitlinie COPD – Langfassung,                  (Version 11. 2006, zuletzt geändert: Februar 2013)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eine ausführliche Darstellung zur Methodik der Evidenzdarlegung findet sich im Leitlinien-Report auf der Internetseite der NVL COPD unter der Rubrik „Methodik“.</li> <li>• Letztes Update von Feb. 2013.</li> <li>• Diese Leitlinie ist bis zur nächsten Überarbeitung bzw. spätestens bis 07. Dezember 2014 gültig.</li> </ul>	
Level of Evidenz		
Evidenzkategorie n. GOLD	Quellen der Evidenz	Definition
A	Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit umfangreichem Datenmaterial	Die Evidenz entstammt Endpunkten aus gut angelegten RCTs, die übereinstimmende Ergebnisse liefern bezüglich der Bevölkerungsgruppe, auf die sich die Empfehlung bezieht. Kategorie A bedarf einer erheblichen Anzahl von Studien mit einem erheblichen Umfang von Studienteilnehmern.
B	Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit eingeschränktem Datenmaterial	Die Evidenz entstammt Endpunkten aus Interventionsstudien, die nur eine begrenzte Anzahl von Studienteilnehmern umfassen, Posthoc- oder Subgruppen-Analysen von RCTs, oder Meta-Analysen von RCTs. Im allgemeinen gilt Kategorie B, wenn wenige RCTs vorhanden sind, diese einen geringen Stichprobenumfang haben, aus Bevölkerungsgruppen stammen, die sich von der Zielgruppe der Empfehlungen unterscheiden, oder wenn die Ergebnisse in gewisser Weise inkonsistent sind.
C	Nichtrandomisierte Studien, Beobachtungsstudien	Die Evidenz entstammt Endpunkten aus unkontrollierten oder nichtrandomisierten Studien oder aus Beobachtungsstudien.
D	Expertenmeinung	Diese Kategorie wird nur verwendet, wenn eine Empfehlungsvergabe wertvoll erscheint, aber die verfügbare

		Literatur keine höhere Gruppierung zulässt. Der Gruppenkonsens gründet sich auf klinische Erfahrung oder Wissen, das nicht den weiter oben aufgeführten Kriterien entspricht.
Empfehlungsgrade		
A	↑↑	Starke Empfehlung
B	↑	Empfehlung
C	↔	Empfehlung offen
Schweregrad Einteilung der stabilen COPD (Nach GOLD)		
0 (Risikogruppe)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• normale Spirometrie;</li> <li>• chronische Symptome (Husten, Auswurf).</li> </ul>	
I (leichtgradig)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FEV1 ≥ 80 % Soll;</li> <li>• FEV1/VK &lt; 70 %;</li> <li>• mit oder ohne chronische Symptome (Husten, Auswurf, Dyspnoe – evtl. bei starker körperlicher Belastung).</li> </ul>	
II (mittelgradig)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 50 % ≤ FEV1 &lt; 80 % Soll;</li> <li>• FEV1/VK &lt; 70 %;</li> <li>• mit oder ohne chronische Symptome (Husten, Auswurf, Dyspnoe).</li> </ul>	
III (schwer)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 30 % ≤ FEV1 &lt; 50 % Soll;</li> <li>• FEV1/VK &lt; 70 %;</li> <li>• mit oder ohne chronische Symptome (Husten, Auswurf, Dyspnoe).</li> </ul>	



IV (sehr schwer)

- FEV1 < 30 % Soll oder FEV1 < 50 % Soll mit chronischer respiratorischer Insuffizienz;
- FEV1/VK < 70 %.

### Medikamentöse Therapie

#### Bronchodilatoren

- Bei Bedarf werden inhalative raschwirksame Bronchodilatoren wie folgt empfohlen: Inhalative raschwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Fenoterol, Salbutamol, Terbutalin) oder Anticholinergika (Ipratropium). ↑↑
- Für die Dauertherapie ab Stufe II werden langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol, Salmeterol) und/oder Tiotropium empfohlen. ↑↑
- Die Kombination aus langwirksamem Beta-2-Sympathomimetikum und raschwirksamem Beta-2-Sympathomimetikum hat gegenüber Einzelsubstanzen einen additiven bronchodilatatorischen Effekt. ↑↑
- Für Theophyllin sind ebenfalls bronchodilatatorische Effekte nachgewiesen worden. Die Gabe von Theophyllin soll wegen der geringeren Effizienz, zahlreicher Interaktionen und der relativ geringen therapeutischen Breite erst nach Einsatz von Anticholinergika und Beta-2-Sympathomimetika erfolgen. ↑↑

#### 2.) Kortikosteroide

- Inhalative Corticosteroide (ICS) sollten bei Patienten verordnet werden, deren FEV1 < 50 % Soll beträgt und die mehr als zwei Exazerbationen pro Jahr haben, welche Antibiotika- und/oder orale Corticosteroid-Therapie erfordern. ↑
- Die Indikationsstellung sollte im Verlauf regelmäßig überprüft werden. ↑
- Behandlungsziele sind eine Verringerung der Exazerbationsrate und eine Verlangsamung der Verschlechterung des Gesundheitszustandes, die sich nicht unbedingt in den Lungenfunktionsdaten abbildet. ↑
- Eine Langzeit-Therapie mit oralen Kortikosteroiden wird nicht empfohlen. ↑↑

#### 3.) Mukopharmaka

Der Einsatz von N-Acetylcystein, Ambroxol und Myrtol zur Sekretelimination wird nicht allgemein empfohlen. ↑

#### 4.) Antitussiva

Bei produktivem Husten ist die Einnahme von Antitussiva nicht indiziert; bei nicht-produktivem nächtlichem Husten kann der Einsatz von Antitussiva zeitlich befristet indiziert sein. ↑

Therapie der stabilen COPD – Stufenplan	
Stufe IV: FEV1 < 30 % Soll oder respiratorische Insuffizienz	
Risikofaktoren vermeiden*, Schutzimpfungen**, rehabilitative Maßnahmen****	Raschwirksame inhalative Bronchodilatoren*** bei Bedarf;  ein oder mehrere langwirksame inhalative Bronchodilatoren*** als Dauertherapie (einzeln oder in Kombination);  ICS (bei wiederholten Exazerbationen, Therapieeffekt vorausgesetzt);  ergänzende Maßnahmen (Langzeit-Sauerstoff-Therapie, chirurgische Therapie) /  erwagen.
Stufe III: 30 % ≤ FEV1 < 50% Soll	
Risikofaktoren vermeiden*, Schutzimpfungen**, rehabilitative Maßnahmen***	Raschwirksame inhalative Bronchodilatoren*** bei Bedarf;  ein oder mehrere langwirksame inhalative Bronchodilatoren*** als Dauertherapie (einzeln oder in Kombination);  ICS (bei wiederholten Exazerbationen, Therapieeffekt vorausgesetzt).
Stufe II: < 50 % ≤ FEV1 < 80% Soll	
Risikofaktoren vermeiden*, Schutzimpfungen**, rehabilitative Maßnahmen****	Raschwirksame inhalative Bronchodilatoren*** bei Bedarf;  ein oder mehrere langwirksame inhalative Bronchodilatoren*** als Dauertherapie (einzeln oder in Kombination).
Stufe I: FEV1 ≥ 80% Soll; FEV 1/VK < 70 %	
Risikofaktoren vermeiden*, Schutzimpfungen**	Raschwirksame inhalative Bronchodilatoren* bei Bedarf.
<p><i>*Vermeidung inhalativer Schadstoffexposition (insbesondere Tabakrauch).</i></p> <p><i>** Impfungen gegen Influenza und Pneumokokken</i></p> <p><i>*** Beta-2-Sympathomimetika und/oder Anticholinergika; Medikament der dritten Wahl ist Theophyllin</i></p> <p><i>**** Ambulante oder stationäre Rehabilitation und/oder nichtmedikamentöse Maßnahmen wie körperliches Training, Atemphysiotherapie und Patientenschulung.</i></p>	
National Institute for Health and Clinical	Systematische Literaturrecherche; Suchzeitraum bis Aug. 2009 (Update zu der Version aus 2004)

<p>Excellence (NICE), 2010 [27]</p>	<p>Level of Evidence nach der GRADE Systematik.</p>
<p>National Clinical Guideline Centre for Acute and Chronic Conditions</p> <p>Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care</p>	<p>Recommendations</p> <p><u>Inhaled therapy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Short-acting bronchodilators, as necessary, should be the initial empirical treatment for the relief of breathlessness and exercise limitation (GRADE B).</li> <li>• Oral corticosteroid reversibility tests do not predict response to inhaled corticosteroid therapy and should not be used to identify which patients should be prescribed inhaled corticosteroids (GRADE A).</li> <li>• Be aware of the potential risk of developing side effects (including non-fatal pneumonia) in people with COPD treated with inhaled corticosteroids and be prepared to discuss with patients (GRADE A).</li> <li>• Offer once-daily long-acting muscarinic antagonist (LAMA) in preference to four-times-daily short-acting muscarinic antagonist (SAMA) to people with stable COPD who remain breathless or have exacerbations despite using short-acting bronchodilators as required, and in whom a decision has been made to commence regular maintenance bronchodilator therapy with a muscarinic antagonist.</li> <li>• In people with stable COPD who remain breathless or have exacerbations despite using short-acting bronchodilators as required, offer the following as maintenance therapy: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ if FEV1 <math>\geq</math> 50% predicted: either long-acting beta2 agonist (LABA) or LAMA</li> <li>○ if FEV1 &lt; 50% predicted: either LABA with an inhaled corticosteroid (ICS) in a combination inhaler, or LAMA.</li> </ul> </li> <li>• In people with stable COPD and an FEV1 <math>\geq</math> 50% who remain breathless or have exacerbations despite maintenance therapy with a LABA: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ consider LABA+ICS in a combination inhaler.</li> <li>○ consider LAMA in addition to LABA where ICS is declined or not tolerated.</li> </ul> </li> <li>• Offer LAMA in addition to LABA+ICS to people with COPD who remain breathless or have exacerbations despite taking LABA+ICS, irrespective of their FEV1.</li> <li>• Consider LABA+ICS in a combination inhaler in addition to LAMA for people with stable COPD who remain breathless or have exacerbations despite maintenance therapy with LAMA irrespective of their FEV1.</li> </ul> <p><u>Oral Therapy:</u></p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oral corticosteroids: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Maintenance use of oral corticosteroid therapy in COPD is not normally recommended. Some patients with advanced COPD may require maintenance oral corticosteroids when these cannot be withdrawn following an exacerbation. In these cases, the dose of oral corticosteroids should be kept as low as possible (GRADE D).</li> <li>○ Patients treated with long-term oral corticosteroid therapy should be monitored for the development of osteoporosis and given appropriate prophylaxis. Patients over the age of 65 should be started on prophylactic treatment, without monitoring (GRADE D).</li> </ul> </li> <li>• Oral theophylline: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Theophylline should only be used after a trial of short-acting bronchodilators and long-acting bronchodilators, or in patients who are unable to use inhaled therapy, as there is a need to monitor plasma levels and interactions (GRADE D)</li> </ul> </li> <li>• Oral mucolytics: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Mucolytic drug therapy should be considered in patients with a chronic cough productive of sputum (GRADE B).</li> <li>○ Mucolytic therapy should be continued if there is symptomatic improvement (for example, reduction in frequency of cough and sputum production) (GRADE D).</li> <li>○ Do not routinely use mucolytic drugs to prevent exacerbations in people with stable COPD.</li> </ul> </li> <li>• Oral anti-oxidant therapy: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Treatment with alpha-tocopherol and beta-carotene supplements, alone or in combination, is not recommended (GRADE A).</li> </ul> </li> <li>• Anti-tussive therapy: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Anti-tussive therapy should not be used in the management of stable COPD (GRADE D).</li> </ul> </li> <li>• Combined oral and inhaled therapy: <p>If patients remain symptomatic on monotherapy, their treatment should be intensified by combining therapies from different drug classes. Effective combinations include: beta2 agonist and theophylline; anticholinergic and theophylline (GRADE A)</p> </li> </ul>
Institute for clinical	Systematische Literaturrecherche (bis 2010)

<p>systems improvement (ICSI), 2011 [17]</p> <p>“Diagnosis and Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)”</p>	<p>Weitere Informationen zu dem methodischen Vorgehen finden sich auf den Internetseiten der ICSI.</p> <p>Pharmacologic Management:</p> <table border="1" data-bbox="630 347 1500 1164"> <thead> <tr> <th data-bbox="630 347 774 436">COPD Severity</th> <th data-bbox="782 347 925 436">FEV1% Predicted</th> <th data-bbox="933 347 1037 436">FEV1/FVC</th> <th data-bbox="1045 347 1500 436">Therapy</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="630 436 774 526">Mild</td> <td data-bbox="782 436 925 526">≥ 80%</td> <td data-bbox="933 436 1037 526">&lt; 0.7</td> <td data-bbox="1045 436 1500 526">Short-acting bronchodilators as needed</td> </tr> <tr> <td data-bbox="630 526 774 750">Moderate</td> <td data-bbox="782 526 925 750">50-79%</td> <td data-bbox="933 526 1037 750">&lt; 0.7</td> <td data-bbox="1045 526 1500 750">Daily long-acting bronchodilators (single or combination of beta-agonists and anticholinergics). Inhaled corticosteroids are indicated if hospitalized for frequent COPD exacerbations.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="630 750 774 996">Severe</td> <td data-bbox="782 750 925 996">30-49%</td> <td data-bbox="933 750 1037 996">&lt; 0.7</td> <td data-bbox="1045 750 1500 996">Daily long-acting bronchodilators as above plus inhaled corticosteroids to reduce exacerbations. Oral steroid bursts for exacerbations. Inhaled corticosteroids are indicated if hospitalized frequent exacerbations.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="630 996 774 1164">Very severe</td> <td data-bbox="782 996 925 1164">&lt;30% or &lt;50% plus chronic respiratory failure</td> <td data-bbox="933 996 1037 1164">&lt; 0.7</td> <td data-bbox="1045 996 1500 1164">Combination therapy as above. Oral steroids as needed Oxygen supplementation.</td> </tr> </tbody> </table>	COPD Severity	FEV1% Predicted	FEV1/FVC	Therapy	Mild	≥ 80%	< 0.7	Short-acting bronchodilators as needed	Moderate	50-79%	< 0.7	Daily long-acting bronchodilators (single or combination of beta-agonists and anticholinergics). Inhaled corticosteroids are indicated if hospitalized for frequent COPD exacerbations.	Severe	30-49%	< 0.7	Daily long-acting bronchodilators as above plus inhaled corticosteroids to reduce exacerbations. Oral steroid bursts for exacerbations. Inhaled corticosteroids are indicated if hospitalized frequent exacerbations.	Very severe	<30% or <50% plus chronic respiratory failure	< 0.7	Combination therapy as above. Oral steroids as needed Oxygen supplementation.
COPD Severity	FEV1% Predicted	FEV1/FVC	Therapy																		
Mild	≥ 80%	< 0.7	Short-acting bronchodilators as needed																		
Moderate	50-79%	< 0.7	Daily long-acting bronchodilators (single or combination of beta-agonists and anticholinergics). Inhaled corticosteroids are indicated if hospitalized for frequent COPD exacerbations.																		
Severe	30-49%	< 0.7	Daily long-acting bronchodilators as above plus inhaled corticosteroids to reduce exacerbations. Oral steroid bursts for exacerbations. Inhaled corticosteroids are indicated if hospitalized frequent exacerbations.																		
Very severe	<30% or <50% plus chronic respiratory failure	< 0.7	Combination therapy as above. Oral steroids as needed Oxygen supplementation.																		
<p>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), 2013 [12]</p> <p>“Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (revised Feb. 2013)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Systematische Literaturrecherche (Suchzeitraum bis Dez. 2012, Update zu älteren Version); im Anschluss ein Konsensus-Findungs-Prozess der beteiligten Mitglieder der Initiative</li> <li>• Weitere umfangreiche Information/Unterlagen finden sich auf der Webseite von GOLD.</li> <li>• Level of Evidence (A-D)</li> </ul> <p>Management of COPD – Pharmacological Options:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beta2-agonists <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Regular and as needed use of short-acting beta-agonists improve FEV1 and symptoms (Evidence B). Formoterol and salmeterol significantly improve FEV1 and lung volumes, dyspnea, health-related quality of life and exacerbation rate (Evidence A), but have no effect on mortality and rate of decline of lung function. Salmeterol reduces the rate of hospitalization (Evidence B).</li> <li>○ The bronchodilator effect is significantly greater than that of formoterol and salmeterol, and similar to tiotropium (Evidence A). Indacaterol has significant effects on breathlessness, health status and exacerbation rate (Evidence B).</li> </ul> </li> </ul>																				

- Anticholinergics
  - Tiotropium reduces exacerbations and related hospitalizations, improves symptoms and health status (Evidence A), and improves the effectiveness of pulmonary rehabilitation (Evidence B).
- Methylxanthines
  - Theophylline is less effective and less well tolerated than inhaled long-acting bronchodilators and is not recommended if those drugs are available and affordable. However, there is evidence for a modest bronchodilator effect compared with placebo in stable COPD (Evidence A).
- Combination Bronchodilator Therapy
  - Short-term combination therapy using formoterol and tiotropium has been shown to have a bigger impact on FEV1 than the single components (Evidence B). Combinations of short-acting beta2-agonists and anticholinergics are also superior compared to either medication alone in improving FEV1 and symptoms (Evidence B).
- Inhaled Corticosteroids
  - Regular treatment with inhaled corticosteroids improves symptoms, lung function, and quality of life, and reduces the frequency of exacerbations in COPD patients with an FEV1 < 60% predicted (Evidence A). Withdrawal from treatment with inhaled corticosteroids may lead to exacerbations in some patients. Regular treatment with inhaled corticosteroids does not modify the long-term decline of FEV1 nor mortality in patients with COPD (Evidence A).
- Combination Inhaled Corticosteroid/Bronchodilator Therapy.
  - An inhaled corticosteroid combined with a long-acting beta2-agonist is more effective than the individual components in improving lung function and health status and reducing exacerbations in patients with moderate (Evidence B) to very severe COPD (Evidence A).
  - Combination therapy is associated with an increased risk of pneumonia, but no other significant side effect (Evidence A).
- Phosphodiesterase-4 Inhibitors
  - Roflumilast reduces moderate and severe exacerbations treated with corticosteroids by 15-20% in patients with chronic bronchitis, severe to very severe COPD, and a history of exacerbations (Evidence A). The effects on lung function are also seen when roflumilast is added to long-acting bronchodilators (Evidence A).

#### TREATMENT OF STABLE COPD

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bronchodilators – Recommendations <ul style="list-style-type: none"> <li>○ For both beta2-agonists and anticholinergics, long-acting formulations are preferred over short-acting formulations (Evidence A).</li> <li>○ The combined use of short- or long-acting beta-2-agonists and anticholinergics may be considered if symptoms are not improved with single agents (Evidence B).</li> <li>○ Based on efficacy and side effects inhaled bronchodilators are preferred over oral bronchodilators (Evidence A).</li> <li>○ Based on evidence of relatively low efficacy and more side effects, treatment with theophylline is not recommended unless other long-term treatment bronchodilators are unavailable or unaffordable (Evidence B).</li> </ul> </li> <li>• Corticosteroids and Phosphodiesterase-4 Inhibitors – Recommendations <ul style="list-style-type: none"> <li>○ There is no evidence to recommend a short-term therapeutic trial with oral corticosteroids in patients with COPD to identify those who will respond to inhaled corticosteroids or other medications.</li> <li>○ Long-term treatment with inhaled corticosteroids is recommended for patients with severe and very severe COPD and frequent exacerbations that are not adequately controlled by long-acting bronchodilators (Evidence A).</li> <li>○ Long-term monotherapy with oral corticosteroids is not recommended in COPD (Evidence A).</li> <li>○ Long-term monotherapy with inhaled corticosteroids is not recommended in COPD because it is less effective than the combination of inhaled corticosteroids with longacting beta2-agonists (Evidence A).</li> <li>○ Long-term treatment containing inhaled corticosteroids should not be prescribed outside their indications, due to the risk of pneumonia and the possibility of an increased risk of fractures following long-term exposure.</li> <li>○ The phosphodiesterase-4 inhibitor, roflumilast, may also be used to reduce exacerbations for patients with chronic bronchitis, severe and very severe COPD, and frequent exacerbations that are not adequately controlled by longacting bronchodilators (Evidence B).</li> </ul> </li> </ul> <table border="1" data-bbox="628 1832 1500 2069"> <tr> <td data-bbox="628 1832 778 2069"><i>Group A</i></td> <td data-bbox="778 1832 1500 2069">Patients have few symptoms and a low risk of exacerbations. Specific evidence for the effectiveness of pharmacologic treatments is not available for patients with FEV1 &gt; 80% predicted (GOLD 1). However, for all Group A patients a short-acting bronchodilator is recommended as first choice based on its effect on lung function and breathlessness. An alternative choice is a combination of short-acting</td> </tr> </table>	<i>Group A</i>	Patients have few symptoms and a low risk of exacerbations. Specific evidence for the effectiveness of pharmacologic treatments is not available for patients with FEV1 > 80% predicted (GOLD 1). However, for all Group A patients a short-acting bronchodilator is recommended as first choice based on its effect on lung function and breathlessness. An alternative choice is a combination of short-acting
<i>Group A</i>	Patients have few symptoms and a low risk of exacerbations. Specific evidence for the effectiveness of pharmacologic treatments is not available for patients with FEV1 > 80% predicted (GOLD 1). However, for all Group A patients a short-acting bronchodilator is recommended as first choice based on its effect on lung function and breathlessness. An alternative choice is a combination of short-acting		



	<p>bronchodilators or the introduction of a longacting bronchodilator. The evidence for this step-up is weak; few studies of the combination exist and most trials of therapy with long-acting bronchodilators have been performed in patients with more severe airflow limitation.</p>
<i>Group B</i>	<p><i>Patients</i> have more significant symptoms but still a low risk of exacerbations. Long-acting bronchodilators are superior to short-acting bronchodilators (taken as needed, or pm) and are therefore recommended. There is no evidence to recommend one class of long-acting Bronchodilators over another for initial treatment. In the individual patient, the choice should depend on the patient's perception of symptom relief. For patients with severe breathlessness, the alternative choice is a combination of long-acting bronchodilators. Only short-term studies of this treatment option have been reported and patients on a combination of long-acting bronchodilators should be carefully followed and their treatment effect evaluated. Other possible treatments include short-acting bronchodilators and theophylline, the latter of which can be used if inhaled bronchodilators are unavailable or unaffordable.</p>
<i>Group C</i>	<p><i>Patients</i> have few symptoms but a high risk of exacerbations. As first choice a fixed combination of inhaled corticosteroid/long-acting beta2-agonist or a longacting anticholinergic is recommended.</p> <p>Unfortunately, there is only one study directly comparing these treatments, which makes differentiation difficult.</p> <p>As an alternative choice a combination of two long-acting bronchodilators or the combination of inhaled corticosteroid/ long-acting anticholinergic can be used. Both long-acting anticholinergic and long-acting beta2-agonist reduce the risk of exacerbations, and although good long-term studies are lacking, this principle of combination treatment seems sound (although in many countries expensive).</p> <p>The recommendation for a combination of inhaled corticosteroid/long-acting anticholinergic is not evidencebased, but this lack of evidence seems to be the result of lack of interest from the pharmaceutical industry rather than doubts about the rationale. A phosphodiesterase-4 inhibitor used in combination with at least one long-acting bronchodilator could be considered if the patient has chronic bronchitis. Other possible treatments include shortacting bronchodilators and theophylline if long-acting inhaled bronchodilators are unavailable or unaffordable.</p>
<i>Group D</i>	<p><i>Patients</i> have many symptoms and a high risk of exacerbations. The first choice of therapy is inhaled Corticosteroid, long-acting beta2-agonist or long-acting anticholinergic, with some evidence for triple therapy. (Evidence B) As an alternative choice a combination of all three classes of drugs (inhaled corticosteroid/ long-acting beta2-agonist/long-acting anticholinergic) is recommended, although there are conflicting findings concerning this treatment; support for it mainly comes from short-term studies. It is also possible to add a phosphodiesterase-4 inhibitor to the treatment chosen as first choice, provided the patient has chronic bronchitis.</p>



A phosphodiesterase-4 inhibitor is effective when added to a long-acting bronchodilator, whereas evidence of its benefit when added to inhaled corticosteroid comes from less valid secondary analyses. Other possible treatments include short-acting bronchodilators, and theophylline or carbocysteine can be used if long-acting inhaled bronchodilators are unavailable or unaffordable.


Initial Pharmacologic Management of COPD\*

Patient Group	Recommended First Choice	Alternative Choice	Other Possible Treatments**
A	SAMA or SABA	LAMA or LABA or SABA + SAMA	Theophylline
B	LAMA or LABA	LAMA and LABA	SABA and/or SAMA  Theophylline
C	ICS + LABA or LAMA	LAMA and LABA or LAMA and Phospho-diesterase-4 Inhibitor or LABA and Phospho-diesterase-4 Inhibitor	SABA and/or SAMA  Theophylline
D	ICS + LABA and/or LAMA	ICS + LABA and LAMA or ICS + LABA and Phospho-diesterase-4 Inhibitor or LAMA and LABA or LAMA and Phospho-diesterase-4 Inhibitor	Carbocysteine  SABA and/or SAMA  Theophylline

\* Medications in each box are mentioned in alphabetical order, and therefore not necessarily in order of preference

\*\* Medications in this column can be used alone or in combination with other options in the Recommended first Choice and Alternative Choice columns.

<p>Qaseem, 2011 [31]</p> <p>“Diagnosis and Management of Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Clinical Practice Guideline Update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society”</p>	<p>Systematische Literaturrecherche (Suchzeitraum 2007-2009 als Update zu der Leitlinie aus 2007)</p> <p>This guideline is an official statement of the American College of Physicians (ACP), American College of Chest Physicians (ACCP), American Thoracic Society (ATS), and European Respiratory Society (ERS).</p> <table border="1" data-bbox="630 481 1476 974"> <tr> <td colspan="3">The ACP' Guideline Grading System (Adopted from the classification developed by GRADE)</td> </tr> <tr> <td>Quality of Evidence</td> <td colspan="2">Strength of Recommendation</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Benefits Clearly outweigh Risks and Burden or Risk Benefits</td> <td>Benefits Finely Balanced With Risks and Burden</td> </tr> <tr> <td>High</td> <td rowspan="3">strong</td> <td rowspan="3">weak</td> </tr> <tr> <td>Moderate</td> </tr> <tr> <td>Low</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Insufficient evidence to determine net benefits or risks</td> </tr> </table>	The ACP' Guideline Grading System (Adopted from the classification developed by GRADE)			Quality of Evidence	Strength of Recommendation			Benefits Clearly outweigh Risks and Burden or Risk Benefits	Benefits Finely Balanced With Risks and Burden	High	strong	weak	Moderate	Low	Insufficient evidence to determine net benefits or risks		
The ACP' Guideline Grading System (Adopted from the classification developed by GRADE)																		
Quality of Evidence	Strength of Recommendation																	
	Benefits Clearly outweigh Risks and Burden or Risk Benefits	Benefits Finely Balanced With Risks and Burden																
High	strong	weak																
Moderate																		
Low																		
Insufficient evidence to determine net benefits or risks																		
	<p><u>Recommendations:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• For stable COPD patients with respiratory symptoms and FEV1 between 60% and 80% predicted, ACP, ACCP, ATS, and ERS suggest that treatment with inhaled bronchodilators may be used (Grade: weak recommendation, low-quality evidence).</li> <li>• For stable COPD patients with respiratory symptoms and FEV1 &lt; 60% predicted, ACP, ACCP, ATS, and ERS recommend treatment with inhaled bronchodilators (Grade: strong recommendation, moderate-quality evidence).</li> <li>• ACP, ACCP, ATS, and ERS recommend that clinicians prescribe monotherapy using either long-acting inhaled anticholinergics or long-acting inhaled <math>\beta</math>-agonists for symptomatic patients with COPD and FEV1 &lt; 60% predicted. (Grade: strong recommendation, moderate-quality evidence). Clinicians should base the choice of specific monotherapy on patient preference, cost, and adverse effect profile.</li> <li>• ACP, ACCP, ATS, and ERS suggest that clinicians may administer combination inhaled therapies (long-acting inhaled anticholinergics, long-acting inhaled <math>\beta</math>-agonists, or inhaled corticosteroids) for symptomatic patients with stable COPD and FEV1 &lt;60% predicted (Grade: weak recommendation, moderate-quality evidence).</li> <li>• ACP, ACCP, ATS, and ERS recommend that clinicians should prescribe pulmonary rehabilitation for symptomatic patients with an FEV1 &lt;50% predicted (Grade: strong recommendation, moderate-quality evidence). Clinicians may consider pulmonary rehabilitation for symptomatic or exercise-limited patients with an</li> </ul>																	

	<p>FEV1 &lt; 50% predicted. (Grade: weak recommendation, moderate-quality evidence).</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• ACP, ACCP, ATS, and ERS recommend that clinicians should prescribe continuous oxygen therapy in patients with COPD who have severe resting hypoxemia (PaO<sub>2</sub> &lt;55 mm Hg or SpO<sub>2</sub> &lt;88%) (Grade: strong recommendation, moderate-quality evidence).</li></ul>
	

## Ergänzende Dokumente zu möglichen Komparatoren

<p>G-BA, 2009 [10]</p> <p>Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme (DMP) für Patientinnen und Patienten mit chronischen obstruktiven Atemwegserkrankungen Teil II: COPD Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Aktualisierung von Anlage 11 der Elften Verordnung zur Änderung der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung (11. RSA-ÄndV)</p>	<p>Medikamentöse Maßnahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bedarfstherapie <ul style="list-style-type: none"> <li>○ kurz wirksame Beta-2-Sympathomimetika (Fenoterol, Salbutamol, Terbutalin),</li> <li>○ kurz wirksame Anticholinergika (Ipratropiumbromid),</li> <li>○ Kombination von kurz wirksamen Beta-2-Sympathomimetika und Anticholinergika.</li> </ul> </li> <li>• In begründeten Fällen <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Theophyllin (Darreichungsform mit rascher Wirkstofffreisetzung),</li> <li>○ bei Schleimretention können erwogen werden: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Inhalation von Salzlösungen,</li> <li>▪ mukoaktive Substanzen.</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• Dauertherapie (Falls erforderlich): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ lang wirksames Anticholinergikum (Tiotropiumbromid),</li> <li>○ lang wirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol, Salmeterol).</li> </ul> </li> <li>• In begründeten Einzelfällen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Theophyllin (Darreichungsform mit verzögerter Wirkstofffreisetzung),</li> <li>○ Inhalative Glukokortikosteroide (bei mittelschwerer und schwerer COPD, insbesondere wenn außerdem Zeichen eines Asthma bronchiale bestehen),</li> <li>○ systemische Glukokortikosteroide.</li> </ul> </li> <li>• Bei gehäuft auftretenden Exazerbationen können mukoaktive Substanzen (Acetylcystein, Ambroxol, Carbocistein) erwogen werden.</li> </ul>
<p>IQWiG, 2008 [15]</p> <p>Systematische Leitlinienrecherche und-bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP Asthma / COPD</p>	<p>Methode: Es wurden insgesamt 15 COPD evidenzbasierte Leitlinien eingeschlossen, bewertet und deren Empfehlungen extrahiert (4 der eingeschlossenen COPD-Leitlinien sind in Deutschland entwickelt worden)</p> <p>Ergebnis: Die Empfehlungen der eingeschlossenen Leitlinien sind im Vergleich zu denen des DMP COPD überwiegend ausführlicher und detaillierter. Dennoch stimmt der Kern der Empfehlungen der Leitlinien mit den Vorgaben des DMP COPD überein. Es konnten</p>

<p>(Abschlussbericht V06-04)</p>	<p>keine neuen Aspekte identifiziert werden, die eine zwingend notwendige Veränderung des DMP COPD implizieren.</p> <p>Empfehlungen: Siehe oben (G-BA; 11. RSA-ÄndV 2004 &amp; DMP Chronische obstruktive Atemwegserkrankungen)</p>
<p>IQWiG, 2012 [14]</p> <p>Tiotropiumbromid bei COPD (Abschlussbericht A05-18)</p>	<p>„Tiotropium vs. Placebo</p> <p>Es gibt einen Beleg für einen Nutzen von Tiotropium für den Zeitraum von bis zu einem Jahr hinsichtlich der Häufigkeit von Exazerbationen. Für Patienten mit mittlerem und schwerem COPD-Schweregrad (GOLD II und III) ergibt sich dieser Beleg auch über diesen Zeitraum hinaus.</p> <p>Es gibt einen Beleg für einen Nutzen von Tiotropium für den Zeitraum von bis zu einem Jahr hinsichtlich der Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen. Für Patienten mit mittlerem COPD-Schweregrad (GOLD II) ergibt sich dieser Beleg auch über diesen Zeitraum hinaus. Darüber hinaus ergibt sich ein Hinweis darauf, dass dieser Nutzen bei Frauen auch über diesen Zeitraum hinaus besteht.</p> <p>Es gibt einen Beleg für einen Nutzen von Tiotropium hinsichtlich des Teilbereichs körperliche Gesundheit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und für den Zeitraum von bis zu einem Jahr einen Beleg für einen Nutzen von Tiotropium hinsichtlich der gesamten gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</p> <p>Es gibt einen Hinweis auf einen Nutzen von Tiotropium bei COPD-Symptomen.</p> <p>Aus einer Langzeitstudie, in der Tiotropium mit dem HandiHaler angewendet wurde, ergibt sich hinsichtlich der Gesamtmortalität ein Hinweis auf einen Nutzen von Tiotropium bei Patienten, die das Rauchen eingestellt haben.</p> <p>Hinsichtlich der Fähigkeit zur Ausübung alltagspraktischer Aktivitäten ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen von Tiotropium.</p> <p>In den Bereichen körperliche Belastbarkeit, COPD-assoziierte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität, COPD-bedingte Letalität und unerwünschte Arzneimittelwirkungen gibt es keinen Beleg für einen Nutzen oder Schaden von Tiotropium.</p> <p>Zur Bewertung des Nutzens von Tiotropium standen Studien mit einer Dauer von 6 bis 12 Monaten zur Verfügung und – mit Ausnahme der beiden Endpunkte COPD-Symptome sowie COPD-assoziierte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität – zusätzlich 2 Langzeitstudien mit einer Dauer von 2 und 4 Jahren.</p> <p>Tiotropium / LABA vs. LABA</p> <p>Es gibt keinen Beleg für einen Nutzen oder Schaden von Tiotropium, wenn es zusätzlich zu einer Behandlung mit LABA gegeben wird.</p>

	<p>Tiotropium / Salmeterol / Fluticason vs. Salmeterol / Fluticason</p> <p>Es gibt keinen Beleg für einen Nutzen oder Schaden von Tiotropium, wenn es zusätzlich zu einer Behandlung mit einer Kombination aus Salmeterol und Fluticason gegeben wird.</p> <p><b>Zusatznutzen von Tiotropium</b></p> <p>Tiotropium vs. LABA</p> <p>Es gibt einen Beleg für einen Zusatznutzen von Tiotropium gegenüber der Wirkstoffklasse LABA hinsichtlich der Häufigkeit von Exazerbationen und der Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen.</p> <p>Es gibt einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Tiotropium im Vergleich zu dem LABA Indacaterol (Dosierung 300 µg) bei COPD-Symptomen.</p> <p>Es gibt einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Tiotropium im Vergleich zu dem LABA Indacaterol hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</p> <p>Tiotropium vs. Ipratropium</p> <p>Es gibt einen Beleg für einen Zusatznutzen von Tiotropium gegenüber Ipratropium hinsichtlich der Häufigkeit von Exazerbationen.</p> <p>Es gibt einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Tiotropium gegenüber Ipratropium bei COPD-Symptomen.</p> <p>Zur Bewertung des Zusatznutzens von Tiotropium standen Studien mit einer Dauer von 6 bis 12 Monaten zur Verfügung.</p> <p>Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason</p> <p>Es gibt keinen Beleg für einen Zusatznutzen oder geringeren Schaden von Tiotropium gegenüber der Kombination aus Salmeterol und Fluticason.“</p>
<p>G-BA 2013 [11]</p> <p>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 – Acridiniumbromid</p>	<p>„Zugelassenes Anwendungsgebiet (Stand: 20.Juli 2012)</p> <p>„Bretaris Genuair / Eklira Genuair wird als bronchodilatatorische Dauertherapie bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angewendet, um deren Symptome zu lindern.“</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <p>a) Patienten ab Therapiestufe II</p> <p>langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol, Salmeterol) und/oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropiumbromid)</p> <p>Das Stufenschema der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) COPD, Version 1.9, Januar 2012 ist zu berücksichtigen.</p>

	<p>b) Patienten ab Therapiestufe III/IV mit mehr als zwei Exazerbationen</p> <p>langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol, Salmeterol) und/oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropiumbromid) und zusätzlich inhalative Corticosteroide</p> <p>Das Stufenschema der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) COPD, Version 1.9, Januar 2012 ist zu berücksichtigen.“</p>
<p>IQWiG, 2012 [16]</p> <p>Acclidiniumbromid - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung A12-13). Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2012; IQWiG-Berichte - Nr. 148</p>	<p>Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt: „Das Stufenschema der aktuellen Nationalen Versorgungsleitlinie COPD ist zu berücksichtigen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ab Stufe II langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol, Salmeterol) und / oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropiumbromid),</li> <li>- ab Stufe III / IV mit mehr als 2 Exazerbationen pro Jahr sollten zusätzlich inhalative Corticosteroide eingesetzt werden.“</li> </ul> <p>Der pU wählt aus den vorgenannten Wirkstoffen Tiotropiumbromid (im Folgenden kurz als Tiotropium bezeichnet) als zweckmäßige Vergleichstherapie aus und konkretisiert, das oben genannte Stufenschema insofern zu berücksichtigen, als dass für Patienten mit einem COPD-Schweregrad von Stufe III oder IV mit mehr als 2 Exazerbationen pro Jahr Tiotropium plus inhalative Corticosteroide die zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt. Die Vorgehensweise des pU hinsichtlich der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist angemessen.“</p>

**Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:  
Cochrane Library am 28.04.2013**

#	Suchfrage	Treffer
1	MeSH descriptor: [Pulmonary Disease, Chronic Obstructive] explode all trees	1917
2	(chronic NEXT obstructive NEXT pulmonary NEXT disease):ti,ab,kw or (COPD):ti,ab,kw	7067
3	(#1 OR #2)	7262
4	(chronic NEXT bronchitis):ti,ab,kw or (emphysema):ti,ab,kw or (Chronic NEXT obstructive NEXT airways NEXT disease):ti,ab,kw or (Chronic NEXT obstructive NEXT lung NEXT disease):ti,ab,kw or (COAD OR COLD):ti,ab,kw	7116
5	(#3 OR #4)	13698
6	#5 from 2012 to 2013	566

Cochrane Reviews [48] | Other Reviews [11] | Clinical Trials [484] | Methods Studies [0] | Technology Assessments [16] | Economic Evaluations [6] | Cochrane Groups [xx]

→ importiert: 49 Cochrane Reviews, 8 Other Reviews, 15 Technology Assessments

**SR, HTAs in PubMed am 29.04.2013**

#	Suchfrage	Treffer
1	"Pulmonary Disease, Chronic Obstructive/drug therapy"[Majr]	3004
2	(#1) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])	284
3	(((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR PubMed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract])) OR (((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])) OR (((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract]))))	146549
4	(#1) AND #3	166
5	(#2) OR #4	324



6	("chronic obstructive pulmonary disease"[Title/Abstract]) OR copd[Title/Abstract] OR (chronic[Title/Abstract] AND obstructive[Title/Abstract] AND pulmonary[Title/Abstract] disease[Title/Abstract])	33424
7	3596741	
8	(#6) AND #7	11467
9	(#8) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])	702
10	(#8) AND #3	485
11	(#9) OR #10	860
12	(#5) OR #11	933
13	(#12) AND ("2012/01/01"[PDAT] : "2013/04/29"[PDAT])	161

→ nach Dublettenkontrolle importiert: 130 von 161 Treffer

#### Leitlinien in PubMed am 29.04.2013

#	Suchfrage	Treffer
1	"Pulmonary Disease, Chronic Obstructive/drug therapy"[Majr]	3004
14	(#1) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp])	13
15	(#1) AND guideline*[Title]	50
16	(#14) OR #15	58
6	("chronic obstructive pulmonary disease"[Title/Abstract]) OR copd[Title/Abstract] OR (chronic[Title/Abstract] AND obstructive[Title/Abstract] AND pulmonary[Title/Abstract] disease[Title/Abstract])	33424
7	3596741	
8	(#6) AND #7	11467
17	(#8) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp])	58
18	(#8) AND guideline*[Title]	162
19	(#17) OR #18	187
20	(#16) OR #19	215
21	(#20) AND ("2012/01/01"[PDAT] : "2013/04/29"[PDAT])	28

→ nach Dublettenkontrolle importiert: 27 von 28 Treffer

## Literatur:

1. Appleton S, Jones T, Poole P, Pilotto L, Adams R, Lasserson TJ, Smith B, Muhammad J. Ipratropium bromide versus short acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. Assess uptodate: 2009. Cochrane Database Syst Rev 2006; (2): CD001387.
2. Appleton S, Jones T, Poole P, Lasserson TJ, Adams R, Smith B, Muhammed J. Ipratropium bromide versus long-acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. Stand: 2008. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006; (3): CD006101.
3. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie COPD - Langfassung. Version 11. 2006, zuletzt geändert: Februar 2013. <http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/copd/pdf/nvl-copd-lang-11.pdf>, Zugriff am 02.05.2013.
4. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Tiotropium compared with ipratropium for patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: a review of the clinical effectiveness. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2012; (1):
5. Chong J, Karner C, Poole P. Tiotropium versus long-acting beta-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012; (9): CD009157.
6. Chong J, Poole P, Leung B, Black PN. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. Stand: 2011. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011; (5): CD002309.
7. Cope S, Capkun-Niggli G, Gale R, Jardim JR, Jansen JP. Comparative efficacy of in-dacaterol 150 mug and 300 mug versus fixed-dose combinations of formoterol + budesonide or salmeterol + fluticasone for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease - a network meta-analysis. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2011; 6 329-44.
8. Drummond MB, Dasenbrook EC, Pitz MW, Murphy DJ, Fan E. Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2008; 300 (20): 2407-16.
9. Gaebel K, Blackhouse G, Robertson D, Xie F, Assasi N, Mclvor A, Hernandez P, Goeree R. Triple Therapy for Moderate-to-Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Technology report no 127]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2010;
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patientinnen und Patienten mit chronischen obstruktiven Atemwegserkrankungen Teil II: COPD Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Aktualisierung von Anlage 11 der Elften Verordnung zur Änderung der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung (11. RSA-ÄndV) vom 22. Dezember 2004. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss, 2009
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Acridiniumbromid. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss 2013; (BAnz AT 02.05.2013 B1): [http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1674/2013-03-21\\_AM-RL-XII\\_Aclidiniumbromid\\_BAnz.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1674/2013-03-21_AM-RL-XII_Aclidiniumbromid_BAnz.pdf), Zugriff am 06.05.2013.

12. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary diseases, (Update 2013). Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD\\_Report\\_2013\\_Feb20.pdf](http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2013_Feb20.pdf), Zugriff am 06.05.2013.
13. Halpin D, Menjoge S, Viel K. Patient-level pooled analysis of the effect of tiotropium on COPD exacerbations and related hospitalisations. *Prim Care Respir J* 2009; 18 (2): 106-13.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tiotropiumbromid bei COPD (Abschlussbericht A05-18). Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2012; -IQWiG-Berichte - Nr.137. [https://www.iqwig.de/download/A05-18\\_Abschlussbericht\\_Tiotropiumbromid-bei-COPD.pdf](https://www.iqwig.de/download/A05-18_Abschlussbericht_Tiotropiumbromid-bei-COPD.pdf), Zugriff am 26.04.2013.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP Asthma / COPD. Abschlussbericht. Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2008; Auftrag V06-4. Version 1.0.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Acridiniumbromid - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung A12-13). Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2012; IQWiG-Berichte - Nr. 148. [https://www.iqwig.de/download/A12-13\\_Acridiniumbromid\\_Nutzenbewertung\\_35a\\_SGB\\_V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A12-13_Acridiniumbromid_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf), Zugriff am 06.05.2013.
17. Institute for Clinical Systems Improvement (ISCI). Diagnosis and Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Eighth edition: March 2011. Bloomington (MN): Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) [http://www.icsi.org/guidelines\\_and\\_more/gl\\_os\\_prot/respiratory/](http://www.icsi.org/guidelines_and_more/gl_os_prot/respiratory/), Zugriff am 09.08.2011.
18. Jiang FM, Liang ZA, Zheng QL, Wang RC, Luo J, Li CT. Safety and Efficacy of 12-Week or Longer Indacaterol Treatment in Moderate-to-Severe COPD Patients: A Systematic Review. *Lung* 2013; 191 (2): 135-46.
19. Kaplan A. Effect of tiotropium on quality of life in COPD: a systematic review. *Prim Care Respir J* 2010; 19 (4): 315-25.
20. Karner C, Cates CJ. Combination inhaled steroid and long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus tiotropium or combination alone for chronic obstructive pulmonary disease. Stand: 2011. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011; (3): CD008532.
21. Karner C, Cates CJ. The effect of adding inhaled corticosteroids to tiotropium and long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011; (9): CD009039.
22. Karner C, Cates CJ. Long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta2-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012; (4): CD008989.
23. Karner C, Chong J, Poole P. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012; (7): CD009285.
24. Kliber A, Lynd LD, Sin DD. The effects of long-acting bronchodilators on total mortality in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2010; 11 56.
25. Loke YK, Kwok CS, Singh S. Risk of myocardial infarction and cardiovascular death associated with inhaled corticosteroids in COPD. *Eur Respir J* 2010; 35 (5): 1003-21.

26. Nannini LJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta2-agonist in one inhaler versus long-acting beta 2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012; (9): CD006829.
27. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). National Clinical Guideline Centre for Acute and Chronic Conditions. Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2010; <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13029/49425/49425.pdf>, am26.04.2013. -Clinical guideline; Zugriff
28. Oba Y, Lone NA. Efficacy and safety of roflumilast in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis* 2013; 7 (1): 13-24.
29. Poole P, Black PN. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Stand*: 2010. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010; (2): CD001287.
30. Puhan MA, Bachmann LM, Kleijnen J, Ter RG, Kessels AG. Inhaled drugs to reduce exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a network meta-analysis. *BMC Med* 2009; 7 2.
31. Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE, Hanania NA, Criner G, van der Molen T, Marciniuk DD, Denberg T, Schunemann H, Wedzicha W, MacDonald R, Shekelle P. Diagnosis and Management of Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Clinical Practice Guideline Update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann Intern Med* 2011; 155 (3): 179-91.
32. Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA, Nannini LJ, Plaza M, V, Schiavi EA. Tiotropium and risk for fatal and nonfatal cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review with meta-analysis. *Respir Med* 2009; 103 (10): 1421-9.
33. Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA, Plaza V. Safety and efficacy of combined long-acting beta-agonists and inhaled corticosteroids vs long-acting beta-agonists monotherapy for stable COPD: a systematic review. *Chest* 2009; 136 (4): 1029-38.
34. Rodrigo GJ, Nannini LJ, Rodriguez-Roisin R. Safety of long-acting beta-agonists in stable COPD: a systematic review. *Chest* 2008; 133 (5): 1079-87.
35. Rodrigo GJ, Neffen H. Comparison of indacaterol with tiotropium or TWICE-DAILY LONG-ACTING BETA-AGONISTS FOR STABLE COPD: A SYSTEMATIC REVIEW. *Chest* 2012;
36. Rodrigo GJ, Plaza V, Castro-Rodriguez JA. Comparison of three combined pharmacological approaches with tiotropium monotherapy in stable moderate to severe COPD: a systematic review. *Pulm Pharmacol Ther* 2012; 25 (1): 40-7.
37. Sin DD, Tashkin D, Zhang X, Radner F, Sjobring U, Thoren A, Calverley PM, Rennard SI. Budesonide and the risk of pneumonia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2009; 374 (9691): 712-9.
38. Singh S, Amin AV, Loke YK. Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2009; 169 (3): 219-29.
39. Singh S, Loke YK. Risk of pneumonia associated with long-term use of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a critical review and update. *Curr Opin Pulm Med* 2010; 16 (2): 118-22.

40. Sobieraj DM, White CM, Coleman CI. Benefits and risks of adjunctive inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Clin Ther* 2008; 30 (8): 1416-25.
41. Spencer S, Karner C, Cates CJ, Evans DJ. Inhaled corticosteroids versus long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Stand*: 2011. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011; (12): CD007033.
42. Van den Bruel A, Gailly J, Neyt M. Does tiotropium lower exacerbation and hospitalization frequency in COPD patients: results of a meta-analysis. *BMC Pulm Med* 2010; 10 50.
43. Wang J, Jin D, Zuo P, Wang T, Xu Y, Xiong W. Comparison of tiotropium plus formoterol to tiotropium alone in stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Respirology* 2011; 16 (2): 350-8.
44. Wang J, Nie B, Xiong W, Xu Y. Effect of long-acting beta-agonists on the frequency of COPD exacerbations: a meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 2011; Epub 2011 Jul 11.
45. Welsh EJ, Cates CJ, Poole P. Combination inhaled steroid and long-acting beta2-agonist versus tiotropium for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010; (5): CD007891.
46. Yang IA, Clarke MS, Sim Esther HA, Fong KM. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012; (7): CD002991.
47. Yohannes AM, Willgoss TG, Vestbo J. Tiotropium for treatment of stable COPD: a meta-analysis of clinically relevant outcomes. *Respir Care* 2011; 56 (4): 477-87.