



**über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**

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

**Tiotropium/Olodaterol**

Vom 4. Februar 2016

**Inhalt**

<b>A. Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
1. Rechtsgrundlage .....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3. Bürokratiekosten .....	17
4. Verfahrensablauf .....	17
5. Beschluss .....	19
6. Anhang .....	30
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	30
<b>B. Bewertungsverfahren .....</b>	<b>38</b>
1. Bewertungsgrundlagen .....	38
2. Bewertungsentscheidung .....	38
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	38
2.2 Nutzenbewertung .....	38
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	38
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen .....	38
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	38
2.2.4 Therapiekosten .....	38
<b>C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens .....</b>	<b>39</b>
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	40
2. Ablauf der mündlichen Anhörung .....	44
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	45
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung .....	45
4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	46

5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	47
5.1	Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG .....	47
5.2	Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG .....	98
5.3	Stellungnahme der Deutschen Atemwegsliga und Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin.....	105
5.4	Stellungnahme der AstraZeneca GmbH.....	113
5.5	Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH.....	119
5.6	Stellungnahme der Teva GmbH.....	123
5.7	Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V. ....	131
<b>D.</b>	<b>Anlagen.....</b>	<b>143</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	143
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	163

## **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 des Wirkstoffs Tiotropium/Olodaterol ist der 15. August 2015. 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 13. August 2015 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 16. November 2015 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 Tiotropium/Olodaterol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung, des erstellten Addendums und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen 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 vorge-

schlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Tiotropium/Olodaterol 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 Tiotropium/Olodaterol (Spiolto<sup>®</sup> Respimat<sup>®</sup>) gemäß Fachinformation<sup>2</sup>:

Spiolto<sup>®</sup> Respimat<sup>®</sup> ist indiziert als Bronchodilatator zur Dauerbehandlung, um bei erwachsenen Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) die Symptome zu lindern.

### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die Zweckmäßige Vergleichstherapie für die Wirkstoffkombination Tiotropium/Olodaterol als bronchialerweiternde Erhaltungstherapie bei Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) ist:

- ab einem mittleren Schweregrad<sup>3</sup> ( $50 \% \leq FEV1^4 < 80 \% \text{ Soll}$ )<sup>5</sup>:  
langwirksame Beta-2-Sympathomimetika oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropium) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen
- bei darüberhinausgehenden Schweregraden ( $30 \% \leq FEV1 < 50 \% \text{ Soll}$  bzw.  $FEV1 < 30 \%$  oder respiratorische Insuffizienz) mit  $\geq 2$  Exazerbationen pro Jahr:  
zusätzlich inhalative Corticosteroide (ICS)

### 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 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 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.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

<sup>2</sup> laut Zulassung vom 01. Juli 2015

<sup>3</sup> Zur besseren Verständlichkeit und Lesbarkeit werden im Text die Schweregrade der COPD entsprechend der spirometrischen Einteilung mit Stufe II, III und IV dargestellt. Diese Stufen orientieren sich an der Stufeneinteilung der NVL zu COPD, die derzeit überarbeitet wird und daher außer Kraft gesetzt ist.

<sup>4</sup> FEV1: expiratorische Einsekundenkapazität

<sup>5</sup> Diese Population enthält Patienten mit COPD-Schweregrad II (keine Einschränkung über die Anzahl der Exazerbationen) und Patienten mit COPD-Schweregraden  $\geq$  III mit  $< 2$  Exazerbationen pro Jahr

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 Abs. 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, Olodaterol
- Anticholinergika: Acridinium, Glycopyrronium, Ipratropium, Tiotropium
- Corticosteroide: Beclometason, Budesonid, 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 liegen folgende Beschlüsse des G-BA vor über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

- Acridiniumbromid – Beschluss vom 21. März 2013 (Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: nicht belegt)
- Indacaterol/Glycopyrronium – Beschluss vom 8. Mai 2014 (Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten in Stufe II: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen; für Patienten in Stufe III mit 1 Exazerbation pro Jahr: Hinweis für einen geringen Zusatznutzen; für alle weiteren Patienten: Zusatznutzen ist nicht belegt)
- Umeclidinium/Vilanterol – Beschluss vom 8. Januar 2015 (Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: nicht belegt)
- Acridiniumbromid/Formoterol – Beschluss vom 16. Juli 2015 (Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten in Stufe II: Hinweis für einen geringen Zusatznutzen; für Patienten in Stufe III mit 1 Exazerbation pro Jahr: Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen; für alle weiteren Patienten: Zusatznutzen ist nicht belegt)

Mit folgenden Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V und über die Änderung in Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie wurden Wirkstoffe in bestehende Festbetragsgruppen eingruppiert:

- Fluticasonfuroat / Vilanterol – Beschluss vom 20. März 2014
- Olodaterol – Beschluss vom 17. Juli 2014

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 zu Tiotropium (A05-18 vom 26. Juni 2012) bei COPD 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 Tiotropium/Olodaterol 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.

Sowohl für langwirksame selektive Beta-2-Sympathomimetika als auch für Tiotropium 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 eingesetzt und stehen somit gleichwertig zur Auswahl bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Nach dem Beschluss des G-BA vom 17. Juli 2014 über eine Festbetragsgruppenbildung für die Wirkstoffklasse der langwirksamen selektiven Beta-2-Sympathomimetika (Beta2-Sympathomimetika, inhalativ oral) können die darin enthaltenen Wirkstoffe Formoterol, Indacaterol, Olodaterol und Salmeterol als pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar angesehen werden.

Vor diesem Hintergrund, dass durch die Festbetragsgruppenbildung eine pharmakologisch-therapeutische Vergleichbarkeit der langwirksamen selektiven Beta-2-Sympathomimetika vorliegt, bestimmt der G-BA alle Vertreter der Festbetragsgruppe der langwirksamen selektiven Beta-2-Sympathomimetika (Beta2-Sympathomimetika, inhalativ oral) als gleichermaßen zweckmäßig zur Behandlung der COPD. Diese Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erweitert die in der Beratung des pharmazeutischen Unternehmers übermittelte Position des G-BA insofern, als dass die in der Versorgung der Versicherten am häufigsten eingesetzten Wirkstoffe Salmeterol und Formoterol nicht als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt werden können.

Aus der Wirkstoffklasse der langwirksamen Anticholinergika wird Tiotropiumbromid als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt, weil es unter den Anticholinergika ein Standardmittel darstellt.

Inhalative Corticosteroide werden gemäß Leitlinien erst bei symptomatischer COPD – Patienten ab Schweregrad III und einer erhöhten Exazerbationsrate (mindestens 2 pro

Jahr) – empfohlen. Demnach ist der Einsatz dieser Arzneimittel für diese Patientengruppe Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Therapie der COPD erfolgt eskalierend und 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 Tiotropium/Olodaterol liegt keine Einschränkung hinsichtlich der Schweregrade der COPD vor. Jedoch wird eine Behandlung mit Tiotropium/Olodaterol unter Berücksichtigung der empfohlenen Stufentherapie aufgrund der im zugelassenen Indikationsgebiet formulierten Anwendung erst ab Therapiestufe II indiziert sein. Folglich ist eine Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Therapiestufe I entbehrlich.

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

### Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Tiotropium/Olodaterol wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene Patienten mit COPD ab einem mittleren Schweregrad ( $50 \% \leq FEV1 < 80 \%$  Soll)<sup>6</sup>

Hinweis für einen geringen Zusatznutzen.

- b) Erwachsene Patienten mit COPD bei darüberhinausgehenden Schweregraden ( $30 \% \leq FEV1 < 50 \%$  Soll bzw.  $FEV1 < 30 \%$  oder respiratorische Insuffizienz) mit  $\geq 2$  Exazerbationen pro Jahr<sup>7</sup>

Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen.

### Begründung:

Für den direkten Vergleich von Tiotropium/Olodaterol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden 2 doppelblinde, multizentrische, randomisierte kontrollierte Zulassungsstudien (TONADO 1 und TONADO 2) mit einer jeweiligen Studiendauer von 52 Wochen eingeschlossen. Die beiden 5-armigen Studien wiesen ein Randomisierungsverhältnis von 1:1:1:1:1 (Studienarme: Tiotropium/Olodaterol (5 µg / 5 µg), Tiotropium/Olodaterol (2,5 µg / 5 µg), Tiotropium (5 µg), Tiotropium (2,5 µg) und Olodaterol (5 µg)) auf und folgten einem identischen Protokoll. Die Durchführung der Studien erfolgte zur selben Zeit und in überwiegend denselben geografischen Regionen, jedoch in z. T. unterschiedlichen Ländern. In den Studien wurden Patienten im Alter von mindestens 40 Jahren mit mittelschwerer bis sehr schwerer COPD (GOLD<sup>8</sup> Schweregrade II bis IV) eingeschlossen. Die Patienten mussten zudem beim Studieneinschluss eine Raucheranamnese von mehr als 10 Packungsjahren aufweisen.

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Auswertungen der Studien nach 52 Wochen vor. Da es sich bei COPD um eine chronische Erkrankung handelt, wird eine längere Beobachtung der Ereignisse befürwortet um langfristige Effekte zu zeigen. Aus diesem Grund wurden die Studien nach 52 Wochen ausgewertet und diese Ergebnisse zur Bewer-

<sup>6</sup> Zur besseren Lesbarkeit wird im folgenden Text auf „Patientenpopulation a“ verwiesen

<sup>7</sup> Zur besseren Lesbarkeit wird im folgenden Text auf „Patientenpopulation b“ verwiesen

<sup>8</sup> Global Initiative for Obstructive Lung Disease

tung des Zusatznutzens von Tiotropium/Olodaterol (+ICS) im Vergleich zu Tiotropium (+ICS) herangezogen. Vorliegende Daten zu Endpunkten nach 24 Wochen wurden in dieser Bewertung ergänzend dargestellt, haben jedoch keinen weiteren Einfluss auf das Ergebnis zum Ausmaß des Zusatznutzens.

Der pharmazeutische Unternehmer hat für die Nutzenbewertung von Tiotropium/Olodaterol als Vergleich die zweckmäßige Vergleichstherapie Tiotropium gewählt. Die für diese Bewertung relevanten Studienarme verglichen die morgendliche Inhalation der Fixkombination aus Tiotropium und Olodaterol (jeweils 5 µg) gegenüber Tiotropium (5 µg). Während der gesamten Studiendauer konnten die Patienten zusätzlich zur randomisierten Studienmedikation das kurzwirksame Beta-2-Sympathomimetikum Salbutamol als Notfallmedikation ihrer COPD verwenden. Orale und parenterale Kortikosteroide, kardioselektive Betablocker, Mukolytika, Cromoglicinsäure, Nedocromil, Antihistaminika, Leukotrienantagonisten und Methylxanthine durften als Begleittherapie bedingt fortgeführt werden. Jedoch war es nicht möglich andere Medikamente zur Behandlung der COPD zu verwenden, so mussten Bronchodilatoren wie Anticholinergika und Beta-2-Sympathomimetika, sowie PDE-4-Hemmer vor dem Studienanfang abgesetzt werden.

Da die Patienten in den Studien TONADO 1 und TONADO 2 eine vorher begonnene Therapie mit ICS unabhängig vom Schweregrad fortführen konnten, wurde für die Beantwortung der Fragestellung a eine Teilpopulation bewertet, die nicht mit ICS behandelt worden war.

#### Zu a) Erwachsene Patienten mit COPD ab einem mittleren Schweregrad ( $50 \% \leq FEV1 < 80 \%$ Soll)

##### Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Für die Bewertung von Tiotropium/Olodaterol liegen die Ergebnisse aus den beiden Zulassungsstudien (TONADO 1 und TONADO 2) vor. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird für beide Fragestellungen in den Studien TONADO 1 und TONADO 2 als niedrig eingestuft. Weiterhin ist das Verzerrungspotential auf Endpunktebene für die Mehrzahl der Endpunkte ebenfalls gering.

Im vorliegenden Dossier werden nur Gesamtschätzer für Subgruppen, zusammenfassend für die Studien TONADO 1 und TONADO 2, angegeben, nicht jedoch für die jeweils einzelnen Studien. Da die Homogenität der Ergebnisse innerhalb der Subgruppen nicht beurteilt werden kann, bestehen für die Interpretierbarkeit dieser Ergebnisse Unsicherheiten. Des Weiteren weisen die zwei Studien TONADO 1 und TONADO 2 teilweise inhomogene Ergebnisse auf, die dazu führen, dass aus den Daten keine Belege für einen Zusatznutzen abgeleitet werden können. Die Aussagewahrscheinlichkeit kann maximal als Hinweis eingestuft werden.

##### Ausmaß des Zusatznutzens

##### **Mortalität**

Für Patientenpopulation a zeigte sich für den patientenrelevanten Endpunkt Gesamtmortalität in der Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Folglich ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tiotropium/Olodaterol im Vergleich zu Tiotropium. Ein Zusatznutzen für das Gesamtüberleben ist damit nicht belegt.

## **Morbidität**

Die Morbidität wird in der vorliegenden Bewertung anhand von COPD-Symptomen (TDI (Transition-Dyspnea-Index) - Responder), moderate und schwere Exazerbationen zusammengefasst sowie schwere Exazerbationen gesondert betrachtet, des Weiteren wird der Gesundheitszustand (PGR und EQ-5D VAS) dargestellt. Die Gesamtraten der Exazerbationen wurden nicht in die Bewertung eingeschlossen. Die Endpunkte Einsatz von Notfallmedikation und Lungenfunktion (FEV1) werden als Surrogatendpunkte beurteilt und fließen nicht mit in die Bewertung ein.

### *COPD-Symptome (TDI-Responder)*

In der Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zeigte sich für Patientenpopulation a für den Endpunkt COPD-Symptome (TDI-Responder) zu Woche 52 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Darüber hinaus ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht für die Patientenpopulation a: Für Frauen zeigte sich dabei ein statistisch signifikanter Vorteil (RR 1,50 [95 %-KI: 1,17; 1,91];  $p = 0,001$ ), jedoch waren die Ergebnisse für Männer nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Die Ergebnisse dieser Subgruppenanalysen haben keine Auswirkungen auf das Gesamtergebnis der Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen ist daher für diesen Endpunkt für die gesamte Patientengruppe a nicht belegt.

### *moderate und schwere Exazerbationen*

In der Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zeigte sich nach 52 Wochen für den Endpunkt Anteil der Patienten mit moderaten und schweren Exazerbationen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergab sich für die Patientenpopulation a eine Effektmodifikation hinsichtlich des Merkmals COPD-Schweregrad, welche jedoch keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ergeben. Ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientenpopulation nicht belegt.

### *schwere Exazerbationen*

Für die Patientenpopulation a ergab sich in der Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Zeitpunkt 52 Wochen für den Endpunkt Anteil der Patienten mit schweren Exazerbationen eine bedeutsame nicht erklärte Heterogenität ( $Q = 3,12$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0,077$ ;  $I^2 = 68 \%$ ). Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### *Gesundheitszustand (PGR)*

In der Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zeigte sich nach 52 Wochen für die Patientenpopulation a für den Endpunkt Gesundheitszustand (PGR) eine bedeutsame nicht erklärte Heterogenität ( $Q = 2,64$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0,104$ ;  $I^2 = 62,2 \%$ ). Es zeigte sich zwar ein Hinweis auf Effektmodifikation hinsichtlich des Geschlechts, jedoch resultierte weder für Männer noch für Frauen ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen. Ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientenpopulation nicht belegt.

### *Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)*

In der Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien ergab sich zum Zeitpunkt 52 Wochen für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in der Patientenpopulation a. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tiotropium/Olodaterol im Vergleich zu Tiotropium. Damit ist ein Zusatznutzen für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) nicht belegt.

## **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

### *SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire) - Responder*

In der Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zeigte sich für den Endpunkt SGRQ-Responder zu Woche 52 für beide Patientenpopulationen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Jedoch ergibt sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation hinsichtlich des Merkmals Geschlecht: Für Frauen zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil (RR 1,38 [95 %-KI: 1,08; 1,75];  $p = 0,009$ ), wohingegen bei den Männern kein statistisch signifikanter Unterschied vorlag. Da sich insgesamt für den Endpunkt SGRQ-Responder kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigt, ist ein Zusatznutzen von Tiotropium/Olodaterol im Vergleich zu Tiotropium für diesen Endpunkt für die gesamte Patientengruppe a nicht belegt.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens reichte der pharmazeutische Unternehmer zusätzliche Auswertungen für den Endpunkt SGRQ-Responder nach, welche jedoch nicht konsistent zu den ursprünglichen Ergebnissen waren. Infolgedessen wurden die nachgereichten Auswertungen nicht für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

## **Nebenwirkungen**

In der vorliegenden Bewertung werden folgende Endpunkte als Nebenwirkungen eingeschlossen: Gesamtrate schwerwiegender unerwünschte Ereignisse (SUE) und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE). Da im Dossier keine differenzierte Auflistung spezifischer UE mit zugehörigen Häufigkeitsdaten dargestellt wurde, wird der Endpunkt Gesamtraten UE nicht mit in die Bewertung eingeschlossen.

### *SUE*

Für die Patientenpopulation a ergab sich in der Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien für den Endpunkt Gesamtrate SUE zum Zeitpunkt 52 Wochen eine bedeutsame nicht erklärte Heterogenität ( $Q = 1,70$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0,192$ ;  $I^2 = 41,3\%$ ). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen. Ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientenpopulation nicht belegt.

### *Abbruch wegen UE*

In der Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zeigte sich nach 52 Wochen für den Endpunkt Abbruch wegen UE in der Patientenpopulation a ein statistisch signifikanter Vorteil von Tiotropium/Olodaterol gegenüber Tiotropium (RR 0,58 [95 %-KI: 0,36; 0,93];  $p = 0,024$ ). Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse sind patientenrelevant. Da unter Tiotropium/Olodaterol weniger Therapieabbrüche als unter der Behandlung mit Tiotropium auftraten, lässt sich ein geringer Zusatznutzen hinsichtlich des Endpunktes Abbrüche wegen UE für diese Teilpopulation ableiten.

## **Fazit zu Teilpopulation a**

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität, zur Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen ergibt sich für Tiotropium/Olodaterol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tiotropium bei dieser Teilpopulation 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 beträchtlicher Zusatznutzen nicht gerechtfertigt.

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Tiotropium/Olodaterol für diese Teilpopulation 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. Hierbei wird den Ergebnissen des Endpunktes „Therapieabbrüche aufgrund von UE“ Rechnung getragen, welche einen Vorteil für Tiotropium/Olodaterol verglichen mit Tiotropium zeigen. In der vorliegenden Bewertung zeigten sich für die Endpunkte TDI- und SGRQ-Responder statistisch signifikante Unterschiede für Frauen zugunsten der Wirkstoffkombination Tiotropium/Olodaterol. Da die Bedeutung dieser Effektmodifikation zum derzeitigen Stand unklar bleibt und sich nicht in weiteren Wirksamkeitsendpunkten widerspiegelt, werden aus diesen Daten keine Schlussfolgerungen für die Bewertung des Zusatznutzens gezogen. Infolgedessen wird eine getrennte Bewertung anhand des Merkmals Geschlecht nicht vorgenommen, sodass die Ergebnisse dieser Subgruppenanalysen keine Auswirkungen auf das Gesamtergebnis der Behandlungsgruppen haben.

Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung und des Addendums, sowie der Stellungnahmen, stellt der G-BA für erwachsene Patienten mit COPD ab einem mittleren Schweregrad ( $50 \% \leq \text{FEV1} < 80 \% \text{ Soll}$ ) einen Hinweis für einen geringen Zusatznutzen von Tiotropium/Olodaterol gegenüber Tiotropium fest.

Zu b) Erwachsene Patienten mit COPD bei darüberhinausgehenden Schweregraden ( $30 \% \leq \text{FEV1} < 50 \% \text{ Soll}$  bzw.  $\text{FEV1} < 30 \% \text{ oder respiratorische Insuffizienz}$ ) mit  $\geq 2$  Exazerbationen pro Jahr

#### Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Für die Bewertung von Tiotropium/Olodaterol für diese Patientenpopulationen liegen ebenfalls Ergebnisse aus den beiden Studien TONADO 1 und TONADO 2 vor.

Für diese Patientenpopulation wurde der Endpunkt Gesundheitszustand mittels PGR und EQ-5D VAS erhoben, jedoch wurden vom pharmazeutischen Unternehmer nur die Ergebnisse des PGR dargestellt. Vor diesem Hintergrund wird der Endpunkt Gesundheitszustand (PGR) als potentiell hoch verzerrt eingestuft. Weiterhin wurde im Dossier für die Patientenpopulation b eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips für die Endpunkte Gesundheitszustand (PGR) in der Studie TONADO 1 und Lebensqualität (SGRQ-Responder) in beiden Studien nicht berücksichtigt und aus diesem Grund werden beide Endpunkte in dieser Patientenpopulation als potentiell hoch verzerrt eingestuft.

Um den Vorgaben des G-BA zur Einteilung der Patientenpopulationen zu entsprechen, wurden aus den beiden Studien TONADO 1 und TONADO 2 die Patienten der Teilpopulation b vom pharmazeutischen Unternehmer post hoc ausgewählt und beschränkten sich auf Patienten, die 2 oder mehr Exazerbationen pro Jahr hatten sowie bereits mit ICS therapiert wurden. Diese Kriterien führten dazu, dass aus den beiden Studien TONADO 1 und TONADO 2 insgesamt 144 Patienten identifiziert wurden, die der Patientengruppe b entsprachen. Die Anzahl der Exazerbationen im Jahr vor Studieneinschluss wurde vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier abgebildet, jedoch nicht die Anzahl der Exazerbationen im Jahr vor Beginn der Therapie mit ICS. Um diese Patientenpopulationen entsprechend abzubilden, ist jedoch die Operationalisierung anhand der Exazerbationen im Vorjahr angemessen, und es wird davon ausgegangen, dass valide Aussagen für die Teilpopulation b möglich sind.

Darüber hinaus ergibt sich durch länderspezifische Unterschiede in der Zugänglichkeit zu Krankenhäusern eine große Unsicherheit über die Aussagekraft des Endpunktes „schwere Exazerbationen“. Da insbesondere eine statistische Signifikanz in diesem Endpunkt nur durch die Metaanalyse erreicht wurde, nicht aber durch die Einzelstudien gezeigt werden konnte, ergibt sich zusammengenommen ein erhöhtes Verzerrungspotential für die Aussagekraft der Ergebnisse, dass die Aussagewahrscheinlichkeit als Anhaltspunkt eingestuft werden kann.

### Ausmaß des Zusatznutzens

In beiden Studien zeigten sich außer für den Endpunkt „Schwere Exazerbationen“ für keinen weiteren Endpunkt statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Somit lassen sich aus den Ergebnissen der Endpunktkategorien Mortalität, Lebensqualität und Nebenwirkungen keine Aussagen hinsichtlich eines Zusatznutzens oder hinsichtlich eines größeren oder geringeren Schadens ableiten.

Für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit schweren Exazerbationen“ in der Kategorie Morbidität ergab sich in der Meta-Analyse der Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von Tiotropium/Olodaterol + ICS gegenüber Tiotropium + ICS (RR 3,32 [95 %-KI: 1,02; 10,84];  $p = 0,047$ ). Dabei betrug der Anteil der Patienten, welche mit Tiotropium/Olodaterol + ICS behandelt wurden und schwere Exazerbationen aufwiesen 17,8 % (TONADO 1) und 19,4 % (TONADO 2). Im Gegensatz dazu war der Anteil der Patienten, welche mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tiotropium + ICS behandelt wurden und von schweren Exazerbationen betroffen waren, deutlich geringer: In der Studie TONADO 1 wies kein Patient und in der Studie TONADO 2 wiesen 7,5 % der Patienten schwere Exazerbationen auf. Aus diesen Ergebnissen ergibt sich für die Teilpopulation b ein geringerer Nutzen von Tiotropium/Olodaterol + ICS gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tiotropium + ICS hinsichtlich des Endpunktes schwere Exazerbationen.

### Fazit zu Teilpopulation b

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität, zur Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen verbleiben für Tiotropium/Olodaterol + ICS gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tiotropium + ICS bei dieser Teilpopulation keine positiven Ergebnisse hinsichtlich einer Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere keine Verlängerung der Lebensdauer, keine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder keine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen. Zusammenfassend traten unter der Behandlung mit Tiotropium/Olodaterol + ICS statistisch signifikant mehr schwere Exazerbationen auf als unter der Behandlung mit Tiotropium + ICS allein, sodass sich für Tiotropium/Olodaterol + ICS eine Zunahme schwerwiegender Symptome zeigte.

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 stuft der G-BA den Nutzen von Tiotropium/Olodaterol + ICS im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Tiotropium + ICS für die Patientenpopulation b als geringer ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tiotropium + ICS liegt gemäß § 5 Absatz 7 i.V.m. § 2 Absatz 3 AM-NutzenV ein geringerer Nutzen vor, da eine Zunahme schwerwiegender Symptome (Endpunkt: schwere Exazerbationen) beobachtet wird.

Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung sowie der Stellungnahmen stellt der G-BA für erwachsene Patienten mit COPD bei darüberhinausgehenden Schweregraden ( $30 \% \leq FEV1 < 50 \%$  Soll bzw.  $FEV1 < 30 \%$  oder respiratorische Insuffizienz) mit  $\geq 2$  Exazerbationen pro Jahr einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Tiotropium/Olodaterol + ICS gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tiotropium + ICS fest.

## Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Tiotropium/Olodaterol findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Abs. 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen.

Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Abs.1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt. Dabei soll das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie verglichen werden, die zuvor vom G-BA gemäß 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO bestimmt wird. Maßstab für die Beurteilung der Zweckmäßigkeit einer medizinischen Intervention ist der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse gemäß § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V. Im hier vorliegenden Anwendungsgebiet wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie vom Unterausschuss Arzneimittel dahingehend erweitert, dass nicht ausschließlich die in der praktischen Anwendung bewährten Wirkstoffe Salmeterol und Formoterol als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt wurden, sondern die gesamte Festbetragsgruppe der langwirksamen selektiven Beta-2-Sympathomimetika (Beta-2-Sympathomimetika, inhalativ oral, Gruppe 1) als zweckmäßig im Anwendungsgebiet benannt wird. Diese Entscheidung hat der G-BA nach Einreichung des hier vorliegenden Dossiers getroffen.

Der pharmazeutische Unternehmer legte mit seinem Dossier vom 13. August 2015 zwei 5-armige Studien (TONADO 1 und TONADO 2) vor, in welchen das zu bewertende Arzneimittel Tiotropium/Olodaterol sowohl gegenüber Tiotropium als auch gegenüber Olodaterol verglichen wurde. Im Dossier wurden für den Nachweis des Zusatznutzens die Ergebnisse des Vergleichs von Tiotropium/Olodaterol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tiotropium für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen und ausführlich dargestellt. Durch die nun vorliegende Erweiterung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und vor dem Hintergrund, dass der pharmazeutische Unternehmer mit seinen Studien TONADO 1 und TONADO 2 aussagekräftige Daten zum Vergleich von Tiotropium/Olodaterol sowohl gegenüber Tiotropium als auch gegenüber Olodaterol vorweisen kann, erachtet der G-BA es als sachgerecht den Beschluss über den Zusatznutzen von Tiotropium/Olodaterol zu befristen. Die Befristung ermöglicht es dem pharmazeutischen Unternehmer, die vorhandenen Daten aus den beiden Studien für einen Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels Tiotropium/Olodaterol gegenüber der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie in einem neuen Dossier einzureichen. Der G-BA erachtet eine Frist von 6 Monaten als angemessen.

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel Tiotropium/Olodaterol aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 VerfO) durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

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

Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer hergeleiteten Patientenzahlen sind plausibel, dennoch ist die Herleitung der Patientenzahlen aufgrund der Verwendung von regionalen Quellen aus den Jahren 1991-1993 und 2005 mit Unsicherheiten behaftet. Aus diesem Grund wurden die Angaben, auch unter Berücksichtigung der vorangegangenen Beschlüsse in der Indikation COPD, entsprechend gerundet.

### 2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Spiolto® Respimat® wurde dezentral zugelassen. Die Inhalte der Fachinformation stehen unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 11. Januar 2016):

[http://mri.medagencies.org/download/NL\\_H\\_3157\\_001\\_PAR.pdf](http://mri.medagencies.org/download/NL_H_3157_001_PAR.pdf)

### 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Januar 2016).

#### Behandlungsdauer:

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.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Tiotropium/ Olodaterol	1 x täglich	kontinuierlich	365	365
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>a) Erwachsene Patienten mit COPD ab einem mittleren Schweregrad:</b>				
Tiotropium	1 x täglich	kontinuierlich	365	365
<b>Und/oder langwirksame Beta-2-Sympathomimetika</b>				
Formoterol	2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Indacaterol	1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Olodaterol	1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Salmeterol	2 x täglich	kontinuierlich	365	365
<b>b) Erwachsene Patienten mit darüberhinausgehenden Schweregraden mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr:</b>				
<b>zusätzlich inhalative Corticosteroide<sup>9</sup></b>				
Beclometason	2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Fluticason	2 x täglich	kontinuierlich	365	365

<sup>9</sup> Darstellung der Behandlungsdauer, des Verbrauchs und der Kosten für inhalative Corticosteroide exemplarisch für die Wirkstoffe Beclometason und Fluticason.

## Verbrauch:

Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen (Tages-)Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Wirkstärke (µg)	Menge pro Packung (Einzeldosen) <sup>10)11)</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch (Einzeldosen)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Tiotropium/ Olodaterol <sup>12)</sup>	1 x 5 µg / 5 µg	2,5 / 2,5	180	730
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>a) Erwachsene Patienten mit COPD ab einem mittleren Schweregrad</b>				
Tiotropium <sup>13)</sup>	1 x 18 µg	18	90 30	335 30
<b>Und/oder langwirksame Beta-2-Sympathomimetika</b>				
Formoterol <sup>14)</sup>	2 x 12 µg	12	180	730
Indacaterol <sup>15)</sup>	1 x 150 µg	150	90	365
	1 x 300 µg	300	90	365
Olodaterol <sup>16)</sup>	1 x 5 µg	2,5	180	730
Salmeterol <sup>17)</sup>	2 x 50 µg	25	240	1 460
<b>b) Erwachsene Patienten mit darüber hinausgehenden Schweregraden mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr</b>				
<b>zusätzlich inhalative Corticosteroide</b>				
Beclometason <sup>18)</sup>	2 x 200 µg	200	400	730
Fluticason <sup>19)</sup>	2 x 500 µg	500	120	730

<sup>10)</sup> Kapseln zur Inhalation (Pulverinhalator) bzw. Hübe (Druckgasinhalator).

<sup>11)</sup> Jeweils größte Packung.

<sup>12)</sup> Die empfohlene Dosierung von Tiotropium/Olodaterol liegt gemäß Fachinformation bei einmal täglich je 5 µg (entspricht 2 Sprühstöße) (Fachinformation Spiolto<sup>®</sup> Respimat<sup>®</sup>; Stand: Juli 2015).

<sup>13)</sup> Für Tiotropium fällt einmal jährlich die Kombinationspackung mit 30 Einzeldosen und einem Inhalator an (Fachinformation Spiriva<sup>®</sup>; Stand: November 2014).

<sup>14)</sup> Die Dosierung von Formoterol beträgt 24 µg verteilt auf zwei Gaben. Die Maximaldosis von 48 µg pro Tag wird nicht berücksichtigt (Fachinformation Formoterol-CT; Stand: Juni 2015).

<sup>15)</sup> Die Dosierung von Indacaterol liegt gemäß Fachinformation bei einmal täglich 150 µg sowie bei Patienten mit schwerer COPD 300 µg pro Tag (Fachinformation Onbrez<sup>®</sup> Breezhaler<sup>®</sup>; Stand Oktober 2014).

<sup>16)</sup> Die empfohlene Tagesdosis von Olodaterol beträgt 5 µg täglich zur gleichen Tageszeit (Fachinformation Striverdi<sup>®</sup> Respimat<sup>®</sup>; Stand: November 2013).

<sup>17)</sup> Die Dosierung von Salmeterol liegt gemäß Fachinformation bei zweimal täglich 50 µg. Bei der Berechnung wird hier von jeweils zwei Sprühstößen (à 25 µg) ausgegangen. Die Maximaldosis von 200 µg pro Tag wird nicht berücksichtigt (Fachinformation Serevent<sup>®</sup> Dosier-Aerosol; Stand: Februar 2015).

<sup>18)</sup> Die empfohlene Dosierung von Beclometason liegt gemäß Fachinformation zwischen 0,4 mg pro Tag und 0,8 mg pro Tag, verteilt auf zwei Gaben. Die Maximaldosis von 2 mg pro Tag wird nicht berücksichtigt. Bei der Berechnung wird hier exemplarisch von 2 Sprühstößen à 0,2 mg täglich ausgegangen (Fachinformation Beclometason; Stand: Juli 2014).

<sup>19)</sup> Die empfohlene Dosierung von Fluticason liegt gemäß Fachinformation bei 500 µg zweimal täglich (Fachinformation Flutide<sup>®</sup> Diskus<sup>®</sup>; Stand: Oktober 2014).

### Kosten:

Bei der Kostenermittlung wurden für Tiotropium/Olodaterol der Taxe-Verkaufspreis, zusammengesetzt aus dem Erstattungsbetrag zuzüglich der Großhandels- und Apothekenzuschläge und der Mehrwertsteuer, sowie für die Beta-2-Sympathomimetika und die inhalativen Corticosteroide der jeweilige Festbetrag zugrunde gelegt.

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Einzeldosen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der ermittelten Anzahl der benötigten Einzeldosen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro (jeweils größter) 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 (Abs. 1, 1a, 3a) und nach § 130 Abs. 1 SGB V, erhoben. Für Indacaterol und Olodaterol gilt § 130a Abs. 3 SGB V, weshalb kein Rabatt nach § 130a SGB V anfällt.

### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Tiotropium/ Olo-daterol	240,84 €	226,34 € [1,77 € <sup>20</sup> ; 12,73 € <sup>21</sup> ]
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
<b>a) Erwachsene Patienten mit COPD ab einem mittleren Schweregrad</b>		
Tiotropium	176,30 € 69,15 €	160,37 € [1,77 € <sup>20</sup> ; 14,16 € <sup>21</sup> ] 62,39 € [1,77 € <sup>20</sup> ; 4,99 € <sup>21</sup> ]
<b>Und/oder langwirksame Beta-2-Sympathomimetika</b>		
Formoterol	86,18 € <sup>22</sup>	78,46 € [1,77 € <sup>20</sup> ; 5,95 € <sup>21</sup> ]
Indacaterol	65,85 € <sup>22</sup> 97,39 € <sup>22</sup>	64,08 € [1,77 € <sup>20</sup> ] 95,62 € [1,77 € <sup>20</sup> ]
Olodaterol	135,05 € <sup>22</sup>	133,28 € [1,77 € <sup>20</sup> ]
Salmeterol	79,22 € <sup>22</sup>	72,05 € [1,77 € <sup>20</sup> ; 5,40 € <sup>21</sup> ]
<b>b) Erwachsene Patienten mit darüberhinausgehenden Schweregraden mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr</b>		
<b>zusätzlich inhalative Corticosteroide</b>		
Beclometason	65,52 € <sup>22</sup>	59,44 € [1,77 € <sup>20</sup> ; 4,31 € <sup>21</sup> ]
Fluticason	45,22 € <sup>22</sup>	40,74 € [1,77 € <sup>20</sup> ; 2,71 € <sup>21</sup> ]

Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2016

<sup>20</sup> Rabatt nach § 130 SGB V

<sup>21</sup> Rabatt nach § 130a SGB V

<sup>22</sup> Festbetrag Stufe II

### Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Für die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelmäßige Laborleistungen, wie z.B. Blutbildbestimmungen, oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

### **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 hat mit Schreiben vom 21. Oktober 2014 eingegangen am 23. Oktober 2014 eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 25. November 2014 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 10. Dezember 2014 statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 14. Juli 2015 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 VerfO eine Vorprüfung auf formale Vollständigkeit des Dokuments vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 13. August 2015 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Tiotropium/Olodaterol ist der 15. August 2015.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 13. August 2015 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 Tiotropium/Olodaterol beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 12. November 2015 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 16. November 2015 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 7. Dezember 2015.

Die mündliche Anhörung fand am 21. Dezember 2015 statt.

Mit Schreiben vom 22. Dezember 2015 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 14. Januar 2016 übermittelt.

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.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 26. Januar 2016 die zweckmäßige Vergleichstherapie geändert. Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 26. Januar 2016 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 4. Februar 2016 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	25. November 2014	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	22. September 2015	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	15. Dezember 2015	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	21. Dezember 2015 22. Dezember 2015	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	5. Januar 2016 19. Januar 2016	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	26. Januar 2016	Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	26. Januar 2016	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	4. Februar 2016	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 4. Februar 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## 5. Beschluss



### **Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM- RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tiotropium/Olodaterol**

Vom 4. Februar 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 4. Februar 2016 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 7. Januar 2016 (BAnz AT 16.02.2016 B3), wie folgt zu ändern:

- I. **Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um die Wirkstoffkombination Tiotropium/Olodaterol wie folgt ergänzt:**

## Tiotropium/Olodaterol

Beschluss vom: 4. Februar 2016  
In Kraft getreten am: 4. Februar 2016  
BAnz AT 29.02.2016 B4

### Zugelassenes Anwendungsgebiet<sup>1</sup>

Spiolto<sup>®</sup> Respimat<sup>®</sup> ist indiziert als Bronchodilatator zur Dauerbehandlung, um bei erwachsenen Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) die Symptome zu lindern.

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

- a) Erwachsene Patienten mit COPD ab einem mittleren Schweregrad ( $50 \% \leq FEV1^2 < 80 \%$  Soll)<sup>3</sup>:

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

#### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Tiotropium:

Hinweis für einen geringen Zusatznutzen.

- b) bei darüberhinausgehenden Schweregraden ( $30 \% \leq FEV1 < 50 \%$  Soll bzw.  $FEV1 < 30 \%$  oder respiratorische Insuffizienz) mit  $\geq 2$  Exazerbationen pro Jahr:

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

#### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Tiotropium und zusätzlich ICS:

Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen.

<sup>1</sup> laut Zulassung vom 01. Juli 2015

<sup>2</sup> FEV1: expiratorische Einsekundenkapazität

<sup>3</sup> Diese Population enthält Patienten mit COPD-Schweregrad II (keine Einschränkung über die Anzahl der Exazerbationen) und Patienten mit COPD-Schweregraden  $\geq$  III mit  $< 2$  Exazerbationen pro Jahr.

## Studienergebnisse

- a) Erwachsene Patienten mit COPD ab einem mittleren Schweregrad ( $50\% \leq FEV1 < 80\%$  Soll):

Endpunkt- kategorie  Endpunkt Studie	Interventions- gruppe Tiotropium/ Olo- daterol		Kontrollgruppe  Tiotropium		Intervention vs. Kontrolle  RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Mortalität</b>					
Gesamtmortalität					
<i>Woche 24</i>					
TONADO 1 TONADO 2	keine Daten verfügbar				
<i>Woche 52</i>					
TONADO 1 TONADO 2	229 243	4 (1,7) 3 (1,2)	264 252	3 (1,1) 4 (1,6)	1,54 [0,35; 6,80]; 0,571 0,78 [0,18; 3,44]; 0,740
Gesamt	1,09 [0,38; 3,13]; 0,868 <sup>a</sup>				
<b>Morbidität</b>					
COPD-Symptome (TDI-Responder) <sup>b</sup>					
<i>Woche 24</i>					
TONADO 1 TONADO 2	223 233	124 (55,6) <sup>c</sup> 130 (55,8) <sup>c</sup>	248 236	126 (50,8) <sup>c</sup> 119 (50,4) <sup>c</sup>	1,09 [0,92; 1,30] <sup>d</sup> ; k. A. 1,11 [0,93; 1,31] <sup>d</sup> ; k. A.
Gesamt	1,10 [0,98; 1,24]; 0,119 <sup>a</sup>				
<i>Woche 52</i>					
TONADO 1 TONADO 2	223 233	122 (54,7) <sup>c</sup> 129 (55,4) <sup>c</sup>	248 236	131 (52,8) <sup>c</sup> 111 (47,0) <sup>c</sup>	1,04 [0,88; 1,23] <sup>d</sup> ; k. A. 1,18 [0,99; 1,41] <sup>d</sup> ; k. A.
Gesamt	1,10 [0,98; 1,25]; 0,116 <sup>a</sup>				
Moderate und schwere Exazerbationen					
<i>Woche 24</i>					
TONADO 1 TONADO 2	keine Daten verfügbar				
<i>Woche 52</i>					
TONADO 1 TONADO 2	229 243	45 (19,7) 46 (18,9)	264 252	60 (22,7) 52 (20,6)	0,86 [0,61; 1,22] <sup>a</sup> ; k. A. 0,92 [0,64; 1,31] <sup>a</sup> ; k. A.
Gesamt	0,89 [0,69; 1,14]; 0,354 <sup>a</sup>				

Endpunkt- kategorie  Endpunkt Studie	Interventions- gruppe Tiotropium/ Olo- daterol		Kontrollgruppe  Tiotropium		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Schwere Exazerbationen					
<i>Woche 24</i>					
TONADO 1 TONADO 2	keine Daten verfügbar				
<i>Woche 52</i>					
TONADO 1 TONADO 2	229 243	6 (2,6) 11 (4,5)	264 252	11 (4,2) 5 (2,0)	0,63 [0,24; 1,67] <sup>a</sup> ; k. A. 2,28 [0,80; 6,47] <sup>a</sup> ; k. A.
Gesamt	Heterogenität: Q = 3,12; df = 1; p = 0,077; I <sup>2</sup> = 68 % <sup>a</sup>				
Gesundheitszustand (PGR) <sup>e</sup>					
	N <sup>h</sup>	Wert zu Stu- dienende MW <sup>a</sup> (SE)	N <sup>h</sup>	Wert zu Stu- dienende MW <sup>a</sup> (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert
<i>Woche 24</i>					
TONADO 1 TONADO 2	226 237	2,99 (0,07) 3,05 (0,07)	257 242	3,21 (0,06) 3,13 (0,07)	-0,22 [-0,40; -0,04]; k. A. -0,08 [-0,26; 0,11]; k. A.
Gesamt	-0,15 [-0,28; -0,01]; 0,032 <sup>a</sup>				
<i>Woche 52</i>					
TONADO 1 TONADO 2	226 237	2,98 (0,07) 2,89 (0,07)	257 242	3,05 (0,07) 3,20 (0,07)	-0,08 [-0,26; 0,11]; k. A. -0,30 [-0,49; -0,11]; k. A.
Gesamt	Heterogenität: Q = 2,64; df = 1; p = 0,104; I <sup>2</sup> = 62,2 %				
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)					
	N <sup>h</sup>	Wert zu Stu- dienende MW <sup>a</sup> (SE)	N <sup>h</sup>	Wert zu Stu- dienende MW <sup>a</sup> (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert
<i>Woche 24</i>					
TONADO 1 TONADO 2	222 237	71,33 (0,89) 70,92 (0,86)	259 237	69,98 (0,84) 69,70 (0,85)	1,35 [-1,04; 3,75]; k. A. 1,22 [-1,15; 3,59]; k. A.
Gesamt	1,28 [-0,40; 2,97]; 0,135 <sup>a</sup>				
<i>Woche 52</i>					
TONADO 1 TONADO 2	222 237	72,21 (0,91) 71,04 (0,88)	259 237	71,32 (0,85) 68,24 (0,87)	0,89 [-1,55; 3,33]; k. A. 2,80 [0,38; 5,23]; k. A.
Gesamt	1,85 [-0,02; 3,72]; 0,052 <sup>a</sup>				

Endpunkt- kategorie  Endpunkt Studie	Interventions- gruppe Tiotropium/ Olo- daterol		Kontrollgruppe  Tiotropium		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
SGRQ-Responder <sup>f</sup>					
<i>Woche 24</i>					
TONADO 1	221	140 (63,3) <sup>c</sup>	247	114 (46,2) <sup>c</sup>	1,37 [1,16; 1,62] <sup>d</sup> ; <0,001 <sup>j</sup>
TONADO 2	228	135 (59,2) <sup>c</sup>	233	123 (52,8) <sup>c</sup>	1,12 [0,95; 1,32] <sup>d</sup> ; 0,212 <sup>j</sup>
Gesamt	Heterogenität: Q = 2,87; df = 1; p = 0,090; I <sup>2</sup> = 65,2 % <sup>a</sup>				
<i>Woche 52</i>					
TONADO 1	221	119 (53,8) <sup>c</sup>	247	123 (49,8) <sup>c</sup>	1,08 [0,91; 1,29] <sup>d</sup> ; k. A.
TONADO 2	228	120 (52,6) <sup>c</sup>	233	116 (49,8) <sup>c</sup>	1,06 [0,89; 1,26] <sup>d</sup> ; k. A.
Gesamt	1,07 [0,95; 1,21]; 0,282 <sup>a</sup>				
<b>Nebenwirkungen</b>					
UE					
<i>Woche 24</i>					
TONADO 1 TONADO 2	keine Daten verfügbar				
<i>Woche 52</i>					
TONADO 1	229	163 (71,2)	264	179 (67,8)	
TONADO 2	243	168 (69,1)	252	185 (73,4)	
SUE					
<i>Woche 24</i>					
TONADO 1 TONADO 2	keine Daten verfügbar				
<i>Woche 52</i>					
TONADO 1	229	21 (9,2)	264	39 (14,8)	0,62 [0,38; 1,02]; k. A.
TONADO 2	243	36 (14,8)	252	39 (15,5)	0,96 [0,63; 1,45]; k. A.
Gesamt	Heterogenität: Q = 1,70; df = 1; p = 0,192; I <sup>2</sup> = 41,3 % <sup>a</sup>				
Abbruch wegen UE					
<i>Woche 24</i>					
TONADO 1 TONADO 2	keine Daten verfügbar				
<i>Woche 52</i>					

Endpunkt- kategorie  Endpunkt Studie	Interventions- gruppe Tiotropium/ Olo- daterol		Kontrollgruppe  Tiotropium		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
TONADO 1	229	8 (3,5)	264	18 (6,8)	0,51 [0,23; 1,16]; k. A.
TONADO 2	243	16 (6,6)	252	27 (10,7)	0,61 [0,34; 1,11]; k. A.
Gesamt					0,58 [0,36; 0,93]; 0,024 <sup>a</sup>
<p>a: Meta-Analyse mit zufälligen Effekten nach DerSimonian und Laird  b: Patienten mit TDI-Gesamtscore von <math>\geq 1</math> Punkt  c: Berechnung des IQWiG  d: Berechnung aus GLM  e: PGR bildet den Gesundheitsstatus auf einer Skala von 1 (sehr viel besser) über 4 (keine Änderung) bis 7 (sehr viel schlechter) ab  f: Patienten mit einer Reduktion des SGRQ-Gesamtscore um <math>\geq 4</math> Punkte  g: Berechnung basierend auf den Änderungen zu Studienende (Mittelwerten und Standardfehlern) des MMRM  h: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren  j: unbedingter exakter Test (CZM-Methode nach Andrés)</p> <p>COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; EQ-5D: European Quality of Life 5-Dimensions; GLM: generalisiertes lineares Modell; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: Mixed Models for Repeated Measurements; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PGR: Patient's Global Rating; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; SE: Standardfehler; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TDI: Transition-Dyspnea-Index; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>					

- b) Erwachsene Patienten mit COPD bei darüberhinausgehenden Schweregraden (30 % ≤ FEV1 < 50 % Soll bzw. FEV1 < 30 % oder respiratorische Insuffizienz) mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr:

Endpunkt- kategorie	Interventions- gruppe		Kontrollgruppe		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Endpunkt Studie	Tiotropium/ Olo- daterol		Tiotropium		
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
<b>Mortalität</b>					
Gesamtmortalität					
<i>Woche 24</i>					
TONADO 1 TONADO 2	keine Daten verfügbar				
<i>Woche 52</i>					
TONADO 1 TONADO 2	45 31	1 (2,1) 1 (3,2)	28 40	2 (7,1) 0 (0)	0,31 [0,03; 3,27]; 0,331 3,84 [0,16; 91,24]; k.A.
Gesamt	0,87 [0,08; 9,87]; 0,909 <sup>a</sup>				
<b>Morbidität</b>					
COPD-Symptome (TDI-Responder) <sup>b</sup>					
<i>Woche 24</i>					
TONADO 1 TONADO 2	44 28	26 (59,1) <sup>c</sup> 15 (53,6) <sup>c</sup>	26 38	14 (53,8) <sup>c</sup> 20 (52,6) <sup>c</sup>	1,10 [0,71; 1,69] <sup>d</sup> ; k. A. 1,02 [0,64; 1,61] <sup>d</sup> ; k. A.
Gesamt	1,06 [0,77; 1,45]; 0,720 <sup>a</sup>				
<i>Woche 52</i>					
TONADO 1 TONADO 2	44 28	25 (56,8) <sup>c</sup> 17 (60,7) <sup>c</sup>	26 38	10 (38,5) <sup>c</sup> 21 (55,3) <sup>c</sup>	1,48 [0,85; 2,56] <sup>d</sup> ; k. A. 1,10 [0,73; 1,66] <sup>d</sup> ; k. A.
Gesamt	1,22 [0,88; 1,70]; 0,231 <sup>a</sup>				
Moderate und schwere Exazerbationen					
<i>Woche 24</i>					
TONADO 1 TONADO 2	keine Daten verfügbar				
<i>Woche 52</i>					
TONADO 1 TONADO 2	45 31	23 (51,1) 18 (58,1)	28 40	12 (42,9) 22 (55,0)	1,19 [0,71; 1,99] <sup>a</sup> ; k. A. 1,06 [0,70; 1,59] <sup>a</sup> ; k. A.
Gesamt	1,11 [0,80; 1,53]; 0,535 <sup>a</sup>				
Schwere Exazerbationen					
<i>Woche 24</i>					
TONADO 1 TONADO 2	keine Daten verfügbar				

Endpunkt- kategorie  Endpunkt Studie	Interventions- gruppe Tiotropium/ Olo- daterol		Kontrollgruppe  Tiotropium		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
<i>Woche 52</i>					
TONADO 1	45	8 (17,8)	28	0 (0)	10,72 [0,64; 178,74] <sup>a</sup> ; k. A.
TONADO 2	31	6 (19,4)	40	3 (7,5)	2,58 [0,70; 9,51] <sup>a</sup> ; k. A.
Gesamt	3,32 [1,02; 10,84]; 0,047 <sup>a</sup>				
Gesundheitszustand (PGR) <sup>e</sup>					
	N <sup>h</sup>	Wert zu Stu- dienende MW <sup>a</sup> (SE)	N <sup>h</sup>	Wert zu Stu- dienende MW <sup>a</sup> (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert
<i>Woche 24</i>					
TONADO 1	45	3,24 (0,17)	26	3,30 (0,23)	-0,06 [-0,62; 0,49]; k. A. Hedge's g: -0,06 [-0,54; 0,43] <sup>g</sup> ; k. A.
TONADO 2	30	2,77 (0,22)	40	3,57 (0,19)	-0,80 [-1,38; -0,23]; k. A. Hedge's g: -0,66 [-1,14; -0,17] <sup>g</sup> ; k. A.
Gesamt	Heterogenität: Q = 3,28; df = 1; p = 0,070; I <sup>2</sup> = 69,5 % <sup>a</sup>				
<i>Woche 52</i>					
TONADO 1	45	3,35 (0,18)	26	3,42 (0,24)	-0,07 [-0,65; 0,52]; k. A.
TONADO 2	30	3,05 (0,26)	40	3,18 (0,20)	-0,13 [-0,72; -0,46]; k. A.
Gesamt	-0,10 [-0,52; 0,32]; 0,638 <sup>a</sup>				
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)					
<i>Woche 24 und 52</i>					
TONADO 1	keine Daten verfügbar				
TONADO 2	keine Daten verfügbar				
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
SGRQ-Responder <sup>f</sup>					
<i>Woche 24</i>					
TONADO 1	43	24 (55,8) <sup>c</sup>	24	9 (37,5) <sup>c</sup>	1,49 [0,83; 2,66] <sup>d</sup> ; k. A.
TONADO 2	30	15 (50,0) <sup>c</sup>	36	15 (41,7) <sup>c</sup>	1,20 [0,71; 2,03] <sup>d</sup> ; k. A.
Gesamt	1,32 [0,90; 1,95]; 0,160 <sup>a</sup>				
<i>Woche 52</i>					
TONADO 1	43	20 (46,5) <sup>c</sup>	24	11 (45,8) <sup>c</sup>	1,02 [0,59; 1,74] <sup>d</sup> ; k. A.
TONADO 2	30	11 (36,7) <sup>c</sup>	36	18 (50,0) <sup>c</sup>	0,73 [0,41; 1,30] <sup>d</sup> ; k. A.
Gesamt	0,87 [0,59; 1,29]; 0,497 <sup>a</sup>				

Endpunkt- kategorie	Interventions- gruppe Tiotropium/ Olo- daterol		Kontrollgruppe Tiotropium		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Nebenwirkungen</b>					
UE					
<i>Woche 24</i>					
TONADO 1 TONADO 2	keine Daten verfügbar				
<i>Woche 52</i>					
TONADO 1 TONADO 2	45 31	35 (77,8) 30 (96,8)	28 40	24 (85,7) 35 (87,5)	
SUE					
<i>Woche 24</i>					
TONADO 1 TONADO 2	keine Daten verfügbar				
<i>Woche 52</i>					
TONADO 1 TONADO 2	45 31	12 (26,7) 9 (29,0)	28 40	9 (32,1) 7 (17,5)	0,83 [0,40; 1,71]; k. A. 1,66 [0,70; 3,96]; k. A.
Gesamt	1,12 [-0,57; 2,21]; 0,735 <sup>a</sup>				
Abbruch wegen UE					
<i>Woche 24</i>					
TONADO 1 TONADO 2	keine Daten verfügbar				
<i>Woche 52</i>					
TONADO 1 TONADO 2	45 31	7 (15,6) 5 (16,1)	28 40	5 (17,9) 2 (5,0)	0,87 [0,31; 2,48]; k. A. 3,23 [0,67; 15,53]; k. A.
Gesamt	Heterogenität: Q = 1,87; df = 1; p = 0,172; I <sup>2</sup> = 46,5 % <sup>a</sup>				
<p>a: Meta-Analyse mit zufälligen Effekten nach DerSimonian und Laird  b: Patienten mit TDI-Gesamtscore von <math>\geq 1</math> Punkt  c: Berechnung des IQWiG  d: Berechnung aus GLM  e: PGR bildet den Gesundheitsstatus auf einer Skala von 1 (sehr viel besser) über 4 (keine Änderung) bis 7 (sehr viel schlechter)  ab  f: Patienten mit einer Reduktion des SGRQ-Gesamtscore um <math>\geq 4</math> Punkte  g: Berechnung basierend auf den Änderungen zu Studienende (Mittelwerten und Standardfehlern) des MMRM  h: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren</p> <p>COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; EQ-5D: European Quality of Life 5-Dimensions; GLM: generalisiertes lineares Modell; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: Mixed Models for Repeated Measurements; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PGR: Patient's Global Rating; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; SE: Standardfehler; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TDI: Transition-Dyspnea-Index; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>					

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

- a) Erwachsene Patienten mit COPD ab einem mittleren Schweregrad ( $50 \% \leq FEV1 < 80 \%$  Soll):  
ca. 2.160.000 bis 2.550.000
- b) bei darüberhinausgehenden Schweregraden ( $30 \% \leq FEV1 < 50 \%$  Soll bzw.  $FEV1 < 30 \%$  oder respiratorische Insuffizienz) mit  $\geq 2$  Exazerbationen pro Jahr:  
ca. 182.000 bis 230.000

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

## 4. Therapiekosten

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

**Jahrestherapiekosten:**

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>	
Tiotropium/Olodaterol	917,93 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>	
<b>a) Erwachsene Patienten mit COPD ab einem mittleren Schweregrad</b>	
Tiotropium	659,32 €
<b>Und/oder langwirksame Beta-2-Sympathomimetika</b>	
Formoterol	318,21 €
Indacaterol	259,88 € - 387,79 €
Olodaterol	540,52 €
Salmeterol	438,32 €
<b>b) Erwachsene Patienten mit darüberhinausgehenden Schweregraden mit <math>\geq 2</math> Exazerbationen pro Jahr</b>	
<b>zusätzlich inhalative Corticosteroide</b>	
Beclometason	108,47 €
Fluticason	247,85 €

Arzneimittelkosten abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte. Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2016

## **II. Inkrafttreten**

- 1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 4. Februar 2016 in Kraft.**
- 2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 15. August 2016 befristet.**

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 4. Februar 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **6. Anhang**

### **6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger**



## 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)  
Tiotropium/Olodaterol**

Vom 4. Februar 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 4. Februar 2016 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 7. Januar 2016 (BAnz AT 16.02.2016 B3), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um die Wirkstoffkombination Tiotropium/Olodaterol wie folgt ergänzt:

### **Tiotropium/Olodaterol**

Zugelassenes Anwendungsgebiet<sup>1</sup>

Spolto<sup>®</sup> Respimat<sup>®</sup> ist indiziert als Bronchodilatator zur Dauerbehandlung, um bei erwachsenen Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) die Symptome zu lindern.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a) Erwachsene Patienten mit COPD ab einem mittleren Schweregrad ( $50 \% \leq FEV1^2 < 80 \% \text{ Soll}$ )<sup>3</sup>:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Tiotropium:

Hinweis für einen geringen Zusatznutzen.

b) bei darüberhinausgehenden Schweregraden ( $30 \% \leq FEV1 < 50 \% \text{ Soll}$  bzw.  $FEV1 < 30 \%$  oder respiratorische Insuffizienz) mit  $\geq 2$  Exazerbationen pro Jahr:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Tiotropium und zusätzlich ICS:

Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen.

<sup>1</sup> laut Zulassung vom 1. Juli 2015

<sup>2</sup> FEV1: expiratorische Einsekundenkapazität

<sup>3</sup> Diese Population enthält Patienten mit COPD-Schweregrad II (keine Einschränkung über die Anzahl der Exazerbationen) und Patienten mit COPD-Schweregraden  $\geq$  III mit  $< 2$  Exazerbationen pro Jahr.



Studienergebnisse

a) Erwachsene Patienten mit COPD ab einem mittleren Schweregrad ( $50\% \leq FEV1 < 80\%$  Soll):

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Interventionsgruppe Tiotropium/Olodaterol		Kontrollgruppe Tiotropium		Intervention vs. Kontrolle RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Mortalität</b>					
<b>Gesamtmortalität</b>					
Woche 24					
TONADO 1	keine Daten verfügbar				
TONADO 2					
Woche 52					
TONADO 1	229	4 (1,7)	264	3 (1,1)	1,54 [0,35; 6,80]; 0,571
TONADO 2	243	3 (1,2)	252	4 (1,6)	0,78 [0,18; 3,44]; 0,740
Gesamt					1,09 [0,38; 3,13]; 0,868 <sup>a</sup>
<b>Morbidität</b>					
<b>COPD-Symptome (TDI-Responder)<sup>b</sup></b>					
Woche 24					
TONADO 1	223	124 (55,6) <sup>c</sup>	248	126 (50,8) <sup>c</sup>	1,09 [0,92; 1,30] <sup>d</sup> ; k. A.
TONADO 2	233	130 (55,8) <sup>c</sup>	236	119 (50,4) <sup>c</sup>	1,11 [0,93; 1,31] <sup>d</sup> ; k. A.
Gesamt					1,10 [0,98; 1,24]; 0,119 <sup>a</sup>
Woche 52					
TONADO 1	223	122 (54,7) <sup>c</sup>	248	131 (52,8) <sup>c</sup>	1,04 [0,88; 1,23] <sup>d</sup> ; k. A.
TONADO 2	233	129 (55,4) <sup>c</sup>	236	111 (47,0) <sup>c</sup>	1,18 [0,99; 1,41] <sup>d</sup> ; k. A.
Gesamt					1,10 [0,98; 1,25]; 0,116 <sup>a</sup>
<b>Moderate und schwere Exazerbationen</b>					
Woche 24					
TONADO 1	keine Daten verfügbar				
TONADO 2					
Woche 52					
TONADO 1	229	45 (19,7)	264	60 (22,7)	0,86 [0,61; 1,22] <sup>a</sup> ; k. A.
TONADO 2	243	46 (18,9)	252	52 (20,6)	0,92 [0,64; 1,31] <sup>a</sup> ; k. A.
Gesamt					0,89 [0,69; 1,14]; 0,354 <sup>a</sup>
<b>Schwere Exazerbationen</b>					
Woche 24					
TONADO 1	keine Daten verfügbar				
TONADO 2					
Woche 52					
TONADO 1	229	6 (2,6)	264	11 (4,2)	0,63 [0,24; 1,67] <sup>a</sup> ; k. A.
TONADO 2	243	11 (4,5)	252	5 (2,0)	2,28 [0,80; 6,47] <sup>a</sup> ; k. A.
Gesamt					Heterogenität: $Q = 3,12$ ; $df = 1$ ; $p = 0,077$ ; $I^2 = 68\%$ <sup>a</sup>
<b>Gesundheitszustand (PGR)<sup>e</sup></b>					
	N <sup>f</sup>	Wert zu Studienende MW <sup>g</sup> (SE)	N <sup>f</sup>	Wert zu Studienende MW <sup>g</sup> (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert
Woche 24					
TONADO 1	226	2,99 (0,07)	257	3,21 (0,06)	-0,22 [-0,40; -0,04]; k. A.
TONADO 2	237	3,05 (0,07)	242	3,13 (0,07)	-0,08 [-0,26; 0,11]; k. A.
Gesamt					-0,15 [-0,28; -0,01]; 0,032 <sup>a</sup>



Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Interventionsgruppe Tiotropium/Olodaterol		Kontrollgruppe Tiotropium		Intervention vs. Kontrolle RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Woche 52</b>					
TONADO 1	226	2,98 (0,07)	257	3,05 (0,07)	-0,08 [-0,26; 0,11]; k. A.
TONADO 2	237	2,89 (0,07)	242	3,20 (0,07)	-0,30 [-0,49; -0,11]; k. A.
Gesamt	Heterogenität: Q = 2,64; df = 1; p = 0,104; I <sup>2</sup> = 62,2 %				
<b>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</b>					
	N <sup>h</sup>	Wert zu Studienende MW <sup>a</sup> (SE)	N <sup>h</sup>	Wert zu Studienende MW <sup>a</sup> (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert
<b>Woche 24</b>					
TONADO 1	222	71,33 (0,89)	259	69,98 (0,84)	1,35 [-1,04; 3,75]; k. A.
TONADO 2	237	70,92 (0,86)	237	69,70 (0,85)	1,22 [-1,15; 3,59]; k. A.
Gesamt	1,28 [-0,40; 2,97]; 0,135 <sup>a</sup>				
<b>Woche 52</b>					
TONADO 1	222	72,21 (0,91)	259	71,32 (0,85)	0,89 [-1,55; 3,33]; k. A.
TONADO 2	237	71,04 (0,88)	237	68,24 (0,87)	2,80 [0,38; 5,23]; k. A.
Gesamt	1,85 [-0,02; 3,72]; 0,052 <sup>a</sup>				
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
<b>SGRQ-Responder<sup>f</sup></b>					
<b>Woche 24</b>					
TONADO 1	221	140 (63,3) <sup>c</sup>	247	114 (46,2) <sup>c</sup>	1,37 [1,16; 1,62] <sup>d</sup> ; < 0,001 <sup>f</sup>
TONADO 2	228	135 (59,2) <sup>c</sup>	233	123 (52,8) <sup>c</sup>	1,12 [0,95; 1,32] <sup>d</sup> ; 0,212 <sup>f</sup>
Gesamt	Heterogenität: Q = 2,87; df = 1; p = 0,090; I <sup>2</sup> = 65,2 % <sup>a</sup>				
<b>Woche 52</b>					
TONADO 1	221	119 (53,8) <sup>c</sup>	247	123 (49,8) <sup>c</sup>	1,08 [0,91; 1,29] <sup>d</sup> ; k. A.
TONADO 2	228	120 (52,6) <sup>c</sup>	233	116 (49,8) <sup>c</sup>	1,06 [0,89; 1,26] <sup>d</sup> ; k. A.
Gesamt	1,07 [0,95; 1,21]; 0,282 <sup>a</sup>				
<b>Nebenwirkungen</b>					
<b>UE</b>					
<b>Woche 24</b>					
TONADO 1	keine Daten verfügbar				
TONADO 2	keine Daten verfügbar				
<b>Woche 52</b>					
TONADO 1	229	163 (71,2)	264	179 (67,8)	
TONADO 2	243	168 (69,1)	252	185 (73,4)	
<b>SUE</b>					
<b>Woche 24</b>					
TONADO 1	keine Daten verfügbar				
TONADO 2	keine Daten verfügbar				
<b>Woche 52</b>					
TONADO 1	229	21 (9,2)	264	39 (14,8)	0,62 [0,38; 1,02]; k. A.
TONADO 2	243	36 (14,8)	252	39 (15,5)	0,96 [0,63; 1,45]; k. A.
Gesamt	Heterogenität: Q = 1,70; df = 1; p = 0,192; I <sup>2</sup> = 41,3 % <sup>a</sup>				
<b>Abbruch wegen UE</b>					
<b>Woche 24</b>					
TONADO 1	keine Daten verfügbar				
TONADO 2	keine Daten verfügbar				



Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Interventionsgruppe Tiotropium/Olodaterol		Kontrollgruppe Tiotropium		Intervention vs. Kontrolle  RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Woche 52					
TONADO 1	229	8 (3,5)	264	18 (6,8)	0,51 [0,23; 1,16]; k. A.
TONADO 2	243	16 (6,6)	252	27 (10,7)	0,61 [0,34; 1,11]; k. A.
Gesamt					0,58 [0,36; 0,93]; 0,024 <sup>a</sup>

a: Meta-Analyse mit zufälligen Effekten nach DerSimonian und Laird

b: Patienten mit TDI-Gesamtscore von  $\geq 1$  Punkt

c: Berechnung des IQWiG

d: Berechnung aus GLM

e: PGR bildet den Gesundheitsstatus auf einer Skala von 1 (sehr viel besser) über 4 (keine Änderung) bis 7 (sehr viel schlechter) ab

f: Patienten mit einer Reduktion des SGRQ-Gesamtscore um  $\geq 4$  Punkte

g: Berechnung basierend auf den Änderungen zu Studienende (Mittelwerten und Standardfehlern) des MMRM

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

j: unbedingter exakter Test (CZM-Methode nach Andrés)

COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; EQ-5D: European Quality of Life 5-Dimensions; GLM: generalisiertes lineares Modell; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: Mixed Models for Repeated Measurements; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PGR: Patient's Global Rating; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; SE: Standardfehler; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TDI: Transition-Dyspnea-Index; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

b) Erwachsene Patienten mit COPD bei darüberhinausgehenden Schweregraden ( $30\% \leq FEV1 < 50\%$  Soll bzw.  $FEV1 < 30\%$  oder respiratorische Insuffizienz) mit  $\geq 2$  Exazerbationen pro Jahr:

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Interventionsgruppe Tiotropium/Olodaterol		Kontrollgruppe Tiotropium		Intervention vs. Kontrolle  RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	

Mortalität

Gesamtmortalität

Woche 24

TONADO 1  
TONADO 2  
keine Daten verfügbar

Woche 52

TONADO 1	45	1 (2,1)	28	2 (7,1)	0,31 [0,03; 3,27]; 0,331
TONADO 2	31	1 (3,2)	40	0 (0)	3,84 [0,16; 91,24]; k. A.
Gesamt					0,87 [0,08; 9,87]; 0,909 <sup>a</sup>

Morbidität

COPD-Symptome (TDI-Responder)<sup>b</sup>

Woche 24

TONADO 1	44	26 (59,1) <sup>c</sup>	26	14 (53,8) <sup>c</sup>	1,10 [0,71; 1,69] <sup>d</sup> ; k. A.
TONADO 2	28	15 (53,6) <sup>c</sup>	38	20 (52,6) <sup>c</sup>	1,02 [0,64; 1,61] <sup>d</sup> ; k. A.
Gesamt					1,06 [0,77; 1,45]; 0,720 <sup>a</sup>

Woche 52

TONADO 1	44	25 (56,8) <sup>c</sup>	26	10 (38,5) <sup>c</sup>	1,48 [0,85; 2,56] <sup>d</sup> ; k. A.
TONADO 2	28	17 (60,7) <sup>c</sup>	38	21 (55,3) <sup>c</sup>	1,10 [0,73; 1,66] <sup>d</sup> ; k. A.
Gesamt					1,22 [0,88; 1,70]; 0,231 <sup>a</sup>

Moderate und schwere Exazerbationen

Woche 24

TONADO 1  
TONADO 2  
keine Daten verfügbar



Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Interventionsgruppe Tiotropium/Olodaterol		Kontrollgruppe Tiotropium		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
<b>Woche 52</b>					
TONADO 1	45	23 (51,1)	28	12 (42,9)	1,19 [0,71; 1,99] <sup>a</sup> ; k. A.
TONADO 2	31	18 (58,1)	40	22 (55,0)	1,06 [0,70; 1,59] <sup>a</sup> ; k. A.
Gesamt					1,11 [0,80; 1,53]; 0,535 <sup>a</sup>
<b>Schwere Exazerbationen</b>					
<b>Woche 24</b>					
TONADO 1	keine Daten verfügbar				
TONADO 2	keine Daten verfügbar				
<b>Woche 52</b>					
TONADO 1	45	8 (17,8)	28	0 (0)	10,72 [0,64; 178,74] <sup>a</sup> ; k. A.
TONADO 2	31	6 (19,4)	40	3 (7,5)	2,58 [0,70; 9,51] <sup>a</sup> ; k. A.
Gesamt					3,32 [1,02; 10,84]; 0,047 <sup>a</sup>
<b>Gesundheitszustand (PGR)<sup>e</sup></b>					
	N <sup>h</sup>	Wert zu Studienende MW <sup>a</sup> (SE)	N <sup>h</sup>	Wert zu Studienende MW <sup>a</sup> (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert
<b>Woche 24</b>					
TONADO 1	45	3,24 (0,17)	26	3,30 (0,23)	-0,06 [-0,62; 0,49]; k. A. Hedge's g: -0,06 [-0,54; 0,43] <sup>g</sup> ; k. A.
TONADO 2	30	2,77 (0,22)	40	3,57 (0,19)	-0,80 [-1,38; -0,23]; k. A. Hedge's g: -0,66 [-1,14; -0,17] <sup>g</sup> ; k. A.
Gesamt					Heterogenität: Q = 3,28; df = 1; p = 0,070; I <sup>2</sup> = 69,5 % <sup>a</sup>
<b>Woche 52</b>					
TONADO 1	45	3,35 (0,18)	26	3,42 (0,24)	-0,07 [-0,65; 0,52]; k. A.
TONADO 2	30	3,05 (0,26)	40	3,18 (0,20)	-0,13 [-0,72; -0,46]; k. A.
Gesamt					-0,10 [-0,52; 0,32]; 0,638 <sup>a</sup>
<b>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</b>					
<b>Woche 24 und 52</b>					
TONADO 1	keine Daten verfügbar				
TONADO 2	keine Daten verfügbar				
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
<b>SGRQ-Responder<sup>f</sup></b>					
<b>Woche 24</b>					
TONADO 1	43	24 (55,8) <sup>c</sup>	24	9 (37,5) <sup>c</sup>	1,49 [0,83; 2,66] <sup>d</sup> ; k. A.
TONADO 2	30	15 (50,0) <sup>c</sup>	36	15 (41,7) <sup>c</sup>	1,20 [0,71; 2,03] <sup>d</sup> ; k. A.
Gesamt					1,32 [0,90; 1,95]; 0,160 <sup>a</sup>
<b>Woche 52</b>					
TONADO 1	43	20 (46,5) <sup>c</sup>	24	11 (45,8) <sup>c</sup>	1,02 [0,59; 1,74] <sup>d</sup> ; k. A.
TONADO 2	30	11 (36,7) <sup>c</sup>	36	18 (50,0) <sup>c</sup>	0,73 [0,41; 1,30] <sup>d</sup> ; k. A.
Gesamt					0,87 [0,59; 1,29]; 0,497 <sup>a</sup>
<b>Nebenwirkungen</b>					
<b>UE</b>					
<b>Woche 24</b>					
TONADO 1	keine Daten verfügbar				
TONADO 2	keine Daten verfügbar				



Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Interventionsgruppe Tiotropium/Olodaterol		Kontrollgruppe Tiotropium		Intervention vs. Kontrolle RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Woche 52</b>					
TONADO 1	45	35 (77,8)	28	24 (85,7)	
TONADO 2	31	30 (96,8)	40	35 (87,5)	
<b>SUE</b>					
<b>Woche 24</b>					
TONADO 1	keine Daten verfügbar				
TONADO 2	keine Daten verfügbar				
<b>Woche 52</b>					
TONADO 1	45	12 (26,7)	28	9 (32,1)	0,83 [0,40; 1,71]; k. A.
TONADO 2	31	9 (29,0)	40	7 (17,5)	1,66 [0,70; 3,96]; k. A.
Gesamt					1,12 [-0,57; 2,21]; 0,735 <sup>a</sup>
<b>Abbruch wegen UE</b>					
<b>Woche 24</b>					
TONADO 1	keine Daten verfügbar				
TONADO 2	keine Daten verfügbar				
<b>Woche 52</b>					
TONADO 1	45	7 (15,6)	28	5 (17,9)	0,87 [0,31; 2,48]; k. A.
TONADO 2	31	5 (16,1)	40	2 (5,0)	3,23 [0,67; 15,53]; k. A.
Gesamt					Heterogenität: Q = 1,87; df = 1; p = 0,172; I <sup>2</sup> = 46,5 % <sup>a</sup>

a: Meta-Analyse mit zufälligen Effekten nach DerSimonian und Laird

b: Patienten mit TDI-Gesamtscore von  $\geq 1$  Punkt

c: Berechnung des IQWiG

d: Berechnung aus GLM

e: PGR bildet den Gesundheitsstatus auf einer Skala von 1 (sehr viel besser) über 4 (keine Änderung) bis 7 (sehr viel schlechter) ab

f: Patienten mit einer Reduktion des SGRQ-Gesamtscore um  $\geq 4$  Punkte

g: Berechnung basierend auf den Änderungen zu Studienende (Mittelwerten und Standardfehlern) des MMRM

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

COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; EQ-5D: European Quality of Life 5-Dimensions; GLM: generalisiertes lineares Modell; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: Mixed Models for Repeated Measurements; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PGR: Patient's Global Rating; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; SE: Standardfehler; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TDI: Transition-Dyspnea-Index; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

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

a) Erwachsene Patienten mit COPD ab einem mittleren Schweregrad ( $50 \% \leq FEV1 < 80 \%$  Soll):

ca. 2 160 000 bis 2 550 000

b) bei darüberhinausgehenden Schweregraden ( $30 \% \leq FEV1 < 50 \%$  Soll bzw.  $FEV1 < 30 \%$  oder respiratorische Insuffizienz) mit  $\geq 2$  Exazerbationen pro Jahr:

ca. 182 000 bis 230 000

### 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

### 4. Therapiekosten

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Tiotropium/Olodaterol	917,93 €



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>	
a) Erwachsene Patienten mit COPD ab einem mittleren Schweregrad	
Tiotropium	659,32 €
Und/oder langwirksame Beta-2-Sympathomimetika	
Formoterol	318,21 €
Indacaterol	259,88 € – 387,79 €
Olodaterol	540,52 €
Salmeterol	438,32 €
b) Erwachsene Patienten mit darüberhinausgehenden Schweregraden mit $\geq 2$ Exazerbationen pro Jahr	
zusätzlich inhalative Corticosteroide	
Beclometason	108,47 €
Fluticason	247,85 €

Arzneimittelkosten abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte. Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2016

### II.

#### Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 4. Februar 2016 in Kraft.
  2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 15. August 2016 befristet.
- 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 4. Februar 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 13. August 2015 ein Dossier zum Wirkstoff Tiotropium/Olodaterol eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 16. November 2015 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

#### **2.2 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:

##### **2.2.1 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"*

##### **2.2.2 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"*

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

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

##### **2.2.4 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 Tiotropium/Olodaterol - Gemeinsamer ... Seite 1 von 4

Sie sind hier:

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



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

## Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tiotropium/Olodaterol

### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Tiotropium/Olodaterol
- **Handelsname:** Spiolto® Respimat®
- **Therapeutisches Gebiet:** COPD (Krankheiten des Atmungssystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.08.2015
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 16.11.2015
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 07.12.2015
- **Beschlussfassung:** Anfang Februar 2016
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2015-08-15-D-175)

- [Modul 1 \(205.5 kB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-910/2015-08-13\\_Modul1\\_TiotropiumOlodaterol.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-910/2015-08-13_Modul1_TiotropiumOlodaterol.pdf))
- [Modul 2 \(140.8 kB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-911/2015-08-13\\_Modul\\_TiotropiumOlodaterol.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-911/2015-08-13_Modul_TiotropiumOlodaterol.pdf))

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/183/>

16.11.2015

- [Modul 3 \(884.5 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-912/2015-08-13_Modul3A_TiotropiumOlodaterol.pdf)
- [Modul 4 \(2.9 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-913/2015-08-13_Modul4A_TiotropiumOlodaterol.pdf)

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(578.2 kB, PDF\)](https://www.g-ba.de/downloads/91-1033-183/2014-11-25_Informationen-zVT_Tiotropium-Olodaterol.pdf)

## Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Tiotropium/Olodaterol (Spiolto® Respimat®)

Spiolto Respimat ist indiziert als Bronchodilatator zur Dauerbehandlung, um bei erwachsenen Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) die Symptome zu lindern.

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Zweckmäßige Vergleichstherapie für die Wirkstoffkombination Tiotropium/Olodaterol als bronchialerweiternde Erhaltungstherapie bei Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) ist:

- ab einem mittleren Schweregrad ( $50\% \leq FEV1 < 80\%$  Soll): langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol) oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropium) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen
- bei darüberhinausgehenden Schweregraden ( $30\% \leq FEV1 < 50\%$  Soll bzw.  $FEV1 < 30\%$  oder respiratorische Insuffizienz) mit  $\geq 2$  Exazerbationen pro Jahr: zusätzlich inhalative Corticosteroide

Stand der Information: November 2014

*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 16.11.2015 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(785.2 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-914/2015-11-12_Nutzenbewertung-IQWiG_Tiotropium-Olodaterol.pdf)

## Stellungnahmeverfahren

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 07.12.2015
- Mündliche Anhörung: 21.12.2015

### 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 - Tiotropium/Olodaterol - 2015-08-15-D-175*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155.5 kB, Word\)](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)  
([http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14\\_AnIII\\_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.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 Unternehmen, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztgesellschaften 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 **07.12.2015** elektronisch an den G-BA  
([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de))

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Tiotropium/Olodaterol - 2015-08-15-D-175*) zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. 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 21.12.2015 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 14.12.2015 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 Februar 2016). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

## **2. Ablauf der mündlichen Anhörung**

### **Gemeinsamer Bundesausschuss**

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 21.12.2015 um 14:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA  
Wirkstoff Tiotropium/Olodaterol**

Stand: 10.12.2015

### **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
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	07.12.2015
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	03.12.2015
Deutsche Atemwegsliga und Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin	06.12.2015
AstraZeneca GmbH	07.12.2015
Novartis Pharma GmbH	07.12.2015
Teva GmbH	07.12.2015
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	07.12.2015

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	Pfannkuche, Hr. Dr. Disse, Hr. Dr. Dr. Kögler, Hr. Dr. Geier, Fr.
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	Killian, Hr. Dr. Westermayer, Hr.
Deutsche Atemwegsliga und Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin	Vogelmeier, Hr. Prof. Dr. Kardos, Hr. Dr.
AstraZeneca GmbH	Hipp, Fr. Hörnig, Hr. Dr.
Novartis Pharma GmbH	Lossi, Fr. Dr. Than, Hr. Dr.
Teva GmbH	Kruse, Fr. Dr. Glatte, Fr.
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	Rasch, Hr. Dr.

#### 4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
<b>Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG</b>						
Pfannkuche, Hr. Dr.	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Disse, Hr. Dr. Dr.	ja	ja	ja	nein	nein	nein
Kögler, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Geier, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
<b>GlaxoSmithKline GmbH &amp; Co. KG</b>						
Killian, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Westermayer , Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
<b>Deutsche Atemwegsliga und Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin</b>						
Vogelmeier, Hr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Kardos, Hr. Dr.	nein	ja	ja	nein	nein	nein
<b>AstraZeneca GmbH</b>						
Hipp, Fr. Dr.	nein	ja	ja	nein	nein	ja
Hörnig, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
<b>Novartis Pharma GmbH</b>						
Lossi, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Than, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
<b>Teva GmbH</b>						
Kruse, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Glatte, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
<b>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.</b>						
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein

## **5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens**

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### **5.1 Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG**

Datum	7. Dezember 2015
Stellungnahme zu	Tiotropium/Olodaterol (Spiolto® Respimat®)
Stellungnahme von	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
<p><b>Vorwort</b></p> <p>Die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG (nachfolgend BI) nimmt im Folgenden Stellung zur frühen Nutzenbewertung von Tiotropium/Olodaterol (Spiolto<sup>®</sup> Respimat<sup>®</sup>) in der Indikation chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD) (BI, 2015).</p> <p>Die Stellungnahme gliedert sich in 11 Abschnitte. Sie erfolgt unter Berücksichtigung der Anforderungen, die sich aus der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), den regulatorischen Anforderungen sowie den Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau der Stellungnahme im Detail.</p> <p><b>Tabelle 1: Aufbau der Stellungnahme</b></p> <table border="1" data-bbox="147 861 1111 1345"> <thead> <tr> <th>Abschnitt</th> <th>Thema</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>Zusammenfassung der Evidenzlage und wesentliche Aspekte der Stellungnahme</td> </tr> <tr> <td>1.1</td> <td>Zusammenfassung der Evidenzlage entsprechend dem Frühbewertungsdossier</td> </tr> <tr> <td>1.2</td> <td>Zusammenfassung der Stellungnahme zur Dossierbewertung</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Allgemeine Aspekte</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>24-Wochen-Daten zu Tiotropium/Olodaterol sind relevant für die Bewertung des Zusatznutzens</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Moderate und schwere Exazerbationen müssen getrennt voneinander betrachtet werden</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>Die Anzahl der Exazerbationen ist relevant für die Nutzenbewertung</td> </tr> </tbody> </table>	Abschnitt	Thema	1	Zusammenfassung der Evidenzlage und wesentliche Aspekte der Stellungnahme	1.1	Zusammenfassung der Evidenzlage entsprechend dem Frühbewertungsdossier	1.2	Zusammenfassung der Stellungnahme zur Dossierbewertung	2	Allgemeine Aspekte	3	24-Wochen-Daten zu Tiotropium/Olodaterol sind relevant für die Bewertung des Zusatznutzens	4	Moderate und schwere Exazerbationen müssen getrennt voneinander betrachtet werden	5	Die Anzahl der Exazerbationen ist relevant für die Nutzenbewertung	
Abschnitt	Thema																
1	Zusammenfassung der Evidenzlage und wesentliche Aspekte der Stellungnahme																
1.1	Zusammenfassung der Evidenzlage entsprechend dem Frühbewertungsdossier																
1.2	Zusammenfassung der Stellungnahme zur Dossierbewertung																
2	Allgemeine Aspekte																
3	24-Wochen-Daten zu Tiotropium/Olodaterol sind relevant für die Bewertung des Zusatznutzens																
4	Moderate und schwere Exazerbationen müssen getrennt voneinander betrachtet werden																
5	Die Anzahl der Exazerbationen ist relevant für die Nutzenbewertung																

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
6	Der Vergleich zu Olodaterol muss bei der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt werden. Olodaterol ist neben Formoterol und Salmeterol zVT	
7	Die Teilpopulation 2 kann nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden	
8	Änderung Endpunktkategorie	
8.1	Der Endpunkt TDI-Responder ist der Endpunktkategorie „schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen“ zuzuordnen	
8.2	Die Endpunktkategorie Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse ist der Endpunktkategorie „schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen“ zuzuordnen	
9	Die Reduktion der Notfallmedikation ist als patientenrelevanter Endpunkt zu berücksichtigen	
10	Meta-Analyse mit festen oder zufälligen Effekten	
11	Sonstige Aspekte	
11.1	Aktualisierte Bewertung der Kosten	
11.2	Nachreichung der EQ-5D-VAS-Daten	
11.3	Angaben zu Häufigkeiten auf PT/SOC-Ebene	
<b>Tabelle 2: Abkürzungsverzeichnis</b>		
<b>Abkürzung</b>	<b>Erklärung</b>	
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung	
BDI	Baseline Dyspnea Index	
BI	Boehringer Ingelheim	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (chronisch-obstruktive Lungenerkrankung)	
CRQ	Chronic Respiratory Disease Questionnaire	
EMA	European Medicines Agency	
EQ-5D	European Quality of Life 5-Dimensions	
FDA	Food and Drug Administration	
FEV1	Forced Expiratory Volume in one second (forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde; expiratorische Einsekundenkapazität)	
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss	
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung	
GOLD	Global Initiative for Obstructive Lung Disease	
HR	Hazard Ratio	
ICS	inhaled corticosteroid (inhalative Kortikosteroide)	
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen	
KI	Konfidenzintervall	
LABA	Long-Acting Beta-2-Agonist (langwirksame Beta-2-Sympathomimetika)	
LAMA	Long-Acting Muscarinic Antagonist (langwirksame Anticholinergika)	
MWD	Mittelwertdifferenz	
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie	
OR	Odds Ratio	
PGR	Patient's Global Rating	
PT	Preferred Term	
pU	pharmazeutischer Unternehmer	
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
RR	Relatives Risiko	
RV	Ratenverhältnis	
SABA	Short-Acting Beta-2-Agonist (kurzwirksame Beta-2-Sympathomimetika)	
SGB	Sozialgesetzbuch	
SGRQ	St. George's Respiratory Questionnaire	
SMQ	Standardized MedDRA Queries	
SOC	System Organ Classes	
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	
TDI	Transition Dyspnea Index	
UE	Unerwünschtes Ereignis	
UEA	Unerwünschtes Ereignis, das zum Therapieabbruch führte	
VAS	Visuelle Analogskala	
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie	

### Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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>1 <u>Zusammenfassung der Evidenzlage und wesentliche Aspekte der Stellungnahme</u></b></p> <p><b>1.1 <u>Zusammenfassung der Evidenzlage entsprechend dem Frühbewertungs-dossier</u></b></p> <p>Spiolto® Respimat® (Tiotropium/Olodaterol) führt zu einer signifikanten Verbesserung der Lungenfunktion, der COPD-Symptomatik (Atemnot/Dyspnoe) und der Lebensqualität sowie zu einem geringeren Verbrauch an Notfallmedikation sowie weniger Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse im Vergleich zu Spiriva® Respimat® (Tiotropium).</p> <p>Entsprechend der Empfehlung der zVT (zweckmäßige Vergleichstherapie) durch den G-BA wurden die Ergebnisse für die Nutzenbewertung getrennt nach zwei Teilpopulationen dargestellt, die in den Zulassungsstudien nicht präspezifiziert waren und aus der Studienpopulation post hoc selektiert wurden. Eine Analyse der Daten von Patienten, die leitlinienkonform behandelt wurden, war nur für Teilpopulation 1 (Schweregrad II und Schweregrad III-IV mit &lt;2 Exazerbationen pro Jahr) vollständig möglich.</p> <p>In der Teilpopulation 1 ergab sich nach 24 Wochen im Vergleich zu Tiotropium in der Monotherapie eine klinisch relevante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen durch den SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire). Weiterhin zeigte sich im Vergleich zur zVT eine relevante Vermeidung von UE (Therapieabbrüche aufgrund von UE) sowie Reduktion der Notfallmedikation. Darüber hinaus ergab sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für Patienten vom COPD-Schweregrad II hinsichtlich der Reduktion der moderaten Exazerbationen.</p>	<p>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität, zur Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen ergibt sich für Tiotropium/Olodaterol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tiotropium bei der Teilpopulation a) ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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 statistisch signifikanten Ergebnisse, die aus Sicht von BI einen Zusatznutzen von Tiotropium/Olodaterol gegenüber der vom G-BA empfohlenen zVT Tiotropium in der Teilpopulation 1 darstellen, sind in der nachstehenden Tabelle zusammengefasst:</p> <p><b>Tabelle 3: Zusammenfassende Ergebnisdarstellung Tiotropium/Olodaterol versus Tiotropium für die Teilpopulation 1</b></p> <table border="1" data-bbox="280 762 1415 1374"> <thead> <tr> <th>Endpunkt</th> <th>Population</th> <th>Effektschätzer [95%-KI] Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium</th> <th>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4"><b>Morbidität</b></td> </tr> <tr> <td colspan="4"><b>Exazerbationen<sup>1</sup></b></td> </tr> <tr> <td rowspan="2"><b>Alle</b></td> <td>Schweregrad II</td> <td>RV 0,54 [0,36; 0,81]</td> <td rowspan="2"><b>beträchtlich</b> Hinweis</td> </tr> <tr> <td>Schweregrad IV</td> <td>RV 0,29 [0,11; 0,81]</td> </tr> <tr> <td><b>Moderate und schwere</b></td> <td>Schweregrad II</td> <td>RV 0,56 [0,37; 0,84]</td> <td><b>beträchtlich</b> Hinweis</td> </tr> <tr> <td><b>Moderate</b></td> <td>Schweregrad II</td> <td>RV 0,52 [0,34; 0,80]</td> <td><b>beträchtlich</b> Hinweis</td> </tr> </tbody> </table>		Endpunkt	Population	Effektschätzer [95%-KI] Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	<b>Morbidität</b>				<b>Exazerbationen<sup>1</sup></b>				<b>Alle</b>	Schweregrad II	RV 0,54 [0,36; 0,81]	<b>beträchtlich</b> Hinweis	Schweregrad IV	RV 0,29 [0,11; 0,81]	<b>Moderate und schwere</b>	Schweregrad II	RV 0,56 [0,37; 0,84]	<b>beträchtlich</b> Hinweis	<b>Moderate</b>	Schweregrad II	RV 0,52 [0,34; 0,80]	<b>beträchtlich</b> Hinweis	
Endpunkt	Population	Effektschätzer [95%-KI] Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens																									
<b>Morbidität</b>																												
<b>Exazerbationen<sup>1</sup></b>																												
<b>Alle</b>	Schweregrad II	RV 0,54 [0,36; 0,81]	<b>beträchtlich</b> Hinweis																									
	Schweregrad IV	RV 0,29 [0,11; 0,81]																										
<b>Moderate und schwere</b>	Schweregrad II	RV 0,56 [0,37; 0,84]	<b>beträchtlich</b> Hinweis																									
<b>Moderate</b>	Schweregrad II	RV 0,52 [0,34; 0,80]	<b>beträchtlich</b> Hinweis																									

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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)
<b>Einsatz von Notfallmedikation<sup>2</sup></b>				
<b>Hübe/Tag an Notfallmedikation</b>	Schwergrade III+IV	MWD: -1,03 [-1,52; -0,54]	<b>beträchtlich</b> Hinweis	
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität<sup>3</sup></b>				
<b>Krankheitsspezifische Lebensqualität - St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)</b>				
<b>SGRQ-Responder</b>	Gesamte Teilpopulation 1	RR 1,24 [1,10; 1,39] <0,001	<b>beträchtlich</b> Hinweis	
<b>Nebenwirkungen<sup>1</sup></b>				
<b>Therapieabbrüche aufgrund von UE</b>	Gesamte Teilpopulation 1	RR 0,58 [0,36; 0,93] <0,05	<b>gering</b> Hinweis	
<sup>1</sup> nach 52 Wochen <sup>2</sup> gemittelt über 52 Wochen <sup>3</sup> nach 24 Wochen				
Für die Teilpopulation 2 (Schweregrad III-IV mit $\geq 2$ Exazerbationen pro Jahr) war aufgrund des Bezugszeitraums der Betrachtung der Exazerbationshäufigkeit nicht feststellbar, ob die ICS-Therapie leitlinienkonform initiiert wurde (siehe Abschnittl 7). Für				In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität, zur Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen verbleiben

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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>diese Teilpopulation kann daher kein Zusatznutzen abgeleitet werden.</p> <p><b>1.2 Zusammenfassung der Stellungnahme zur Dossierbewertung</b></p> <p><b>Die nachfolgenden spezifischen Aspekte sind nach Ansicht von BI bei der Bestimmung des Zusatznutzens von Spiolto® Respimat® zu berücksichtigen:</b></p> <p><b>24-Wochen-Daten zu Tiotropium/Olodaterol sind relevant für die Bewertung des Zusatznutzens</b></p> <p>Auswertungen nach 24-Wochen entsprechen grundsätzlich den Anforderungen der Zulassungsbehörden wie auch des G-BA. In den der Nutzenbewertung zugrunde liegenden TONADO 1+2 Studien wurde die Veränderung im SGRQ Gesamtwert am Tag 169 (also nach 24 Wochen) in der gepoolten Studienpopulation als primärer Endpunkt prä-spezifiziert. Für Tiotropium/Olodaterol versus Tiotropium ergibt sich für die gesamte Teilpopulation 1 ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Gerade bei der Bewertung der Lebensqualität ist die Unsicherheit bei Auswertungen nach 52 Wochen erhöht. Daher sind bei der Bewertung des Zusatznutzens im Hinblick auf die Lebensqualität die Ergebnisse nach 24 Wochen zu berücksichtigen, wie dies bereits in früheren Nutzenbewertungen erfolgte.</p> <p><b>Getrennte Betrachtung der moderaten und schweren Exazerbationen und Einbeziehung der Anzahl der Exazerbationen</b></p> <p>Im Hinblick auf die Verfahrensgleichheit bei Nutzenbewertungen innerhalb derselben Indikation und Wirkstoffklasse sind aus der Sicht von BI auch für Tiotropium/Olodaterol</p>	<p>für Tiotropium/Olodaterol + ICS gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tiotropium + ICS bei der Teilpopulation b) keine positiven Ergebnisse hinsichtlich einer Verbesserung des therapie relevanten Nutzens. Der G-BA stellt einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen fest.</p> <p>Ausführungen zum Heranziehen der Daten zum Zeitpunkt 24-Wochen siehe Antwort zu Punkt 3 <u>„Auswertungen nach 24-Wochen entsprechen Anforderungen der Zulassungsbehörden wie auch des G-BA“</u>.</p> <p>Siehe Antwort zum Punkt 4 <u>„Moderate und</u></p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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 moderaten und schweren Exazerbationen getrennt voneinander zu betrachten, insbesondere vor dem Hintergrund der verschiedenen Schweregrade der beiden Exazerbationsdefinitionen. Wie im Modul 4 und in der Stellungnahme ausgeführt, ergibt sich für Patienten mit COPD vom Schweregrad II somit ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Tiotropium/Olodaterol im Vergleich zu Tiotropium bezüglich der Anzahl von moderaten Exazerbationen. Zudem ist zur Bewertung des patientenrelevanten Zusatznutzens bezüglich Exazerbationen die Operationalisierung als jährliche Raten der Exazerbationen heranzuziehen.</p> <p><b>Die Endpunktkategorie Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse ist den schwerwiegenden Symptomen zuzuordnen</b></p> <p>Aus einer nachgereichten Analyse geht hervor, dass der Anteil der SUE an den UEs, die zum Studienabbruch führten, in der Teilpopulation 1 in beiden Armen bei über 50 % lag. Daraus leitet sich ab, dass dieser Endpunkt den schwerwiegenden Symptomen zugeordnet werden muss. Somit ergibt sich – wie im Dossier bereits ausgeführt – mindestens ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für die Teilpopulation 1 im Sinne einer relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen.</p> <p><b>Der Vergleich zu Olodaterol muss bei der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt werden. Olodaterol ist neben Formoterol und Salmeterol zVT</b></p> <p>BI hat im Modul 4 ergänzend den Vergleich zu Olodaterol dargestellt. Der Vergleich zu Olodaterol wurde in der Nutzenbewertung als nicht bewertungsrelevant eingestuft. BI stellt reich mit der Stellungnahme weitere Analysen zum Vergleich gegenüber Olodaterol als ergänzende zVT ein und beansprucht darauf ebenfalls einen Zusatznutzen.</p>	<p><u>schwere Exazerbationen müssen getrennt voneinander betrachtet werden</u>“.</p> <p>Siehe Antwort zum Punkt 8.2 <u>„Die Endpunktkategorie Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse ist der Endpunktkategorie „schwerwiegende / schwere Symptome / Folge-komplikationen“ zuzuordnen</u>“.</p> <p>Siehe Antwort zum Punkt 6 <u>„Der Vergleich zu Olodaterol muss bei der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt werden. Olo-</u></p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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>Sowohl nach 24 als auch 52 Wochen ergibt sich für die Teilpopulation 1 ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen hinsichtlich verschiedener patientenrelevanter Endpunkte. Darüber hinaus ergibt sich für die Teilpopulation 2 kein Nachteil – auch nicht in Bezug auf schwere Exazerbationen – für Tiotropium/Olodaterol versus Olodaterol.</p> <p><b>Die Teilpopulation 2 kann nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden</b></p> <p>Die Teilpopulation 2 kann nicht zur Betrachtung des Zusatznutzens herangezogen werden und daher kein Beleg für einen geringeren Nutzen attestiert werden. Die Teilpopulation 2 lässt sich anhand der verfügbaren Daten nicht scharf abgrenzen, und sehr wahrscheinlich wird ein beträchtlicher Teil der Patienten nicht berücksichtigt, die tatsächlich zur Teilpopulation 2 gehören müssten. Zum Beispiel ist schon die Population der Patienten mit ICS Therapie und 1 Exazerbation im Jahr vor Studieneinschluss ungefähr genauso groß wie die Teilpopulation 2. Ergänzende Analysen (Tiotropium/Olodaterol versus Olodaterol, Patienten der GOLD-Kategorien C/D) lassen den Schluss zu, dass kein Nachteil von Tiotropium/Olodaterol zu erwarten ist.</p>	<p><u>Olodaterol ist neben Formoterol und Salmeterol zweckmäßige Vergleichstherapie“.</u></p> <p>Siehe Antwort zum Punkt 7 „<u>Die Teilpopulation 2 kann nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden</u>“.</p>
Seite ii	<p><b>2 <u>Allgemeine Aspekte</u></b></p> <p>Kommentar zu Abschnitt 1.1 Verlauf des Projekts der Dossierbewertung            BI begrüßt ausdrücklich die Einbindung externer Sachverständiger und Patientenvertreter in der frühen Nutzenbewertung. In der vorliegenden Dossierbewertung (IQWiG, 2015a) wurde jedoch ausgeführt, dass keine externen Sachverständigen die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen konnten, An-</p>	<p>Bezüglich der Beteiligung von Experten oder Patientenorganisationen sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht.            Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverständigen</p>

	<p>fragen bei Fachgesellschaften bezüglich einer Beteiligung erfolglos blieben und darüber hinaus keine Rückmeldungen von Patienten bzw. Patientenorganisationen eingegangen sind. Für BI stellt sich in diesem Zusammenhang die Frage, welche Fachgesellschaften kontaktiert und welche Patienten bzw. Patientenorganisationen eingebunden wurden.</p>	<p>einzuholen.</p>
<p>Seite 25, Zeile 6ff. Seite 54, Zeile 10ff.</p>	<p><b>3 <u>24-Wochen-Daten zu Tiotropium/Olodaterol sind relevant für die Bewertung des Zusatznutzens</u></b></p> <p>Das IQWiG schließt in seiner Bewertung zu den Nutzendimensionen Morbidität und Lebensqualität die Ergebnisse der 24-Wochen-Daten grundsätzlich aus und berichtet diese auch nicht in der Dossierbewertung. Stattdessen hat das IQWiG ausschließlich die Ergebnisse zum Zeitpunkt 52 Wochen berücksichtigt. Dieses Vorgehen wird damit begründet, dass Auswertungen über längere Zeiträume geeigneter seien, Aussagen zur längerfristigen Wirksamkeit zu machen.</p> <p><u>Auswertungen nach 24-Wochen entsprechen Anforderungen der Zulassungsbehörden wie auch des G-BA</u></p> <p>BI hat im Frühbewertungsdossier (<i>Modul 4a, Abschnitt 4.3.1.3.1.6</i>) Studienergebnisse zum Effekt von Tiotropium/Olodaterol auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Teilpopulation 1 vorgelegt. Diese zeigen zum Zeitpunkt 24 Wochen einen statistisch signifikanten Vorteil bezüglich des Anteils der SGRQ-Responder im Vergleich zur Monotherapie mit Tiotropium für die gesamte Teilpopulation 1. Diese Studienergebnisse stellen nach Auffassung von BI bewertungsrelevante Evidenz für einen patientenrelevanten Zusatznutzen dar.</p> <p>Die TONADO-Studien wurden im Dialog mit den regulatorischen Behörden so geplant, dass sie confirmatorische Aussagen zu Auswirkungen auf die Lungenfunktion und gesundheitsbezogene Lebensqualität nach 24 Wochen ermöglichen. Dementsprechend wurden als primäre Endpunkte der TONADO-Studien präspezifiziert geplant:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- auf Einzelstudien-Ebene ausgewertete Endpunkte der Lungenfunktion sowie</li> <li>- die Veränderung im SGRQ Gesamtwert am Tag 169 (also nach 24 Wochen) in der gepoolten Studienpopulation</li> </ul> <p>Die Fallzahl wurde so festgelegt, dass eine Überlegenheit der Kombinationstherapie</p>	<p>Sowohl in Empfehlungen zur Entwicklung von Arzneimitteln in der Behandlung der COPD der EMA wird zur Untersuchung eines Effektes auf Exazerbationen eine Studiedauer von mind. einem Jahr empfohlen. Gleichzeitig wird auch angeraten, dass für kurzfristige Effekte auf COPD-Symptome, die in Studien mit einer Dauer von 12 bis 24 Wochen gezeigt wurden, eine nachhaltige Wirksamkeit in Studien mit einer Dauer von mindestens einem Jahr zu zeigen sei.</p> <p>In diesem Verfahren wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Studien mit einer Laufzeit von 52 Wochen vorgelegt und Auswertungen sowohl zum Zeitpunkt 24 Wochen als auch zum Zeitpunkt 52 Wochen im Dossier dargestellt. Daten für den Zeitpunkt 24</p>

aus Tiotropium/Olodaterol gegenüber der Monotherapie mit Tiotropium gezeigt werden konnte. Die zusätzliche Beobachtungszeit von weiteren 28 Wochen wurde geplant, um die Arzneimittelsicherheit über ein volles Behandlungsjahr zu bewerten und Daten zu COPD-Exazerbationen über ein vollständiges Kalenderjahr zu gewinnen.

Diese Studienplanung war das Ergebnis von Gesprächen mit den regulatorischen Behörden FDA und EMA, deren Empfehlungen somit Rechnung getragen wurde: In ihren entsprechenden Leitlinien für Arzneimittelstudien fordern die Arzneimittelbehörden zu COPD-Symptomen eine Mindeststudiendauer von 6 Monaten, zur Untersuchung eines Effektes auf Exazerbationen eine Dauer von einem Jahr (EMA, 2012; U.S. Department of Health and Human Services et al., 2007). Die Bewertung der regulatorischen Behörden, wonach sich Therapieeffekte auf patientenrelevante Endpunkte bei der COPD nach 24 Wochen valide bewerten lassen, wird vom G-BA geteilt: Der G-BA hat als Einschlusskriterium für Studien, die zur Bestimmung des Zusatznutzens herangezogen werden können, eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen festgelegt, was durch das IQWiG übernommen wurde. Somit sind 24-Wochen-Daten aus der Sicht des G-BA prinzipiell als Datengrundlage für die Bewertung des Zusatznutzens geeignet.

#### Bei der Bewertung der Lebensqualität ist die Unsicherheit bei 52 Wochen erhöht

Ein Vorteil im Hinblick auf die Lebensqualität auch nach 52 Wochen ist wünschenswert, aber methodisch schwieriger zu zeigen. Ein einzelner Wert nach 52 Wochen reflektiert nicht unbedingt die Langzeitwirkung über diese lange Zeitperiode. Werte nach 52 Wochen sind beispielsweise mehr von Studienabbrüchen beeinflusst. Darüber hinaus nimmt die Variabilität der Veränderungen des SGRQ zum Ausgangswert mit der Zeit zu. Zudem wird es mit zunehmender Studiendauer für die Patienten vor dem Hintergrund ihrer chronisch progredienten Erkrankung schwieriger, den eigenen Gesundheitszustand zu Beginn der Studie als Referenzpunkt für die Bewertung des aktuellen Gesundheitszustands zu erinnern (Erinnerungs-Bias). Dies erschwert es, einen statistisch signifikanten Effekt zu beobachten, und führt somit zu einer erhöhten Unsicherheit im Vergleich zu den Daten nach 24 Wochen. Um diesem Umstand gerecht zu werden, hätte im Fall einer präspezifizierten primären Analyse nach 52 Wochen eine entsprechend höhere Fallzahl geplant werden müssen. Da jedoch in Absprache mit den Zulas-

Wochen lagen jedoch nicht für alle Endpunkte vor und - darüber hinaus - zeigen vorhandene Daten zu Woche 24, wie z.B. für den Endpunkt SGRQ-Responder, keine höhere Ergebnissicherheit im Vergleich zu Daten der Woche 52. Da der G-BA die Auffassung vertritt, dass die Nachhaltigkeit von Effekten insbesondere bei chronischen Krankheiten in Studien mit einer Dauer von einem Jahr zu zeigen ist, sind für die Entscheidung über den Zusatznutzen von Tiotropium/Olodaterol die Ergebnisse nach 52 Wochen hier ausschlaggebend und Daten zum Zeitpunkt 24 Wochen wurden zusätzlich dargestellt, haben jedoch keinen weiteren Einfluss auf das Ergebnis zum Ausmaß des Zusatznutzens.

In der Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zeigte sich für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ-Responder) weder zu Woche 24 noch zu Woche 52 für beide Patientenpopulationen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Ein Zusatznutzen von Tiotropium/Olodaterol im Vergleich zu Tiotropium ist für diesen Endpunkt nicht belegt.

sungsbehörden (EMA, FDA) ein Bewertungszeitraum von 24 Wochen als hinreichend für eine Aussage zur Wirksamkeit bzgl. der Lebensqualität erachtet wurde, wurden die TONADO-Studien auf eine Beobachtungszeit von 24 Wochen hin geplant.

Darüber hinaus trat im konkreten Fall der TONADO-Studien ein weiterer Faktor hinzu, der die Studienergebnisse zur Lebensqualität systematisch – und mit zunehmender Studiendauer immer stärker – zu Ungunsten der Tiotropium/Olodaterol-Therapie verzerrt haben könnte:

In den TONADO-Studien konnten alle Patienten als Notfallmedikation im Fall von stark beeinträchtigenden Symptomen das inhalative kurzwirksame Beta-Mimetikum (SABA) Salbutamol anwenden. Bereits in der ersten Behandlungswoche war ein höherer Einsatz von Notfallmedikation unter der Monotherapie mit Tiotropium, verglichen mit Tiotropium/Olodaterol zu sehen. Dieser Unterschied nahm im Studienverlauf kontinuierlich zu (Abbildung 1) und war über den gesamten Studienzeitraum statistisch signifikant (s. Anlage 3, *Zusatzanalyse 2*).

**Abbildung 1: Verbrauch der Notfallmedikation im Studienverlauf**

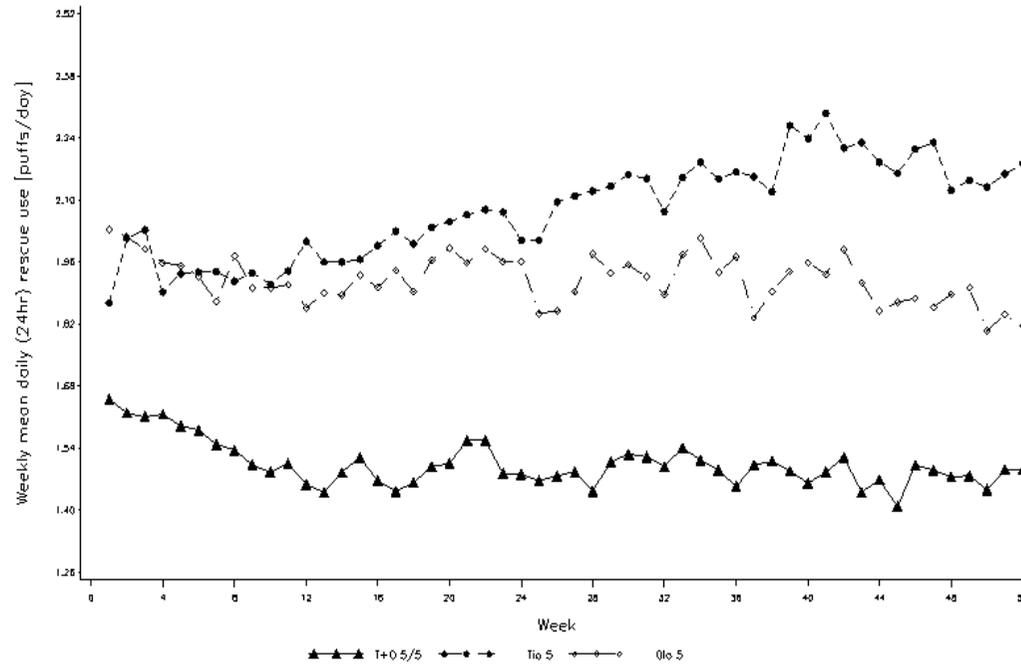


Figure 1.1.3.2.7 Adjusted weekly mean (SE) daily rescue medication use (puffs/day) over 52 weeks  
 Full analysis set (1,227.5) and (2,37.6), patients with correct non-use of ICS  
 The adjusted mean (SE) are obtained from fitting an analysis of covariance (ANCOVA) model with categorical effect of treatment ...baseline as covariate.  
 Number of patients contributing to the ANCOVA model in each treatment group: T+0.5/5(47.1) Tio 5(52) Olc 5(48)  
 Common baseline mean (SE): 2.307 (0.094)

maple-030 (akt)mean\_daily\_van\_03DEC2015

Der Gebrauch von Notfallmedikation hat vermutlich Einfluss auf die SGRQ Werte der Patienten. Studiendaten zum Effekt von Salbutamol auf den SGRQ konnten von BI nicht aufgefunden werden, da Salbutamol bereits in der Zeit vor der Entwicklung des SGRQ-Fragebogeninstruments ausgiebig untersucht wurde. Es gibt jedoch Evidenz, wonach eine Behandlung mit Salbutamol zu einer signifikanten Verbesserung eines anderen etablierten Fragebogeninstruments zur Messung der Lebensqualität bei COPD führt, nämlich des Chronic Respiratory Disease Questionnaire (CRQ) (Guyatt et al., 1989).

Dies könnte erklären, weshalb nach 24 Wochen ein Zusatznutzen bei den SGRQ-Respondern von Tiotropium/Olodaterol gegenüber Tiotropium beobachtet wurde, während nach 52 Wochen nur noch ein numerischer Vorteil bei diesem Endpunkt besteht, der aber nicht mehr statistisch signifikant ist. Jedoch ist zwischen der Woche 24 und der Woche 52 der Unterschied im Verbrauch an Notfallmedikation zwischen Tiotropium/Olodaterol und Tiotropium noch weiter angestiegen, so dass dieser Unterschied im Verbrauch an Notfallmedikation den Vergleich der SGRQ-Responder entscheidend beeinflussen haben könnte.

Im Gegensatz dazu sieht man bei der Lungenfunktion, die aufgrund der Vorgaben für die Messung der Lungenfunktion an den Studientagen (keine Anwendung von Salbutamol für mindestens 8 Stunden vor der Lungenfunktionsmessung) durch die kurzwirksame Notfallmedikation nicht beeinflusst wird, konstante Effekte von Tiotropium/Olodaterol gegenüber Tiotropium auch nach 52 Wochen.

Das unterschiedliche Ausmaß des Einsatzes von Notfallmedikation zwischen der Tiotropium/Olodaterol-Kombination und der Tiotropium-Monotherapie könnte darauf zurückzuführen sein, dass die Notfallmedikation ihre Wirkung über denselben Rezeptor (beta-2-adrenerger Rezeptor) erzielt wie Olodaterol. Patienten mit einer Tiotropium Monotherapie, die Notfallmedikation einsetzen, nehmen gewissermaßen eine Selbstselektion der Kombinationstherapie vor.

Betrachtet man hingegen den Vergleich von Tiotropium/Olodaterol zum LABA Olodaterol als Monotherapie, bleibt der Vorteil der Kombinationstherapie im Gebrauch von Notfallmedikation über den gesamten Studienverlauf relativ konstant. Dementsprechend zeigt sich beim Vergleich von Tiotropium/Olodaterol ggü. Olodaterol auch ein Zusatznutzen bei den SGRQ-Respondern sowohl nach 24 als auch 52 Wochen.

Somit weisen auch aufgrund der ungleichen Häufigkeit der Anwendung von Notfallmedikation die Studiendaten zu Woche 52 – im Vergleich der Tiotropium/Olodaterol-Kombination und der Tiotropium-Monotherapie – einen erhöhten Verzerrungsgrad gegenüber denjenigen nach 24 Wochen auf.

Patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität und Lebensqualität sowie die Verringerung von Nebenwirkungen. (vgl. § 2 Abs. 3 i.V.m. §5 Abs. 5 Satz 1 der AM-NutzenV). Der pharmazeutische Unternehmer hat nicht valide belegt, inwieweit sich „Lungenfunktion FEV1“ oder der „Einsatz von Notfallmedikation“ auf Mortalität, Morbidität Lebensqualität und Verringerung von Nebenwirkungen auswirken.

Die Endpunkte Einsatz von Notfallmedikation und Lungenfunktion (FEV1) werden als Surrogatendpunkte beurteilt und fließen nicht mit

Aus diesen Gründen sind bei der Bewertung des Zusatznutzens im Hinblick auf die Lebensqualität auch die Ergebnisse nach 24 Wochen zu berücksichtigen.

24-Wochen-Daten in früheren Nutzenbewertungen berücksichtigt

Der G-BA hat in den bereits abgeschlossenen Verfahren zur Bewertung des patientenrelevanten Zusatznutzens von inhalativen Bronchodilatoren-Kombinationen bei der COPD auf Basis von 24-Wochen-Daten einen Zusatznutzen attestiert. Eine Übersicht zu den in diesen Verfahren vorliegenden Studienbelegen und dem jeweils festgestellten Zusatznutzen zeigt die nachfolgende Tabelle:

**Tabelle 4: Übersicht zu Verfahren mit Zusatznutzenableitung anhand 24 Wochen Daten**

Intervention / Endpunkt	24-26 Wochen	48 - 52 Wochen	G-BA Beschluss
<b>Indacaterol/ Glycopyrronium</b>			
Patienten mit COPD Schweregrad II	TDI-Responder: positive Ergebnisse aus einer Studie (QUANTIFY); Interaktion +; für Subgruppe nicht signifikant	Zusatznutzen nicht belegt (keine Daten vorgelegt)	Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen; Ausmaß: gering
	CAT-Responder: positive Ergebnisse aus einer Studie (QUANTIFY)	Zusatznutzen nicht belegt (keine Daten vorgelegt)	Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen; Ausmaß: gering

in die Bewertung ein.

	Patienten mit COPD  Schweregrad III und höchstens einer Exazerbation	TDI-Responder: signifikante Ergebnisse aus einer Studie (QUANTIFY); Interaktion +; für Subgruppe signifikant	Zusatznutzen nicht belegt (keine Daten vorgelegt)	Hinweis auf einen Zusatznutzen; Ausmaß: gering	
		CAT-Responder: positive Ergebnisse aus einer Studie (QUANTIFY)	Zusatznutzen nicht belegt (keine Daten vorgelegt)	Hinweis auf einen Zusatznutzen; Ausmaß: gering	
		Exazerbationen: Signifikante Änderung der Rate moderater Exazerbationen	Zusatznutzen nicht belegt (keine Daten vorgelegt)	Hinweis auf einen Zusatznutzen; Ausmaß: gering	
	<b>Intervention / Endpunkt</b>	<b>24-26 Wochen</b>	<b>48 - 52 Wochen</b>	<b>G-BA Beschluss</b>	
	<b>Aclidinium/ Formoterol</b>				
	Patienten mit COPD  Schweregrad II	COPD-Symptome E-RS-Responder: Positive Effekte aus ACLIFORM + AUGMENT (gesamte Teilpopulation 1)	Zusatznutzen nicht belegt (Studie LAC-MD-36 ohne sig. Unterschied; in LAC-MD-32 nicht erhoben)	Hinweis auf einen Zusatznutzen; Ausmaß: gering	

Patienten mit COPD  Schweregrad III und höchstens einer Exazerbation	COPD-Symptome E-RS-Responder: Positive Effekte aus AUGMENT (nicht aus ACLIFORM)	Zusatznutzen nicht belegt (Studie LAC-MD-36 ohne sig. Unterschied; in LAC-MD-32 nicht erhoben)	Hinweis auf einen Zusatznutzen; Ausmaß: gering	
		Exazerbationen: Schwere Exazerbationen: Positive Effekte in LAC-MD-32	Hinweis auf einen Zusatznutzen; Ausmaß: beträchtlich	
<p>Mit Ausnahme der Ergebnisse zu schweren Exazerbationen bei der Bewertung von Acclidinium/Formoterol lagen hier jeweils nur statistisch signifikante positive Daten ggü. der zVT zu Woche 24-26 vor; Daten zu einem späteren Zeitpunkt wurden entweder nicht vorgelegt (Glycopyrronium/Indacaterol) oder waren nicht statistisch signifikant (Acclidinium/Formoterol). Vom G-BA wurde somit ein Zusatznutzen für positive Effekte attestiert, die zu Woche 24 nachgewiesen wurden. Im Hinblick auf mehrere im Wettbewerb stehende Arzneimittel mit demselben Wirkprinzip und innerhalb derselben zugelassenen Indikation ist eine Verfahrensgleichheit anzustreben. Dementsprechend muss in Analogie zu den oben genannten Bewertungsverfahren aus der Sicht von BI für statistisch signifikante und klinisch relevante Ergebnisse zum Zeitpunkt 24 Wochen auch für Tiotropium/Olodaterol ein Zusatznutzen gegenüber Tiotropium attestiert werden.</p> <p>Das IQWiG führt in der Dossierbewertung aus, dass sofern Auswertungen für längere Zeiträume vorliegen, Ergebnisse aus Studien längerer Dauer bevorzugt herangezogen werden, um Aussagen zu langfristigen Effekten der Behandlung zu ermöglichen. Es wird jedoch nicht festgestellt – und ist auch nicht den Allgemeinen Methoden des IQWiG (2015b) zu entnehmen – dass ausschließlich Auswertungen für längere Zeiträume herangezogen werden, wenn zugleich auch Auswertungen für kürzere Zeiträume</p>				
<p>Ausführungen zum Heranziehen der Daten zum Zeitpunkt 24-Wochen siehe Antwort zu Punkt 3 „<u>Auswertungen nach 24-Wochen entsprechen Anforderungen der Zulassungsbehörden wie auch des G-BA</u>“.</p>				

(aber noch innerhalb der Einschlusskriterien von G-BA und IQWiG) vorliegen. Dies schließt implizit eine Berücksichtigung der 24-Wochen-Daten ein.

Tiotropium/Olodaterol zeigt auch über 52 Wochen einen Zusatznutzen im Hinblick auf eine Verbesserung der Lebensqualität

BI ist der Ansicht, dass die 24-Wochen-Daten aus den oben genannten Gründen für die Ableitung des Zusatznutzens die valideste Grundlage darstellen und die 52-Wochen-Daten für sich alleine genommen mit relevanten Unsicherheiten behaftet sind. Im Kontext aller während der Studien erhobenen Daten zur Lebensqualität kann eine Einbeziehung der 52-Wochen Daten jedoch von ergänzendem Wert sein.

In den bisherigen Analysen, die die Lebensqualität punktuell nach 52 Wochen betrachten, zeigt sich für die Kombination Tiotropium//Olodaterol im Vergleich zur Monotherapie mit Tiotropium numerisch ein Vorteil hinsichtlich der SGRQ-Responder, der aber nicht mehr statistisch signifikant ist.

Mit dieser Stellungnahme legt BI neue wissenschaftliche Evidenz aus zwei weiteren Analysen vor, die alle verfügbaren Daten zur Lebensqualität berücksichtigen

In der ersten Analyse werden SGRQ-Responder so definiert, dass Patienten dann als Responder angesehen werden, wenn sie im Mittel über das gesamte Jahr eine Verbesserung der Lebensqualität verglichen mit dem Ausgangswert zu Studienbeginn um mindestens 4 Punkte aufwiesen (mittlerer SGRQ Wert über den Studienverlauf – ermittelt über die Fläche unter der Kurve). Bei dieser Analyse zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil der Kombination von Tiotropium/Olodaterol gegenüber der Monotherapie mit Tiotropium (Responder-Anteil 60,1% vs. 51,5%, Risikoverhältnis [95%-KI] 1,17 [1,04;1,31],  $p=0,009$ ; Anlage 3, *Zusatzanalyse 7, Tabellen 1.1.3.5.1-2*).

In dieser Analyse konnte somit gezeigt werden, dass ein Zusatznutzen von Tiotropium/Olodaterol gegenüber Tiotropium nicht nur punktuell nach 6 Monaten vorliegt, sondern dieser Zusatznutzen auch über die kompletten 52 Wochen des Studienverlaufs betrachtet existiert. Ein Zusatznutzen im Hinblick auf diese Endpunktkategorie ist aus Sicht von BI dadurch nachgewiesen.

	<p>Als zweite Analyse wird unterstützend eine Auswertung der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung des SGRQ Gesamtwerts herangezogen. Eine solche Analyse wurde vom IQWiG in früheren Bewertungen als patientenrelevante Betrachtungsweise vorgeschlagen (<i>IQWiG, 2015d</i>). Auch hier zeigt sich bezüglich des Erreichens einer SGRQ Response (Zeit bis zum erstmaligen Unterschreiten einer Veränderung des SGRQ gegenüber Studienbeginn um -4 Einheiten) ein Vorteil für die Kombinationstherapie gegenüber der Monotherapie mit Tiotropium (Hazard Ratio [95%-KI]: 1,18 [1,02; 1,37], p=0.0292; Anlage 3, <i>Zusatzanalyse 4, Tabelle 1.1.5.4.2</i>). D.h. die Verbesserung der Lebensqualität wird früher erreicht.</p> <p>Zusammenfassend ist daher auch bei der Berücksichtigung aller während der 52 Wochen Studiendauer erhobenen Daten ein Zusatznutzen bei der Lebensqualität, gemessen anhand des SGRQ, nachgewiesen. Unter der Therapie Tiotropium/Olodaterol erreichen mehr Patienten über die kompletten 52 Wochen gemittelt eine klinisch relevante Verbesserung, die zudem schneller einsetzt.</p> <p><u>Fazit:</u> Die Auswertungen nach 24 Wochen entsprechen den Anforderungen der Zulassungsbehörden sowie des G-BA. In Analogie zu den anderen LABA/LAMA-Nutzenbewertungsverfahren müssen die 24-Wochen-Daten berücksichtigt werden. Für Tiotropium/Olodaterol versus Tiotropium ergibt sich für die gesamte Teilpopulation 1 ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Der Gebrauch von Notfallmedikation nimmt im Verlauf der Studie im Tiotropium-Arm zu und hat möglicherweise entscheidenden Einfluss auf die SGRQ-Werte der Patienten nach 52 Wochen. Dies trägt zu einer höheren Ergebnisunsicherheit nach 52 Wochen bei, weshalb die 24-Wochen-Daten die validere Bewertungsgrundlage darstellen. Bei Betrachtung der 52-Wochen-Daten im Kontext aller während der Studien erhobenen SGRQ-Daten findet sich unter Tiotropium/Olodaterol eine statistisch signifikante Zunahme der SGRQ-Responder über den gesamten Studienverlauf.</p>	<p>Die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens eingereichten zusätzlichen Auswertungen für den Endpunkt SGRQ-Responder waren nicht konsistent zu den ursprünglichen Ergebnissen. Infolgedessen wurden die nachgereichten Auswertungen nicht für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Weitere Ausführungen zum Endpunkt SGRQ-Responder sowie Daten zum Zeitpunkt 24-Wochen siehe Antworten zum Punkt 3 „<u>Auswertungen nach 24-Wochen entsprechen Anforderungen der Zulassungsbehörden wie auch des G-BA</u>“.</p>
<p>Seite 61, Zeile 27ff.</p>	<p><b>4 <u>Moderate und schwere Exazerbationen müssen getrennt voneinander betrachtet werden</u></b></p> <p>Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung wurden die moderaten und schweren</p>	

<p>Seite 62, Zeile 1ff.</p>	<p>Exazerbationen erstmalig im Rahmen einer LABA/LAMA-Nutzenbewertung zu einem kombinierten Endpunkt zusammengefasst.</p> <p><u>Moderate und schwere Exazerbationen sind Ereignisse unterschiedlicher Schwere und sind daher getrennt zu betrachten.</u></p> <p>Exazerbationen beschleunigen die Progression der Erkrankung, verschlechtern den allgemeinen Gesundheitszustand sowie die Lebensqualität und erhöhen das Mortalitätsrisiko der Patienten. Exazerbationen sind zudem der stärkste Risikofaktor für ein erneutes Auftreten von Exazerbationen. Exazerbationen können bereits gehäuft in frühen Erkrankungsstadien der COPD auftreten. Eine Behandlung mit Tiotropium/Olodaterol führte im Vergleich zu einer Behandlung mit Tiotropium allein zu einer Reduktion von Exazerbationen. Dies trägt zum Erreichen der Therapieziele in der Indikation COPD bei.</p> <p>Im IQWiG Methodenpapier Version 4.2 wird angegeben, dass die Bewertung von kombinierten Endpunkten unter bestimmten Voraussetzungen möglich ist (<i>IQWiG, 2015b</i>). Eine wichtige Voraussetzung ist, dass die jeweiligen Komponenten von vergleichbarer Schwere sein müssen.</p> <p>BI grenzt moderate Exazerbationen von schweren Exazerbationen in den TONDADO-Studien wie folgt ab:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Moderate Exazerbationen: Einnahme von Antibiotika und / oder systemischen Kortikosteroiden ohne Hospitalisierung</li> <li>• Schwere Exazerbationen: Hospitalisierung</li> </ul> <p>Die beiden Exazerbationsformen unterscheiden sich durch die Notwendigkeit einer Hospitalisierung. Die Tatsache, stationär im Krankenhaus behandelt werden zu müssen, stellt für einen Patienten mit COPD ein besonders einschneidendes Ereignis dar. Daraus wird deutlich, dass es sich bei moderaten und schweren Exazerbationen um Ereignisse von nicht vergleichbarer Schwere handelt, sodass die Zusammenfassung als kombinierter Endpunkt zum Zweck der Bewertung nicht angemessen ist.</p> <p>In früheren Nutzenbewertungen wurden moderate und schwere Exazerbationen ge-</p>	<p>Im Dossier wurde vom pharmazeutischen Unternehmer die Betrachtung der folgenden Exazerbationsereignisse vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alle Exazerbationen</li> <li>- moderate und schwere Exazerbationen</li> <li>- moderate Exazerbationen (post hoc)</li> <li>- schwere Exazerbationen</li> </ul> <p>Der Endpunkt „Schwere Exazerbationen“ war a priori definiert, wurde separat dargestellt und für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V herangezogen. Der Endpunkt „Moderate Exazerbationen“ hingegen war ein post hoc definierter Endpunkt und die Anzahl der moderaten Exazerbationen wurden zusätzlich in dem kombinierten Endpunkt „moderate und schwere Exazerbationen“ betrachtet. Vor diesem Hintergrund wurde die Anzahl der moderaten Exazerbationen nicht separat für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V herangezogen.</p>
-----------------------------	--	---

	<p>trennt betrachtet</p> <p>In allen bislang abgeschlossenen LABA/LAMA-Nutzenbewertungen (IQWiG, 2014a; IQWiG, 2014b; IQWiG, 2015c) wurde dem dadurch Rechnung getragen, dass moderate und schwere Exazerbationen durch das IQWiG und den G-BA regelhaft getrennt betrachtet wurden.</p> <p>Im Rahmen der Nutzenbewertung A14-22 Umeclidinium/Vilanterol hat der pU die moderaten und schweren Exazerbationen zusammengefasst. Das IQWiG hat im Rahmen dieser Dossierbewertung dieses Vorgehen wie folgt kritisiert (IQWiG, 2014b):</p> <p><i>„Der pharmazeutische Unternehmer hat im Dossier moderate und schwere Exazerbationen gemeinsam ausgewertet, was zu Unsicherheiten in der Interpretation der Ergebnisse führt, da unterschiedliche Schweregrade der Symptome nicht differenziert wurden. Ebenso wurden im Rahmen der Stellungnahme lediglich Daten für den kombinierten Endpunkt aus moderaten und schweren Exazerbationen vorgelegt.“</i></p> <p>Der G-BA (2015b) ist dieser Argumentation gefolgt und führt in den „Tragenden Gründen“ zum Nutzenbeschluss bzgl. Umeclidinium/Vilanterol (Anoro®) dazu Folgendes aus:</p> <p><i>„Der pharmazeutische Unternehmer hat im Dossier moderate und schwere Exazerbationen gemeinsam ausgewertet, was zu Unsicherheiten in der Interpretation der Ergebnisse führt, da unterschiedliche Schweregrade der Symptome nicht differenziert wurden. Ebenso wurden im Rahmen der Stellungnahme lediglich Daten für den kombinierten Endpunkt aus moderaten und schweren Exazerbationen vorgelegt. Für den kombinierten Endpunkt moderate und schwere Exazerbationen liegen heterogene Studienergebnisse vor. Aussagen zum Zusatznutzen lassen sich aufgrund der Unsicherheiten in der Interpretation der Ergebnisse und aufgrund der unterschiedlichen Effektrichtung für den kombinierten Endpunkt moderate und schwere Exazerbationen nicht ableiten.“</i></p> <p><u>Fazit:</u></p> <p>Im Hinblick auf die Verfahrensgleichheit bei Nutzenbewertungen innerhalb derselben Indikation und Wirkstoffklasse sind aus der Sicht von BI auch für Tiotropium/Olodaterol die moderaten und schweren Exazerbationen getrennt voneinander zu betrachten, insbesondere vor dem Hintergrund der verschiedenen Schweregrade der beiden Exazerbationsdefinitionen. Wie im Modul 4 und in der Stellungnahme ausgeführt, ergibt sich</p>	<p>In der Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zeigte sich nach 52 Wochen für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit moderaten und schweren Exazerbationen“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen</p>
--	---	--

	für Patienten mit COPD vom Schweregrad II somit ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Tiotropium/Olodaterol im Vergleich zu Tiotropium bezüglich der Anzahl von moderaten Exazerbationen.	den Behandlungsgruppen. Somit kann kein Zusatznutzen aufgrund des Endpunktes „Moderate und schwere Exazerbationen“ abgeleitet werden.
Seite 62, Zeile 12ff.	<p><b>5 <u>Die Anzahl der Exazerbationen ist relevant für die Nutzenbewertung</u></b></p> <p>In der Nutzenbewertung wurden die Ergebnisse zum Endpunkt jährliche Rate der moderaten und schweren Exazerbationen lediglich ergänzend dargestellt, aber nicht zur Bestimmung des Zusatznutzens herangezogen. Die Bewertung der Exazerbationen erfolgt nur anhand einfacher Häufigkeiten von Patienten mit mindestens einer Exazerbation.</p> <p><u>Die Anzahl der Exazerbationen pro Jahr sind von besonderem Interesse</u></p> <p>Für die COPD ist nicht allein der Anteil der Patienten mit mindestens einer Exazerbation sondern auch die Anzahl an Exazerbationen pro Jahr von besonderem Interesse. Dies wird bereits durch die Definition der Teilpopulationen durch den G-BA untermauert: Sie erfolgt auf Grundlage der Anzahl an Exazerbationen pro Jahr. Eine Analyse von Patienten mit mindestens einer Exazerbation ignoriert jedoch diesen wichtigen Aspekt, da wiederholt auftretende Exazerbationen pro Patient nicht berücksichtigt werden. Zusätzlich werden unterschiedliche Beobachtungsdauern nicht abgebildet, was zu Verzerrungen führen kann. Daher war für die TONADO Studien die jährliche Rate an Exazerbationen als Endpunkt präspezifiziert. Dies ist auch die primäre Analysemethode in aktuellen Exazerbationsstudien (<i>U.S. National Institutes of Health, 2015; Wedzicha et al., 2013</i>).</p> <p>BI hat daher die jährlichen Raten an Exazerbationen für die frühe Nutzenbewertung herangezogen. Bei diesen Analysen zeigt sich konsistent für moderate und auch für moderate und schwere Exazerbationen kombiniert ein Zusatznutzen von Tiotropium/Olodaterol für GOLD II Patienten in der Teilpopulation 1 (Ratenverhältnis [95%-KI]: Moderate Exazerbationen 0,52 [0,34; 0,80]; moderate und schwere Exazerbationen 0,56 [0,37; 0,84]) und keine signifikanten Unterschiede bei GOLD III bzw. IV.</p> <p><b>Tabelle 5: Endpunkt Exazerbationen Tiotropium/Olodaterol versus Tiotropium für</b></p>	

**Teilpopulation 1**

Sub- gruppe	Tiotropium+ Olo- daterol		Tiotropium			Behandlungseffekt Tiotropium+Olodaterol vs. Tiotropium	
	N	n (%)	jähri- che Rate	N	n (%)	jähri- che Rate	Ratenverhältnis* [95%- KI]
<b>Moderate und schwere Exazerbationen</b>							
II	289	42 (14,5)	0,21	314	70 (22,3)	0,38	0,56 [0,37; 0,84]
III	146	44 (30,1)	0,47	154	29 (18,8)	0,33	1,42 [0,90; 2,25]
IV	37	5 (13,5)	0,12	48	13 (27,1)	0,33	0,37 [0,13; 1,04]
<b>Moderate Exazerbationen</b>							
II	289	36 (12,5)	0,18	314	65 (20,7)	0,34	0,52 [0,34; 0,80]
III	146	37 (25,3)	0,40	154	27 (17,5)	0,30	1,34 [0,82; 2,19]
IV	37	4 (10,8)	0,09	48	10 (20,8)	0,25	0,38 [0,11; 1,28]

\* basierend auf einem Negativ-Binomial-Modell

Analyse Set: TS

Das IQWiG betrachtet in seiner Bewertung lediglich den Anteil der Patienten, die min-

destens eine Exazerbationen im Studienverlauf hatten, nicht jedoch die Raten. Dies lässt den relevanten Aspekt außer Acht, dass Patienten im Studienverlauf auch noch weitere Exazerbationen erlitten haben können. Wenn eine Arzneimitteltherapie einen Patienten zwar nicht komplett von Exazerbationen befreit, ihm jedoch eine zweite oder dritte Exazerbation im selben Jahr erspart, stellt dies nach Auffassung von BI einen spürbaren Zusatznutzen dar, der bei der Nutzenbewertung berücksichtigt werden muss.

Es ergibt sich bei moderaten Exazerbationen trotzdem ein Zusatznutzen von Tiotropium/Olodaterol gegenüber Tiotropium für GOLD II Patienten (Relatives Risiko [95%-KI] 0,60 [0,41; 0,88]) (siehe Anlage 3, *Zusatzanalyse 6*). Keine signifikanten Unterschiede sind bei GOLD III und IV zu beobachten (Relatives Risiko [95%-KI]: GOLD III 1,44 [0,93; 2,24]; GOLD IV 0,56 [0,19; 1,65]).

Die Betrachtung der Exazerbationsraten berücksichtigt die individuelle Behandlungsdauer sowie die tatsächliche Anzahl aufgetretener Ereignisse:

Eine Analyse basierend auf dem Anteil der Patienten mit mindestens einer Exazerbation im Studienverlauf weist eine zusätzliche Verzerrung auf, wenn es zwischen den zu vergleichenden Therapiearmen Unterschiede im Anteil der Studienabbrecher gibt: Für einen Patienten, der die Behandlung vorzeitig abbricht, reduziert sich die Zeitspanne, innerhalb derer er eine erste Exazerbation erleiden kann, sodass weniger Patienten diesen Endpunkt erreichen. Ist dies in einem Studienarm häufiger der Fall, wird das Exazerbationsrisiko für diesen Arm im Gruppenvergleich unterschätzt. Dieses Risiko wird minimiert, wenn die Exazerbationsrate pro Patient und Jahr betrachtet wird, da die Analyse der jährlichen Raten sowohl die individuelle Behandlungsdauer der Patienten als auch die Anzahl der Exazerbationen berücksichtigt.

In den TONADO-Studien war die Zahl der vorzeitigen Studienabbrüche im Kombinationstherapiearm Tiotropium/Olodaterol signifikant geringer als unter der Monotherapie mit Tiotropium. Somit wird beim Vergleich der Anteil der Patienten mit mindestens einer Exazerbation im Studienarm mit der zVT unterschätzt, wodurch es erschwert wird, einen signifikanten Vorteil für die Kombinationstherapie zu belegen. Die Analyse beruhend auf Exazerbationsraten ist weniger anfällig für diesen Verzerrungsfaktor.

Fazit:

Zusammenfassend fordert BI, dass zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens bezüglich Exazerbationen die Operationalisierung als jährliche Raten der Exazerbatio-

In der Nutzenbewertung nach §35a SGB V wurden bzgl. des Endpunktes „Exazerbationen“ folgende Exazerbationsereignisse separat herangezogen: „moderate und schwere Exazerbationen“ und „schwere Exazerbationen“.

	<p>nen herangezogen wird. Demzufolge ist für die Subgruppe der Patienten vom COPD-Schweregrad II aus der Teilpopulation 1 ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Tiotropium/Olodaterol anzuerkennen.</p>	
<p>Seite 66, Zeile 6ff.</p>	<p><b>6 <u>Der Vergleich zu Olodaterol muss bei der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt werden. Olodaterol ist neben Formoterol und Salmeterol zVT</u></b></p> <p>BI hat für das vorliegende Nutzendossier aus den vom G-BA empfohlenen Therapieoptionen Tiotropium als zVT ausgewählt, da die Nutzenbewertung des IQWiG zum Vergleich von Tiotropium vs. LABA eindeutig einen Vorteil des LAMA gegenüber den LABA gezeigt hat (<i>IQWiG, 2012</i>).</p> <p>BI hat nach Abgabe des Frühbewertungsdossiers von Spiolto® Respimat® zur Kenntnis genommen, dass der G-BA im Rahmen der Duaklir® Genuair®/Brimica® Genuair®-Nutzenbewertung einen Vergleich einer LABA/LAMA-Kombination gegenüber einer LABA Monotherapie für angemessen hält (<i>G-BA, 2015a</i>). Aus diesem Grund sieht BI es als gerechtfertigt an, dass Olodaterol auch als ergänzende zVT bei der Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden kann. BI fügt aus diesem Grund dieser Stellungnahme – in Ergänzung zum initialen Dossier – einen erweiterten Vergleich gegenüber Olodaterol bei und beansprucht einen Zusatznutzen sowohl nach 24 als auch nach 52 Wochen aus diesem Vergleich.</p> <p>Des Weiteren wird der Vergleich zu Olodaterol ebenfalls zur besseren Einschätzung des geringeren Nutzens für die Teilpopulation 2 herangezogen(siehe Abschnitt 7).</p> <p><u>Olodaterol ist neben Formoterol und Salmeterol zweckmäßige Vergleichstherapie:</u></p> <p>BI sieht Olodaterol aus mehreren Gründen – wenngleich nicht namentlich als mögliche zVT benannt – als solche an:</p> <p>Olodaterol ist gemeinsam mit den Wirkstoffen Formoterol, Salmeterol und Indacaterol vom G-BA in einer aktuell gültigen Festbetragsgruppe der Stufe 1 eingruppiert (<i>G-BA, 2014</i>).</p> <p>In den „Tragenden Gründen“ vom 17.07.2014 zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie Anlage XII – Beschlüsse über die Bewertung von neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V</p>	<p>Sowohl für langwirksame selektive Beta-2-Sympathomimetika als auch für Tiotropium 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 eingesetzt und stehen somit gleichwertig zur Auswahl bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Vor dem Hintergrund, dass durch die Festbetragsgruppenbildung eine pharmakologisch-therapeutische Vergleichbarkeit der langwirksamen selektiven Beta-2-Sympathomimetika vorliegt, bestimmt der G-BA alle Vertreter der Festbetragsgruppe der langwirksamen selektiven Beta-2-Sympathomimetika (Beta2-Sympathomimetika, inhalativ oral: Formoterol, Indacaterol, Olodaterol, Salmeterol) als gleichermaßen zweckmäßig zur Behandlung der COPD. Diese Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erweitert die in der Beratung</p>

<p>und Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung, Beta-2-Sympathomimetika, inhalativ oral, Gruppe 1, in Stufe 2 nach § 35a Absatz 3 in Verbindung mit Absatz 4 Satz 1 SGB V formuliert der G-BA (G-BA, 2014):</p> <p><i>„Darüber hinaus haben alle von der Festbetragsgruppe „Beta2-Sympathomimetika, inhalativ oral, Gruppe 1“ umfassten Wirkstoffe aufgrund ihrer arzneimittelrechtlichen Zulassung in dem Anwendungsgebiet „chronische obstruktive Lungenerkrankung / COPD“ einen gemeinsamen Bezugspunkt, aus dem sich die therapeutische Vergleichbarkeit ergibt.</i></p> <p><i>Damit liegt bei der vorliegenden Festbetragsgruppenbildung der Stufe 2 gemäß § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 2 SGB V, bei der pharmakologisch-therapeutisch vergleichbare Wirkstoffe, insbesondere mit chemisch verwandten Stoffen, zusammengefasst werden, nicht nur eine therapeutische, sondern auch eine pharmakologisch-therapeutische Vergleichbarkeit der einzugruppierenden Wirkstoffe, wie sie § 35a Abs. 4 SGB V fordert, vor.“</i></p> <p>Zudem zeigt sich in einem Analogbeispiel aus einer anderen Indikation, dass ein solches Vorgehen im Rahmen der frühen Nutzenbewertung grundsätzlich akzeptiert ist:</p> <p>Der Wirkstoff Glipizid war bis 2007 in Deutschland zur Behandlung des Typ-2 Diabetes mellitus zugelassen. Die Zulassung ist gesetzlich erloschen, da seit 2005 kein entsprechendes Fertigarzneimittel mehr im deutschen Markt angeboten wurde. Der Wirkstoff Glipizid ist allerdings nach wie vor gemeinsam mit dem Wirkstoff Glimperid in einer aktuell gültigen Festbetragsgruppe der Stufe 2 eingruppiert. Der Wirkstoff Glipizid ist in der Gruppe der Sulfonylharnstoffe mit Glimperid daher pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar (G-BA 2008). Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Sitagliptin (G-BA 2013a) wurden daher sowohl Vergleiche gegenüber dem Sulfonylharnstoff Glimperid als auch Glipizid akzeptiert und bei der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt.</p> <p>Im Vergleich zu Olodaterol zeigt sich für die Tiotropium+Olodaterol-Kombination ein Zusatznutzen nach 24 und 52 Wochen für die Teilpopulation 1 (siehe Anlage 1).</p> <p>Nachstehend die Zusammenfassung der Ergebnisse von Tiotropium/Olodaterol versus Olodaterol für die Teilpopulation 1:</p> <p><b>Tabelle 6: Zusammenfassende Ergebnisdarstellung Tiotropium/Olodaterol versus</b></p>	<p>des pharmazeutischen Unternehmers übermittelte Position des G-BA insofern, als dass die in der Versorgung der Versicherten am häufigsten eingesetzten Wirkstoffe Salmeterol und Formoterol nicht als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt werden können.</p> <p>Diese Entscheidung hat der G-BA nach Einreichung des hier vorliegenden Dossiers getroffen (26. Januar 2016).</p> <p>Durch die nun vorliegende Erweiterung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und vor dem Hintergrund, dass der pharmazeutische Unternehmer mit seinen Studien TONADO 1 und TONADO 2 aussagekräftige Daten zum Vergleich von Tiotropium/Olodaterol sowohl gegenüber Tiotropium als auch gegenüber Olodaterol vorweisen kann, erachtet der G-BA es als sachgerecht den Beschluss über den Zusatznutzen von Tiotropium/Olodaterol zu befristen. Die Befristung ermöglicht es dem pharmazeutischen Unternehmer, die vorhandenen Daten aus den beiden Studien für einen Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels Tiotropium/Olodaterol gegenüber der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie in einem neuen Dossier einzureichen.</p>
---	--

Olodaterol für Teilpopulation 1				
Endpunkt	Patientenpopulation	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert Tiotropium+Olodaterol vs. Olodaterol	Beurteilung nach Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-Nutzen V)	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Morbidität</b>				
<b>Exazerbationen<sup>1</sup></b>				
<b>Alle Exazerbationen</b>	Schweregrad IV	Ratenverhältnis: 0,17 [0,06; 0,48]	Bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer bedeutsamen Verringerung schwerwiegender Symptome	<b>beträchtlich</b> Wahrscheinlichkeit: Hinweis
<b>Moderate Exazerbationen</b>	Gesamte Teilpopulation 1	Ratenverhältnis: 0,70 [0,51; 0,95]	Bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer bedeutsamen Verringerung schwerwiegender Symptome	<b>beträchtlich</b> Wahrscheinlichkeit: Hinweis
<b>Moderate und schwere Exazerbationen</b>	Schweregrad IV	Ratenverhältnis: 0,17 [0,06; 0,50]	Bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer bedeutsamen Verringerung schwerwiegender Symptome	<b>beträchtlich</b> Wahrscheinlichkeit: Hinweis
<b>TDI</b>				

	<b>TDI Responder</b>	Gesamte Teilpopulation 1	Relatives Risiko zu <b>Woche 24</b> : 1,14 [1,01; 1,29]; p=0,039	Bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer bedeutsamen Verringerung schwerwiegender Symptome	<b>beträchtlich</b> Wahrscheinlichkeit: Hinweis
	<b>Einsatz von Notfallmedikation<sup>2</sup></b>				
	<b>Hübe/Tag an Notfallmedikation</b>	Schweregrad III+IV	MWD: -0,97 [-1,47;-0,47]	Bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer bedeutsamen Verringerung schwerwiegender Symptome.	<b>beträchtlich</b> Wahrscheinlichkeit: Hinweis
	<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>				
	<b>SGRQ-Responder</b>	Gesamte Teilpopulation 1	Relatives Risiko zu <b>Woche 24</b> : 1,33 [1,17; 1,50]; p<0,001	Bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer für die Patientinnen und Patienten spürbaren Verbesserung der krankheitsspezifischen Lebensqualität	<b>beträchtlich</b> Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Gesamte Teilpopulation 1		Relatives Risiko zu <b>Woche 52</b> : 1,23 [1,08; 1,41]; p=0,002	Bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer für die Patientinnen und Patienten spürbaren Verbesserung der	<b>beträchtlich</b> Wahrscheinlichkeit: Hinweis	

	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="275 188 432 268"></td> <td data-bbox="432 188 602 268"></td> <td data-bbox="602 188 869 268"></td> <td data-bbox="869 188 1205 268">krankheitsspezifischen Lebensqualität</td> <td data-bbox="1205 188 1417 268"></td> </tr> </table>				krankheitsspezifischen Lebensqualität		
			krankheitsspezifischen Lebensqualität				
	<p><sup>1</sup>nach 52 Wochen <sup>2</sup>gemittelt über 52 Wochen</p> <p><u>Fazit:</u></p> <p>BI hat im Modul 4 ergänzend den Vergleich zu Olodaterol dargestellt. Der Vergleich zu Olodaterol wurde in der Nutzenbewertung als nicht bewertungsrelevant beschrieben. BI reicht mit der Stellungnahme ergänzend Analysen zum Vergleich zu Olodaterol als weitere zVT ein und beansprucht darauf einen Zusatznutzen. Sowohl nach 24 als auch 52 Wochen ergibt sich für die Teilpopulation 1 ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen hinsichtlich verschiedener patientenrelevanter Endpunkte. Darüber hinaus ergibt sich für die Teilpopulation 2 kein Nachteil – auch nicht in Bezug auf schwere Exazerbationen (siehe Abschnitt 7) - für Tiotropium/Olodaterol versus Olodaterol.</p>						
Seite 53, Zeile 13ff.	<p><b>7 <u>Die Teilpopulation 2 kann nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden</u></b></p> <p>In der Dossierbewertung wird ein Beleg für einen geringeren Nutzen von Tiotropium/Olodaterol verglichen mit Tiotropium in der Teilpopulation 2 hinsichtlich schwerer Exazerbationen attestiert.</p> <p><u>Operationalisierung der Teilpopulation 2 lässt Beurteilung des Zusatznutzens nicht zu</u></p> <p>BI hat den Versuch unternommen, die Teilpopulation 2 nach den Kriterien des G-BA bezüglich der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu bestimmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Teilpopulation 2 umfasst Patienten mit schwerer oder sehr schwerer COPD (Schweregrad III-IV), die gemäß NVL für eine ICS-Therapie in Frage kommen, d. h. mindestens zwei Exazerbationen pro Jahr haben, und eine solche Therapie auch erhalten.</li> </ul> <p>In den TONADO-Studien erhielten 505 (Olodaterol), 466 (Tiotropium) bzw. 506 (Ti-</p>	<p>Um den Vorgaben des G-BA zur Einteilung der Patientenpopulationen zu entsprechen, wurden aus den beiden Studien TONADO 1 und TONADO 2 die Patienten der Teilpopulation b vom pharmazeutischen Unternehmer post hoc ausgewählt und beschränkten sich auf Patienten, die 2 oder mehr Exazerbationen pro Jahr hatten sowie bereits mit ICS therapiert wurden. Diese Kriterien führten dazu, dass aus den beiden Studien TONADO 1 und TONADO 2 insgesamt 144 Patienten identifiziert wurden, die der Patientengruppe b entsprachen. Die Anzahl der Exazerbationen im Jahr vor Studieneinschluss wurde vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier abgebildet, jedoch nicht die Anzahl der Exazerbationen im Jahr</p>					

otropium/Olodaterol) Patienten eine begleitende ICS Therapie. Nach den vom G-BA festgelegten Kriterien blieben davon für die Teilpopulation 2 lediglich 75, 68 bzw. 76 Patienten übrig, d.h. nur circa 7% der Patienten der Gesamtpopulation aus den TONADO 1 und 2 Studien. Allein schon anhand der kleinen Anzahl an Patienten lassen sich nur schwerlich Aussagen zum Zusatznutzen treffen. Es ergeben sich jedoch noch weitere, relevante Unsicherheiten durch die Operationalisierung der Teilpopulation 2.

Für die Beurteilung der Angemessenheit einer ICS-Begleittherapie ist nach Auffassung des G-BA die Exazerbationshäufigkeit im Jahr vor der Initiierung dieser ICS-Therapie maßgeblich. Diese Größe wird jedoch in klinischen Studien üblicherweise nicht erfasst, sondern gemäß EMA Richtlinien nur die Exazerbationshäufigkeit im Jahr vor Studieneinschluss.

In die TONADO-Studien wurde eine große Zahl von Patienten eingeschlossen, die eine ICS-Therapie erhielten und im Jahr vor Studieneinschluss höchstens eine Exazerbation hatten. Diese wurden von der Teilpopulation 2 ausgeschlossen. Es ist jedoch unklar, wie viele dieser Patienten im Jahr vor Beginn ihrer ICS Therapie noch 2 oder mehr Exazerbationen hatten. In diesem Fall hätten sie der Teilpopulation 2 zugerechnet werden müssen. Das IQWiG führt in der Nutzenbewertung aus, dass eine ICS-Therapie die Exazerbationsrate nur mäßig senkt, und verweist diesbezüglich auf eine Arbeit von Burge et al. (2000), in der unter Behandlung mit ICS – verglichen mit Placebo – eine Reduktion der Exazerbationsrate um 25% (von im Median 1,32 auf 0,99 Exazerbationen pro Patient und Jahr) beobachtet wurde. Diese Abnahme kann jedoch nur erreicht worden sein, indem ein erheblicher Anteil der Patienten im Jahr nach Beginn der ICS-Therapie weniger Exazerbationen als im Vergleichsarm erlitten haben.

Daher ist davon auszugehen, dass auch in der Population der TONADO-Studien ein substantieller Anteil an Patienten, die im Jahr vor Studieneinschluss 0 oder 1 Exazerbation hatten, im Jahr vor Beginn ihrer ICS Therapie 2 oder mehr Exazerbationen hatten.

Dies zeigt, dass sich die Teilpopulation 2 anhand der gesammelten Daten nicht scharf abgrenzen lässt und sehr wahrscheinlich ein beträchtlicher Teil der Patienten nicht berücksichtigt wurde, die tatsächlich zur Teilpopulation 2 gehören müssten. Alleine die Population der Patienten mit ICS Therapie und 1 Exazerbation im Jahr vor Studieneinschluss ist ungefähr genauso groß wie die Teilpopulation 2. Daher lässt sich eine verlässliche Aussage über den Zusatznutzen anhand der Teilpopulation 2 aus Sicht von BI nicht treffen. Da nicht festgestellt werden kann, welche Patienten aus der eingeschlos-

vor Beginn der Therapie mit ICS. Um diese Patientenpopulationen entsprechend abzubilden, ist jedoch die Operationalisierung anhand der Exazerbationen im Vorjahr angemessen, und es wird davon ausgegangen, dass valide Aussagen für die Teilpopulation b möglich sind.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität, zur Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen verbleiben für Tiotropium/Olodaterol + ICS gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tiotropium + ICS bei der Teilpopulation b keine positiven Ergebnisse hinsichtlich einer Verbesserung des therapierelevanten Nutzens, insbesondere keine Verlängerung der Lebensdauer, keine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder keine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen. Zusammenfassend traten unter der Behandlung mit Tiotropium/Olodaterol + ICS statistisch signifikant mehr schwere Exazerbationen auf als unter der Behandlung mit Tiotropium + ICS allein, sodass sich für Tiotropium/Olodaterol + ICS eine Zunahme schwerwiegender Symptome zeigte.

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 stuft der G-BA den Nutzen von Tiotropium/Olodaterol + ICS im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Tiotropi-

senen Studienpopulation bei Berücksichtigung der Exazerbationen im Jahr vor Beginn ihrer ICS-Therapie der Teilpopulation 2 hätten zugeordnet werden müssen, fehlt dieser Anteil der Daten in der Analyse. Im Methodenpapier 4.2 führt das IQWiG (2015b) im Abschnitt 3.2.1 zu Konsequenzen fehlender Daten für das Fazit einer Nutzenbewertung aus, dass beim Nachweis relevanter Mengen fehlender Daten trotz vollständiger Datenübermittlung durch einen Hersteller eine Verzerrung möglich sei und ein Fazit unter Vorbehalt gestellt wird. Dass unter diesen Umständen in der Dossierbewertung ein Beleg für einen geringeren Nutzen festgestellt werden konnte, ist für BI nicht nachvollziehbar.

Ergänzend sei darauf hingewiesen, dass die in der Dossierbewertung aufgeführte Möglichkeit, die Zusammensetzung der Studienpopulation über Einschlusskriterien zu steuern, die den Vorgaben für die definierten Teilpopulationen entsprechen, im Fall der TONADO-Studien für BI nicht gegeben war: Die aktuell gültigen Vorgaben des G-BA bezüglich des korrekten Einsatzes von ICS wurden erst mit der Veröffentlichung des Beschlusstextes und der Tragenden Gründe im Rahmen der Nutzenbewertung von Acilidiniumbromid bei COPD (Auftrag A12-13) am 21.03.2013 offiziell verlautbart (G-BA, 2013b), wohingegen in die TONADO-Studien die ersten Patienten bereits im September 2011 und die letzten Patienten im Oktober 2012 eingeschlossen wurden. Somit war es für BI nicht mehr möglich, die Einschlusskriterien zu ändern, um die G-BA-Vorgaben umzusetzen.

#### Unsicherheiten bei der Bewertung des geringeren Nutzen bei schweren Exazerbationen

Das IQWiG sieht einen Beleg für einen geringeren Nutzen von Tiotropium/Olodaterol verglichen mit Tiotropium in der Teilpopulation 2 basierend auf 76 und 68 Patienten im Tiotropium/Olodaterol- bzw. Tiotropium-Arm. Aus Sicht von BI ist dieses Ergebnis jedoch nicht valide, da sich durch die unscharfe Abgrenzung der Teilpopulation 2 erhebliche Unsicherheiten ergeben.

Nachfolgend werden mehrere Sensitivitätsanalysen angeführt, die alle darauf hinweisen, dass es sich bei dem Nachteil hinsichtlich der schweren Exazerbationen um keinen realen Effekt, sondern um einen statistischen Zufallsbefund handelt.

Aus Sicht von BI lässt sich wie oben beschrieben die Teilpopulation 2 nur unzureichend abgrenzen. Daher hat BI eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt und die schweren Exazerbationen auch bei denjenigen Patienten betrachtet, die im Jahr vor Studieneinschluss mindestens 1 Exazerbation hatten. Dadurch wird die Population mit Patienten

um + ICS für die Patientenpopulation b als geringer ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tiotropium + ICS liegt gemäß § 5 Absatz 7 i.V.m. § 2 Absatz 3 AM-NutzenV ein geringerer Nutzen vor, da eine Zunahme schwerwiegender Symptome (Endpunkt: schwere Exazerbationen) beobachtet wird.

Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung sowie der Stellungnahmen stellt der G-BA für erwachsene Patienten mit COPD bei darüberhinausgehenden Schweregraden ( $30\% \leq FEV1 < 50\%$  Soll bzw.  $FEV1 < 30\%$  oder respiratorische Insuffizienz) mit  $\geq 2$  Exazerbationen pro Jahr einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Tiotropium/Olodaterol + ICS gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tiotropium + ICS fest.

vergrößert, bei denen die Wahrscheinlichkeit hoch ist, dass sie auch nach G-BA-Definition ICS korrekterweise bekommen haben, dies sich aber nicht zweifelsfrei feststellen lässt. Dadurch wird die zugrunde liegende Population verdoppelt. Hier zeigte sich bereits kein signifikanter Unterschied mehr zwischen den Behandlungsarmen bei den schweren Exazerbationen (Ratenverhältnis [95%-KI] 1,94 [0,92; 4,12]).

#### Exazerbationsanalysen anhand GOLD C/D-Kategorisierung

Als weitere Population wurden Patienten nach GOLD C/D Kategorisierung mit ICS Begleittherapie betrachtet, da diese nach den neuesten Leitlinien für eine ICS-Therapie in Frage kommen.

Seit Ende 2011 wurde die bis dahin übliche – und auch der NVL COPD (*Bundesärztekammer et al., 2012*) zugrunde liegende – Schweregradeinteilung der COPD ausschließlich auf Grundlage der spirometrisch gemessenen Bronchialobstruktion aufgegeben. Mit Veröffentlichung des GOLD Reports 2011 wurde diese durch eine neue Klassifizierung der COPD durch die GOLD-Kriterien ersetzt. Die Klassifikation der COPD wurde um die beiden Dimensionen „Ausmaß der Symptome“ und „Risiko zukünftiger Exazerbationen“ erweitert (*Greulich et al., 2012*). Die Symptome werden anhand standardisierter Fragebögen bewertet; entweder durch den modifizierten Fragebogen des British Medical Research Council (mMRC) zur Luftnot oder durch den COPD Assessment Test (CAT) (*GOLD, 2015*). Das Risiko für einen ungünstigen klinischen Verlauf (Exazerbationen, Mortalität) ergibt sich zum einen durch das Ausmaß der Atemwegsobstruktion. Dabei haben Patienten mit leicht- oder mittelgradiger Atemwegsobstruktion (Schweregrad I oder II) ein niedriges Risiko, Patienten mit schwerer oder sehr schwerer Atemwegsobstruktion (Schweregrad III oder IV) ein hohes Risiko. Zum anderen wird die Anzahl und Schwere der in den vergangenen 12 Monaten aufgetretenen Exazerbationen berücksichtigt. Hat der Patient zwei oder mehr Exazerbationen erlitten oder mindestens eine Exazerbation, die zu einer Hospitalisierung führte, so hat er ein hohes Risiko für weitere Exazerbationen. Ist ein Patient anhand dieser Bewertungsmaßstäbe nicht eindeutig klassifizierbar, also einer der Maßstäbe deutet auf ein hohes und einer auf ein niedriges Risiko hin, so wird der Patient gemäß dem hohen Risiko klassifiziert.

Für die mit dieser Stellungnahme neu vorliegende Auswertung (Anlage 2) hat BI die Patienten der TONADO 1 und TONADO 2 Studien anhand der neuen Klassifikation entsprechend dem aktuellen GOLD-Report einer neuen Teilpopulation 2 zugeteilt. Die

Die vom pharmazeutischen Unternehmer dargestellte „neue Teilpopulation 2“ be-

se Teilpopulation umfasst Patienten mit Einnahme von ICS, die der Risikogruppe C und D zugeordnet werden können, also Patienten mit hohem Risiko (COPD Schweregrad III und IV) unabhängig von der Anzahl der Exazerbationen in den vergangenen 12 Monaten, Patienten mit zwei oder mehr Exazerbationen in den vergangenen 12 Monaten unabhängig vom Obstruktionsschweregrad, sowie Patienten mit mindestens einer Exazerbation in den vergangenen 12 Monaten, die zu einer Hospitalisierung führte, unabhängig vom Schweregrad der Bronchialobstruktion. Nimmt man die Definition der Teilpopulation 2 auf diese Weise vor, beschreibt sie korrekt diejenige Population von COPD-Patienten, bei denen nach dem aktuellen Stand der medizinischen Forschung der Einsatz von ICS korrekt erfolgte.

Dadurch erhöht sich die Patientenanzahl in der Teilpopulation 2 auf 344 bzw. 310 pro Arm. Auch hier zeigt sich kein negativer Effekt von Tiotropium+Olodaterol verglichen mit Tiotropium auf schwere Exazerbationen (Ratenverhältnis [95%-KI] 1,02 [0,60; 1,75]).

Die nachfolgende Tabelle stellt die Studienergebnisse zu Exazerbationen für die gemäß aktueller GOLD-Klassifikation neu definierte Teilpopulation 2 dar:

**Tabelle 7: Endpunkt Exazerbationen Tiotropium/Olodaterol versus Tiotropium für Teilpopulation 2 anhand aktueller GOLD-Klassifikation**

Studie	Tiotropium+Olodaterol				Tiotropium				Behandlungseffekt Tiotropium+Olodaterol vs. Tiotropium
	N	n (%)	Patientenjahre	Jährliche Rate	N	n (%)	Patientenjahre	Jährliche Rate	Ratenverhältnis* [95%-KI]

schreibt Patienten mit den GOLD Schweregraden C und D. Diese Patientenpopulation entspricht jedoch nicht der vom G-BA vorgegebenen Teilpopulation, welche Patienten mit darüberhinausgehenden Schweregraden ( $30\% \leq FEV1 < 50\%$  Soll bzw.  $FEV1 < 30\%$  oder respiratorische Insuffizienz) mit  $\geq 2$  Exazerbationen pro Jahr beschreibt.

										p-Wert
<b>Alle Exazerbationen</b>										
TONA-DO 1+2	344	136 (39,5)	318,4	0,73	310	140 (45,2)	274,4	0,86	0,85 [0,67; 1,07]; 0,1576	
<b>Moderate und schwere Exazerbationen</b>										
TONA-DO 1+2	344	131 (38,1)	318,4	0,70	310	134 (43,2)	274,4	0,83	0,85 [0,67; 1,08]; 0,1889	
<b>Moderate Exazerbationen</b>										
TONA-DO 1+2	344	133 (32,8)	318,4	0,58	310	117 (37,7)	274,4	0,70	0,83 [0,64; 1,06]; 0,1404	
<b>Schwere Exazerbationen</b>										
TONA-DO 1+2	344	34 (9,9)	318,4	0,12	310	26 (8,4)	274,4	0,11	1,02 [0,60; 1,75]; 0,9290	
* basierend auf einem Negativ-Binomial-Modell mit Behandlung und Studie als festen Effekten und dem natürlichen Logarithmus der Expositionsdauer als Offset-Variable. Analyse Set: TS										
Insgesamt war die jährliche Exazerbationsrate in beiden Behandlungsgruppen gering (Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium: 0,73 vs. 0,86; Ratenverhältnis [95%-KI] für alle Exazerbationen: 0,85 [0,67; 1,07]; p=0,1576). Auch die Raten moderater (0,58 vs. 0,70) und schwerer Exazerbationen (0,12 vs. 0,11) zeigten keine statistisch signifikanten Un-										

terschiede zwischen den Behandlungsgruppen (Ratenverhältnis [95%-KI] für moderate und schwere Exazerbationen: 0,85 [0,67; 1,08]; p=0,1889, für moderate Exazerbationen: 0,83 [0,64; 1,06]; p=0,1404 und für schwere Exazerbationen: 1,02 [0,60; 1,75]; p=0,9290).

Exazerbationsanalysen mit der zVT Olodaterol

Wie im Abschnitt 6 ausgeführt, ergibt sich auch im Vergleich Tiotropium/Olodaterol versus Olodaterol kein Hinweis für einen Nachteil der Kombinationstherapie.

Die nachfolgende Tabelle stellt die Studienergebnisse zu Exazerbationen von Tiotropium/Olodaterol versus Olodaterol dar:

**Tabelle 8: Endpunkt Exazerbationen Tiotropium/Olodaterol versus Olodaterol für Teilpopulation 2**

Studie	Tiotropium+ Olodaterol				Olodaterol				Behandlungseffekt Tiotropium+ Olodaterol vs. Olodaterol
	N	n (%)	Patienten-jahre	Jährliche Rate	N	n (%)	Patienten-jahre	Jährliche Rate	Ratenverhältnis* [95%-KI]; p-Wert
<b>Alle Exazerbationen</b>									
TONADO 1+2	76	44 (57,9)	69,1	1,11	75	47 (62,7)	60,5	1,27	0,87 [0,59; 1,29]; 0,4901

Siehe Antwort zum Punkt 6.

**Moderate und schwere Exazerbationen**

TONA-DO 1+2	76	41 (53,9)	69,1	1,05	75	44 (58,7)	60,5	1,20	0,87 [0,58; 1,31]; 0,5171
-------------	----	--------------	------	------	----	--------------	------	------	---------------------------

**Moderate Exazerbationen**

TONA-DO 1+2	76	34 (44,7)	69,1	0,79	75	37 (49,3)	60,5	0,94	0,85 [0,54; 1,32]; 0,4552
-------------	----	--------------	------	------	----	--------------	------	------	---------------------------

**Schwere Exazerbationen**

TONA-DO 1+2	76	14 (18,4)	69,1	0,24	75	11 (14,7)	60,5	0,22	1,08 [0,48; 2,45]; 0,8483
-------------	----	--------------	------	------	----	--------------	------	------	---------------------------

\* basierend auf einem Negativ-Binomial-Modell mit Behandlung und Studie als festen Effekten und dem natürlichen Logarithmus der Expositionsdauer als Offset-Variable

Analyse Set: TS

Es zeigten sich für die Anzahl der Exazerbationen in den betrachteten Exazerbationskategorien keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Tiotropium+Olodaterol und Olodaterol.

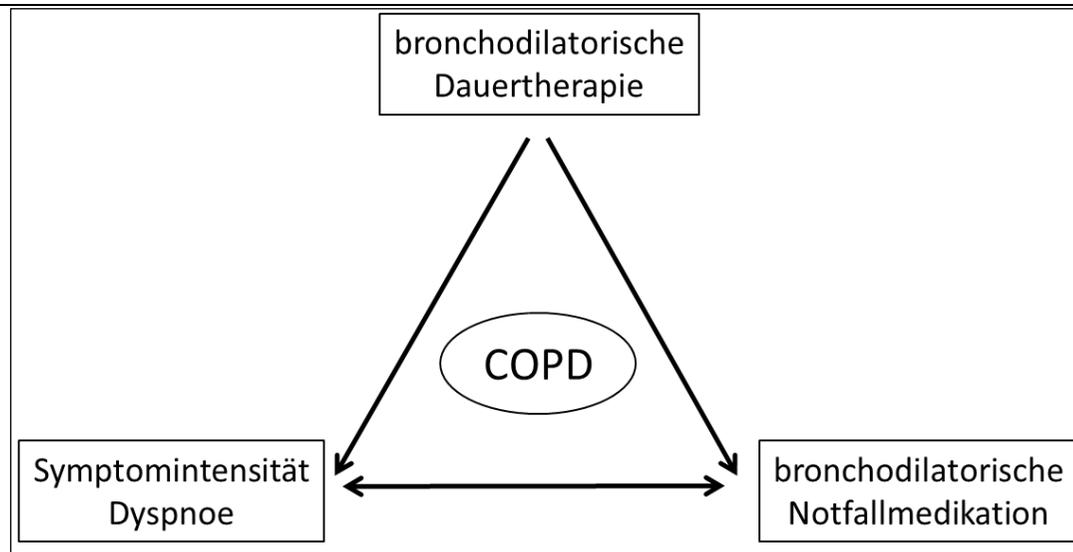
Fazit:

Zusammenfassend zeigen diese Ergebnisse, dass im Vergleich Tiotropium/Olodaterol+ICS mit Tiotropium+ICS sowie im Vergleich Tiotropium/Olodaterol mit Olodaterol keine Nachteile für die Teilpopulation 2 zu beobachten sind.

Seite 41, Zeile 31ff.	<p><b>8 <u>Änderung Endpunktkategorie</u></b></p> <p><b>8.1 <u>Der Endpunkt TDI-Responder ist der Endpunktkategorie „schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen“ zuzuordnen</u></b></p>	
Seite 42, Zeile 1ff.	<p>In der Dossierbewertung wird der Endpunkt TDI-Responder der Endpunktkategorie „nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen“ zugeordnet. Als Begründung wird die nachstehende Argumentation angeführt:</p> <p><i>„Eine stratifizierte Auswertung der TDI-Responder nach Ausgangswert hat der pU jedoch nicht vorgelegt. Daher kann bei der Einschätzung lediglich auf die Daten zu Studienbeginn für die gesamte Teilpopulation zurückgegriffen werden. Die entsprechenden Patienten der beiden Studien (TONADO 1 und TONADO 2) hatten einen mittleren Ausgangswert für den Dyspnea Index Wert (BDI), abhängig vom Studienarm von minimal 6,7 bis maximal 7,0.“</i></p> <p><u>Konsistenz zu früheren Nutzenbewertungen</u></p> <p>Auch in diesem Fall ist diese Vorgehensweise inkonsistent zu den Nutzenbewertungsverfahren zur Wirkstoffkombination Indacaterol/Glycopyrronium (IQWiG 2014a). Hier wurde der Endpunkt TDI-Responder der Endpunktkategorie „schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen“ zugeordnet. Begründet wurde dies wie folgt:</p> <p><i>„Eine stratifizierte Auswertung der TDI-Responder nach Baselinewert hat der pU jedoch nicht vorgelegt. Daher kann bei der Einschätzung lediglich auf die Baseline-Daten der gesamten Teilpopulation zurückgegriffen werden.“</i></p> <p>Die entsprechenden Patienten hatten einen Baseline Dyspnea Index Wert (BDI) von 7,0 (COPD-Stufe II) und 6,2 (COPD-Stufe III). Dieser Wert bildet die Atemnot der Patienten zu Studienbeginn ab, deren Veränderung mit dem TDI gemessen wird. In Abgleich mit den BDI-Fragen lässt sich auf eine bereits deutliche Einschränkung der Patienten schließen.“</p> <p>BI reicht die Baseline-Daten des BDI, die zur Bestimmung der TDI-Responder herangezogen werden, als Anlage (Anlage 3, Zusatzanalyse 3, Tabellen 1.1.5.3.1-4) mit dieser Stellungnahme ein. Aus den Daten geht hervor, dass diese vergleichbar mit der gesamten Teilpopulation 1 sind. Aus diesem Grund sieht es BI als gerechtfertigt an, den Endpunkt TDI-Responder der Endpunktkategorie „schwerwiegende / schwere Symptome /</p>	

	<p>Folgekomplikationen“ zuzuordnen.</p> <p><u>Fazit:</u> Aus den zuvor dargelegten Gründen sieht es BI als gerechtfertigt an, den Endpunkt TDI-Responder der Endpunktkategorie „schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen“ zuzuordnen, so dass ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet werden kann.</p>	<p>In der Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zeigte sich – in beiden Patientenpopulationen – für den Endpunkt COPD-Symptome (TDI-Responder) zu Woche 52 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, sodass sich bei Betrachtung dieses Endpunktes ein Zusatznutzen nicht belegt ist.</p>
<p>Seite 42, Zeile 18ff.</p>	<p><b>8.2 Die Endpunktkategorie Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse ist der Endpunktkategorie „schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen“ zuzuordnen</b></p> <p>In der Dossierbewertung wird ausgeführt, dass die Einschätzung, um welche Endpunktkategorie es sich bei den Abbrüchen wegen UE handelt, von der Schwere der UE abhängt, die zum Abbruch geführt haben. Da Angaben zum Anteil der SUE an den Abbrüchen wegen UE in den relevanten Teilpopulationen nicht vorliegen, zieht das IQWiG den entsprechenden Anteil in der Gesamtstudienpopulation für seine Einschätzung heran. Die entsprechenden Raten liegen hier bei 42,7 % im Tiotropium/Olodaterol-Arm und bei 39,4 % im Tiotropium-Arm. Somit läge der Anteil schwerwiegenden UE an den UE, die zum Abbruch führten, bei unter 50 %. Aus diesem Grund werden die Ergebnisse des Endpunktes Abbruch wegen UE der Endpunktkategorie nicht schwerwiegend/nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen zugeordnet. Als Konsequenz leitet das IQWiG – trotz des signifikanten Vorteils gegenüber Tiotropium – keinen Zusatznutzen ab, da die Effektstärke zu gering sei (relatives Risiko [95%-KI] 0,58 [0,36; 0,93]).</p> <p><u>Der Anteil der SUE an den UEs, die zum Studienabbruch führten, lag bei über 50 %</u></p> <p>BI liefert nachfolgend die entsprechenden Anteile für die Teilpopulation 1 nach:</p> <p>Der Anteil der SUE bei den UEs, die zum Studienabbruch führten, lag in der Teilpopulation 1 in beiden Armen bei über 50 % aller UEs, die zum Studienabbruch führten (14/24 entsprechend 58,3 % im Tiotropium/Olodaterol-Arm und 24/45 entsprechend 53,3 % im Tiotropium-Arm). Dies hat zur Folge, dass dieser Endpunkt den schwerwiegenden Symptomen zugeordnet werden muss. Hieraus ergibt sich – wie im Dossier bereits</p>	<p>Die in der Stellungnahme nachgereichten Unterlagen wurden durch das IQWiG nachträglich bewertet. Das Addendum bestätigt, dass es sich bei mehr als der Hälfte der Abbrüche wegen UE um Abbrüche wegen schwerwiegender UE handelte.</p> <p>In der Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zeigte sich nach 52 Wochen für den Endpunkt Abbruch wegen UE in der Patientenpopulation a ein statistisch signifikanter Vorteil von Tiotropium/Olodaterol gegenüber Tiotropium (RR 0,58 [95 %-KI: 0,36; 0,93]; p</p>

	<p>ausgeführt – ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für die gesamte Teilpopulation 1 im Sinne einer relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen.</p> <p><u>Fazit:</u></p> <p>Die Endpunktkategorie Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse muss aufgrund der vorliegenden Daten den schwerwiegenden Symptomen zugeordnet werden, und somit ist ein Zusatznutzen für Teilpopulation 1 nachgewiesen.</p>	<p>= 0,024). Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse sind patientenrelevant. Da unter Tiotropium/Olodaterol weniger Therapieabbrüche als unter der Behandlung mit Tiotropium auftraten, lässt sich ein geringer Zusatznutzen hinsichtlich des Endpunktes Abbrüche wegen UE für diese Teilpopulation ableiten.</p>
<p>Seite 62, Zeile 34ff. Seite 63, Zeile 1ff.</p>	<p><b>9 <u>Die Reduktion der Notfallmedikation ist als patientenrelevanter Endpunkt zu berücksichtigen</u></b></p> <p>BI hat im Frühbewertungs-dossier Modul 4a, Kapitel 4.3.1.3.1.4, Studienergebnisse zum Einsatz von Notfallmedikation vorgelegt, aus denen hervor geht, dass in den beiden TONADO-Studien Patienten unter der Kombinationstherapie Tiotropium/Olodaterol signifikant seltener Salbutamol (Albuterol) (<i>Teva GmbH, 2014</i>) als Notfallmedikation einsetzten. Das IQWiG hat diese Studienergebnisse nicht als Beleg für einen patientenrelevanten Zusatznutzen anerkannt, da es sich beim Bedarf an Notfallmedikation lediglich um einen Surrogatparameter für COPD-Symptomatik handle und das Symptom Dyspnoe in den der Nutzenbewertung zugrunde liegenden Studien direkt durch das validierte Messinstrument TDI erhoben worden sei.</p> <p>Wie bereits im Frühbewertungs-dossier Modul 4a, Kapitel 4.2.5.2, ausgeführt, ist die alleinige Betrachtung der Symptomintensität anhand der Ergebnisse eines spezifischen Fragebogens dann nicht hinreichend für eine vollständige Beurteilung des Effekts einer Intervention auf das Symptom, wenn zusätzlich eine bedarfsweise Notfallmedikation eingesetzt werden konnte, die ihrerseits dasselbe Symptom beeinflusst. Es ergibt sich für die Beziehung zwischen der zu bewertenden Intervention, der Notfallmedikation und dem betrachteten Symptom der durch das folgende Dreieck dargestellte Zusammenhang:</p> <p><b>Abbildung 2: Beziehung zwischen der zu bewertenden Intervention, der Notfallmedikation und der Symptomintensität</b></p>	<p>Der Endpunkt „Einsatz von Notfallmedikation“ wird als Surrogatendpunkt beurteilt und fließt nicht mit in die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V ein.</p>



Der Einfluss kurzwirksamen Beta2-Agonisten auf das COPD-Symptom Luftnot wurde von der Cochrane Collaboration 2002 einem systematischen Review unterzogen (Sestini *et al.*, 2002), der 2009 als noch dem aktuellen Stand entsprechend (keine Änderung der Schlussfolgerungen) bestätigt wurde. Darin kommen die Autoren auf der Grundlage einer Meta-Analyse von vier Studien zu der Bewertung, dass kurzwirksame Beta2-Agonisten hoch signifikant das Symptom Dyspnoe („Breathlessness“) beeinflussen. Vor diesem Hintergrund kann der Effekt einer Dauertherapie mit langwirksamen Bronchodilatoren auf das Symptom Dyspnoe nur unter gleichzeitiger Betrachtung sowohl des im TDI gemessenen Effekts als auch des Effekts auf die bronchodilatatorische Notfallmedikation angemessen bewertet werden. Beachtet man dies nicht, so wäre eine Konstellation vorstellbar, in der bei alleiniger Betrachtung des TDI sogar fälschlich ein Nutzen einer Intervention bzgl. des Symptoms Dyspnoe angenommen werden kann, wenn gleichzeitig im Studienarm dieser Intervention ein erhöhter Einsatz bronchodilatatorischer Notfallmedikation festzustellen ist und somit gar nicht klar ist, ob der Effekt auf den TDI tatsächlich der zu bewertenden Intervention oder aber der Notfallmedikation zuzuschreiben ist.

Hingegen ist aufgrund der o.g. Dreiecksbeziehung immer dann ein Nutzen anzunehmen, wenn mindestens einer der beiden Parameter, TDI oder Einsatz von Notfallmedi-

	<p>kation, verbessert wird und der andere Parameter mindestens unverändert ist.  Im Therapiehinweis des G-BA zu Omalizumab (<i>G-BA, 2007</i>) beim schweren Asthma bronchiale wurde dem dort gleichermaßen bestehenden Zusammenhang auch angemessen Rechnung getragen: Darin ist ausgeführt, dass eine Verbesserung von Asthmasymptomen ODER eine Reduktion der Notfallmedikation als Nachweis einer ausreichenden klinischen Verbesserung anzusehen ist. Dieses „ODER“ ist so aufzufassen, dass eine Reduktion der Notfallmedikation auch dann als Nachweis der Verbesserung angesehen wird, wenn keine Verbesserung von Asthmasymptomen nachgewiesen wird.</p> <p>In konsequenter Anwendung derselben Betrachtungsweise auf die Nutzenbewertung der Kombination Tiotropium/Olodaterol ist bei Vorliegen einer signifikanten Reduktion des Einsatzes von Notfallmedikation auch ohne den Nachweis einer statistisch signifikanten Symptomverbesserung ein patientenrelevanter Nutzen anzunehmen.</p> <p>Die EMA akzeptiert den Einsatz von Notfallmedikation als eigenständigen Endpunkt. Demgemäß folgert die EMA-Richtlinie zu klinischen Prüfungen von COPD-Medikamenten (<i>EMA, 2012</i>), dass die Einnahme von Notfallmedikation den Effekt der Therapie auf Symptome reflektiert und als klinischer Endpunkt im Design von klinischen Prüfungen berücksichtigt werden sollte. Sowohl die Anzahl der notwendigen Anwendungen am Tag und in der Nacht als auch die Anzahl an Hüben pro Anwendung sollten erfasst werden.</p> <p><u>Fazit:</u>  Der Endpunkt „Reduktion der Notfallmedikation“ ist – in Analogie zur Auffassung der Zulassungsbehörden – als patientenrelevanter Endpunkt zur Bewertung des Zusatznutzens heranzuziehen.</p>	
Seite 25, Zeile 15ff.  Seite 56, Zeile 5ff.	<p><b>10 <u>Meta-Analyse mit festen oder zufälligen Effekten</u></b></p> <p>In der Dossierbewertung wurde die adäquate Zusammenfassung der Studiendaten von TONADO 1 und TONADO 2 diskutiert. Gemäß den Methoden des IQWiG sollte das Verwenden von festen Effekten nur in begründeten Fällen und unter Nachweis homogener Effekte erfolgen.</p> <p><u>Die Anwendung eines Fixed-Effect-models ist bei den Zwillingstudien TONADO 1+2 angemessen:</u>  BI vertritt nach wie vor die Auffassung, dass die im Modul 4 des Dossiers zur Nutzenbewertung dargelegten Auswertungen von Daten auf Einzelpatienten-Ebene im Rah-</p>	

men von Meta-Analysen mit festen Effekten die beste und präziseste Evidenz darstellt. Für den primären Endpunkt SGRQ sowie den Key-sekundären Endpunkt TDI waren die Analysen der kombinierten Daten der TONADO 1 und 2 Studien als primäre, konfirmatorische Analysen präspezifiziert. Auch Daten zu Exazerbationen waren nur auf den kombinierten Daten präspezifiziert. Für diese Analysen sind die kombinierten Daten also als eine Studie zu betrachten und dementsprechend in einem eigenen Studienbericht publiziert. Da die TONADO Studien doppelblinde, randomisierte, multi-zentrische und multi-nationale Zwillingsstudien mit identischen Ein- und Ausschlusskriterien waren, die zur selben Zeit in den selben Regionen durchgeführt wurden, ist die Analyse mit einem Fixed-Effect-Model daher gerechtfertigt.

Bei einem Fixed-Effect-Model ist die zugrunde liegende Annahme, dass die in die Meta-Analyse eingeschlossenen Studien denselben zugrundeliegenden, wahren Behandlungseffekt schätzen. Dieser Behandlungseffekt wird als fest angenommen. Liegen Unterschiede hinsichtlich des geschätzten Effektes vor, sind diese durch zufällige Abweichungen von dem zugrundeliegenden, wahren Effekt bedingt. Bei einem Random-Effects-Model wird zusätzlich angenommen, dass der wahre Behandlungseffekt zwischen den einzelnen Studien unterschiedlich ist, aber einer gemeinsamen Verteilung folgt und daher auch zwischen den einzelnen Studieneffekten eine Variabilität vorliegt (*Cochrane Collaboration, 2015*). Daher muss bei einem Random-Effects-Model zusätzlich die Variabilität zwischen den Studien geschätzt werden. Dies ist grundsätzlich bereits mit den vorliegenden 2 Studien möglich, ist jedoch mit einer sehr großen Ungenauigkeit behaftet. Daher ist bei einer geringen Anzahl an eingeschlossenen Studien eine Analyse via Random-Effects-Model problematisch, da es eine schlechte Schätzung über die Breite der Verteilung eines Interventionseffektes liefert (*Higgins & Green, 2011*).

Fazit:

BI vertritt nach wie vor die Meinung, dass die im Modul 4 des Dossiers zur Nutzenbewertung dargelegten Auswertungen basierend auf einer prospektiven Meta-Analyse mit individuellen Patientendaten mit einem Fixed-Effect-Model angemessen ist und die beste und präziseste Evidenz darstellt.

In der Meta-Analyse der Studien TONADO 1 und TONADO 2 zeigte sich für die Endpunkte TDI-Responder, SGRQ-Responder, sowie moderate und schwere Exazerbation zum Zeitpunkt 52 Wochen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen der Patientenpopulation a. Für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit schweren Exazerbationen“ ergab sich in der Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zum Zeitpunkt 52 Wochen eine bedeutsame nicht erklärte Heterogenität ( $Q = 3,12$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0,077$ ;  $I^2 = 68\%$ ).

Fixed-Effect-Modelle können nur bei Nachweis ausreichend homogener Effekte angewendet werden (siehe IQWiG Methodenpapier, Kapitel 8.3.8 Meta-Analysen).

11.1  
Seite  
74,  
Zeile  
13ff.  
  
Seite  
75,  
Zeile  
1ff.

**11 Sonstige Aspekte**

**11.1 Aktualisierte Bewertung der Kosten**

Die 3-Monatspackung ist seit dem 01.11.2015 verfügbar. Die Jahrestherapiekosten berechnen sich wie folgt:

**Tabelle 9: Jahrestherapiekosten für Spiolto® Respimat (3-Monatspackung)**

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nicht-medikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Spiolto® Respimat® 3x 4 mL (90 Tagesdosen)	240,84	226,34 (1,77 <sup>a</sup> ; 12,73 <sup>b</sup> )
<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Behandlungstage pro Patient pro Jahr</b>	<b>Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro</b>
Jahrestherapiekosten	365 Tage	917,93 Euro

a Rabatt nach § 130 SGB V

b Rabatt nach § 130a SGB V (mit Ausnahme der Rabatte nach § 130a Absatz 8 SGB V)

Die Jahrestherapiekosten für Spiolto® Respimat für die 3-Monatspackung ergeben sich, indem der Betrag von 226,34 Euro durch die Reichweite von 90 Tagen geteilt und mit

Dieser Einwand hat keinen Einfluss auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

365 multipliziert wird. Die Jahrestherapiekosten betragen 917,93 Euro.  
 Darüber hinaus werden für den ergänzenden Vergleich zu Olodaterol die Jahrestherapiekosten dargestellt:

**Tabelle 10: Jahrestherapiekosten für Striverdi® Respimat® (3-Monatspackung)**

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Striverdi® Respimat® 2,5mcg/Hub 3x60 (90 Tagesdosen)	113,40	111,63 (1,77 <sup>a</sup> ; 0,00 <sup>b</sup> )
<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Behandlungstage pro Patient pro Jahr</b>	<b>Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro</b>
Jahrestherapiekosten	365 Tage	452,72 Euro

a Rabatt nach § 130 SGB V

b Rabatt nach § 130a SGB V (mit Ausnahme der Rabatte nach § 130a Absatz 8 SGB V)

Die Jahrestherapiekosten für Striverdi® Respimat® für die 3-Monatspackung ergeben sich, indem der Betrag von 111,63 Euro durch die Reichweite von 90 Tagen geteilt und mit 365 multipliziert wird. Die Jahrestherapiekosten betragen 452,72 Euro.

<p><b>11.2</b> Seite 24, Zeile 3ff.</p> <p>Seite 60, 26ff.</p>	<p><b>11.2 <u>Nachreichung der EQ-5D-VAS-Daten</u></b></p> <p>In der Dossierbewertung wurde angemerkt, dass die Daten für den EQ-5D-VAS nicht vorliegen. Eine Analyse dieses Endpunktes war im Studienbericht nicht vorgesehen, und daher wurden die Daten im Dossier nicht dargestellt.</p> <p>BI reicht diese Daten als Anlage 3, <i>Zusatzanalyse 5</i> der Stellungnahme nach. Es ergaben sich numerische Vorteile von Tiotropium/Olodaterol gegenüber den Monotherapien, die zu einzelnen Zeitpunkten signifikant waren. Da die Beurteilung der klinischen Relevanz schwierig ist, wird jedoch kein Zusatznutzen abgeleitet.</p>	<p>Die im Rahmen der Stellungnahme nachgereichten EQ-5D VAS- Daten der Population a wurden in einem Addendum durch das IQWiG bewertet und zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p>
<p><b>11.3</b> Seite 64, Zeile 20ff.</p>	<p><b>11.3 <u>Angaben zu Häufigkeiten auf PT/SOC-Ebene</u></b></p> <p>In der Dossierbewertung wird ausgeführt, dass Übersichten zu häufigen UE, SUE und Abbrüchen wegen UE differenziert nach SOC und Preferred Term (PT) für die relevanten Teilpopulationen nicht vorliegen.</p> <p>Bei den UE zeigten sich für alle SOCs und PTs mit einer Häufigkeit <math>\geq 5\%</math> keine signifikanten Unterschiede zwischen Tiotropium/Olodaterol und Tiotropium.</p> <p>BI reicht diese Daten als Anlage 3, <i>Zusatzanalyse 1</i> der Stellungnahme nach.</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer reicht mit der Stellungnahme diese Übersichten nach, weist jedoch darauf hin, dass sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bei den Behandlungsgruppen zeigen. Vor diesem Hintergrund wurden diese aktualisierten Daten weder nachbewertet noch dargestellt.</p>

## Literaturverzeichnis

- [1] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2015. Spiolto® Respimat® 2,5 Mikrogramm/2,5 Mikrogramm pro Hub Lösung zur Inhalation. Verfügbar: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Aufgerufen am 2015-12-02].
- [2] Bundesärztekammer Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Ärztekammern, Kassenärztliche Bundesvereinigung & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. 2012. Nationale VersorgungsLeitlinie COPD Langfassung - Version 1.9 Januar 2012. Verfügbar: <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/copd/copd-vers1.9-lang.pdf> [Aufgerufen am 2015-12-02].
- [3] Burge, P., Calverley, P., Jones, P., et al. 2000. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ*, 320(7245), 1297-1303.
- [4] Cochrane Collaboration. 2015. Cochrane-Glossar [Online]. Adresse: <http://www.cochrane.de/de/cochrane-glossar> [Aufgerufen am 2015-11-30].
- [5] European Medicine Agency. 2012. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Verfügbar: [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) [Aufgerufen am 2015-12-02].
- [6] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2007. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Omalizumab. Verfügbar: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-414/2007-08-16-AMR4-SN-Omalizumab\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-414/2007-08-16-AMR4-SN-Omalizumab_TrG.pdf) [Aufgerufen am 2015-12-04].
- [7] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2008. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Sitagliptin. Verfügbar: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-588/2008-04-10-AMR4-Sitagliptin\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-588/2008-04-10-AMR4-Sitagliptin_TrG.pdf) [Aufgerufen am 2015-12-02].
- [8] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2013a. 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 - Sitagliptin. Verfügbar: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2519/2013-10-01\\_AM-RL-XII\\_Sitagliptin\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2519/2013-10-01_AM-RL-XII_Sitagliptin_TrG.pdf) [Aufgerufen am 2015-12-03].
- [9] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2013b. 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 - Aclidiniumbromid. Verfügbar: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2239/2013-03-21\\_AM-RL-XII\\_Aclidiniumbromid\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2239/2013-03-21_AM-RL-XII_Aclidiniumbromid_TrG.pdf) [Aufgerufen am 2015-12-04].
- [10] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2014. 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 und Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung Beta2-Sympathomimetika, inhalativ oral, Gruppe 1, in Stufe 2 nach § 35a Absatz 3 in Verbindung mit Absatz 4 Satz 1 SGB V. Verfügbar: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2031/2014-07-17\\_AM-RL-IX-XII\\_Beta2-Sympathomimetika\\_inhalativ\\_Eingr\\_Olodaterol\\_Gr1\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2031/2014-07-17_AM-RL-IX-XII_Beta2-Sympathomimetika_inhalativ_Eingr_Olodaterol_Gr1_BAnz.pdf) [Aufgerufen am 2015-12-02].
- [11] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2015a. 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 – Aclidiniumbromid/Formoterol. Verfügbar: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2519/2015-03-26\\_AM-RL-XII\\_Aclidiniumbromid\\_Formoterol\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2519/2015-03-26_AM-RL-XII_Aclidiniumbromid_Formoterol_TrG.pdf) [Aufgerufen am 2015-12-03].

- ba.de/downloads/39-261-2293/2015-07-16\_AM-RL-XII\_Aclidiniumbromid-Formoterol\_2015-02-01-D-155\_BAnz.pdf [Aufgerufen am 2015-12-02].
- [12] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2015b. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Umeclidinium/Vilanterol. Verfügbar: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3075/2015-01-08\\_AM-RL-XII\\_Umeclidinium-Vilanterol\\_2014-07-15-D-117\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3075/2015-01-08_AM-RL-XII_Umeclidinium-Vilanterol_2014-07-15-D-117_TrG.pdf) [Aufgerufen am 2015-12-02].
- [13] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. 2015. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease - Updated 2015. Verfügbar: [http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD\\_Report\\_2015\\_Sept2.pdf](http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2015_Sept2.pdf) [Aufgerufen am 2015-12-02].
- [14] Greulich, T., Koczulla, A. R. & Vogelmeier, C. 2012. [Chronic obstructive pulmonary disease : new pharmacotherapeutic options]. Internist (Berl), 53(11), 1364-70, 1373-5.
- [15] Guyatt, G. H., Townsend, M., Keller, J. L., et al. 1989. Should study subjects see their previous responses: data from randomized control trial. Journal of Clinical Epidemiology, 42(9), 913-920.
- [16] Higgins, J. G., S. 2011. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Verfügbar: <http://handbook.cochrane.org/> [Aufgerufen am 2015-11-26].
- [17] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2012. IQWiG-Berichte – Nr. 137 Tiotropiumbromid bei COPD. Verfügbar: [https://www.iqwig.de/download/A05-18\\_Abschlussbericht\\_Tiotropiumbromid-bei-COPD.pdf](https://www.iqwig.de/download/A05-18_Abschlussbericht_Tiotropiumbromid-bei-COPD.pdf) [Aufgerufen am 2015-12-02].
- [18] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2014a. IQWiG-Berichte – Nr. 205 Indacaterol/Glycopyrronium – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-408/2014-02-12\\_A13-40\\_Indacaterol-Glycopyrronium\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-408/2014-02-12_A13-40_Indacaterol-Glycopyrronium_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf) [Aufgerufen am 2015-12-02].
- [19] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2014b. IQWiG-Berichte – Nr. 248 Umeclidinium/Vilanterol – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-560/A14-22\\_Umeclidinium-Vilanterol\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-560/A14-22_Umeclidinium-Vilanterol_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf) [Aufgerufen am 2015-12-02].
- [20] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2015a. IQWiG-Bericht – Nr. 337 Tiotropium/Olodaterol – Nutzenbewertung gemaess § 35a SGB V. Verfügbar: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-914/2015-11-12\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Tiotropium-Olodaterol.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-914/2015-11-12_Nutzenbewertung-IQWiG_Tiotropium-Olodaterol.pdf) [Aufgerufen am 2015-11-25].
- [21] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2015b. Allgemeine Methoden Version 4.2. Verfügbar: [https://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_4-2.pdf](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf) [Aufgerufen am 2015-11-30].
- [22] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2015c. IQWiG-Berichte – Nr. 298 Aclidiniumbromid/Formoterol – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-767/2015-05-04\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_A15-06\\_Aclidiniumbromid-Formoterol.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-767/2015-05-04_Nutzenbewertung-IQWiG_A15-06_Aclidiniumbromid-Formoterol.pdf) [Aufgerufen am 2015-12-02].
- [23] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2015d. IQWiG-Berichte – Nr. 318 Afatinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-853/2015-08-13\\_A15-17\\_Afatinib\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-853/2015-08-13_A15-17_Afatinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf) [Aufgerufen am 2015-12-02].
- [24] Sestini, P., Renzoni, E., Robinson, S., et al. 2002. Short-acting beta 2 agonists for sta-

- ble chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev, (4), CD001495.
- [25] TEVA GmbH. 2014. Fachinformation Salbutamol-CT Dosieraerosol. Verfügbar: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Aufgerufen am 2015-12-02].
- [26] U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration & Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 2007. Guidance for Industry Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Developing Drugs for Treatment - Draft Guidance. Verfügbar: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm071575.pdf> [Aufgerufen am 2015-12-02].
- [27] U.S. National Institutes of Health. 2015. ClinicalTrials.gov - Comparing the Efficacy of Tiotropium + Olodaterol (5/5 µg) Fixed Dose Combination (FDC) Over Tiotropium 5µg in Reducing Moderate to Severe Exacerbations in Patients With Severe to Very Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. [Online]. Adresse: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02296138?term=DYNAGITO&rank=1> [Aufgerufen am 2015-12-03].
- [28] Wedzicha, J. A., Decramer, M., Ficker, J. H., et al. 2013. 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. *The Lancet Respiratory Medicine*, 1(3), 199-209.

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Verbrauch der Notfallmedikation im Studienverlauf .....	61
Abbildung 2: Beziehung zwischen der zu bewertenden Intervention, der Notfallmedikation und der Symptomintensität .....	87

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Aufbau der Stellungnahme .....	48
Tabelle 2: Abkürzungsverzeichnis .....	49
Tabelle 3: Zusammenfassende Ergebnisdarstellung Tiotropium/Olodaterol versus Tiotropium für die Teilpopulation 1 .....	53
Tabelle 4: Übersicht zu Verfahren mit Zusatznutzenableitung anhand 24 Wochen Daten .....	63
Tabelle 5: Endpunkt Exazerbationen Tiotropium/Olodaterol versus Tiotropium für Teilpopulation 1 .....	70
Tabelle 6: Zusammenfassende Ergebnisdarstellung Tiotropium/Olodaterol versus Olodaterol für Teilpopulation 1 .....	74
Tabelle 7: Endpunkt Exazerbationen Tiotropium/Olodaterol versus Tiotropium für Teilpopulation 2 anhand aktueller GOLD-Klassifikation .....	81
Tabelle 8: Endpunkt Exazerbationen Tiotropium/Olodaterol versus Olodaterol für Teilpopulation 2 .....	83
Tabelle 9: Jahrestherapiekosten für Spiolto® Respimat (3-Monatspackung) .....	91
Tabelle 10: Jahrestherapiekosten für Striverdi® Respimat® (3-Monatspackung) .....	92

## 5.2 Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Datum	07. Dezember 2015
Stellungnahme zu	Tiotropium/Olodaterol / Spiolto® Respimat®
Stellungnahme von	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG Prinzregentenplatz 9 81675 München

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Einbindung medizinisch-fachlicher Berater</b></p> <p>Für die Bewertung von Tiotropium/Olodaterol war eine Einbindung eines externen Sachverständigen vorgesehen. Das IQWiG konnte keinen Experten finden, der die notwendigen Voraussetzungen mitbringt und eine Anfrage bei Fachgesellschaften blieb erfolglos.</p> <p>Um den Nutzen eines neuen Medikamentes in seinem Indikationsgebiet verantwortungsvoll und umfassend zu beurteilen, wäre zusätzlich zu den bereits eingebundenen Parteien eine repräsentative medizinisch-fachliche Beratung durch klinisch tätige Fachärzte (Pneumologen) bereits in diesem ersten Schritt der Nutzenbewertung anzustreben, mit dem Ziel, eine möglichst hohe medizinische Qualität der gegebenen Empfehlung an den G-BA zu erreichen. Dabei wäre es wichtig, dass das IQWiG in zukünftigen Bewertungen eine breitere Meinungsbildung, z.B. über Delphi-Panels oder Einbindung der relevanten Fachgesellschaften, im vorliegenden Indikationsgebiet z.B. der DGP (Deutsche Gesellschaft für Pneumologie) oder BdP (Bundesverband der Pneumologen), vornimmt und die externen Berater auch in Fragen der Dossierbewertung mit einbezieht. Eine höhere Transparenz über die Angaben der Berater würde den gesamten Prozess aufwerten. In Deutschland sind hochqualifizierte und national wie international renommierte Experten im Therapiegebiet tätig. Zudem existieren hochprofessionelle Fachgesellschaften. Aus diesem Grund ist es schwer nachvollziehbar, dass von über 2000 Pneumologen in Deutschland kein Experte die notwendigen Voraussetzungen erfüllen konnte.</p>	<p>Bezüglich der Beteiligung von Experten oder Patientenorganisationen sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht. Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverständigen einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Nicht-Einbindung von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.</p>
<b>Subgruppen</b>	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG stellt in seiner Dossierbewertung auf Seite 57 fest:</p> <p><i>„Der pU stellt die Subgruppenanalysen für den Endpunkt Mortalität nicht dar und begründet dies mit geringen Ereignisraten. Grundsätzlich gibt es keine Mindestzahl an Patienten oder Ereignissen zur Analyse von Subgruppen. Erst durch Betrachtung der Subgruppenergebnisse kann für jeden Einzelfall beurteilt werden, ob verlässliche Aussagen getroffen werden können. Daher sollten Subgruppenergebnisse grundsätzlich unabhängig von den Ereignisraten berichtet werden.“</i></p> <p>Vor dem Hintergrund bekannter Limitationen von multiplen post-hoc Subgruppenanalysen (<sup>1</sup>Sun et al. 2012), insbesondere unter Berücksichtigung der bekanntermaßen geringen Power von Interaktionstests, und unter Berücksichtigung der mit 7 Todesfällen wenigen Ereignisse für den Endpunkt Mortalität, ist das Vorgehen des pU methodisch angemessen. Der wissenschaftliche Stellenwert und somit die Aussagekraft einer Subgruppenanalyse auf der Basis von 7 Todesfällen kann als sehr gering angesehen werden.</p>	<p>Die Nutzenbewertung erfolgt gemäß § 7 Absatz 1 AM-NutzenV auf der Grundlage des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers. Demnach sind im Dossier alle Daten und Ergebnisse, u. a. auch für präspezifizierte Subgruppen, transparent und nachvollziehbar darzustellen.</p>
<p><b>Gesamtrate UE</b></p> <p>Das IQWiG stellt in seiner Dossierbewertung auf Seite 64 fest:</p> <p><i>„Die Gesamtrate der UE wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UE wird lediglich ergänzend dargestellt.“</i></p> <p>Aus der Bewertung ist leider nicht ersichtlich, welche Ereignisse aus Sicht des IQWiG nicht patientenrelevant sind. Die Nichtberücksichtigung dieses innerhalb von klinischen Studien etablierten Endpunktes</p>	<p>Siehe Antwort zu Punkt 11.3 <u>„Angaben zu Häufigkeiten auf PT/SOC-Ebene“</u> bei Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG.</p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
stellt eine nicht nachvollziehbare Evidenzselektion dar, die dem Gedanken der Evidence-based-Medicine (EBM) zuwider läuft.	
<p><b>UE von besonderem Interesse</b></p> <p>Das IQWiG stellt in seiner Dossierbewertung auf Seite 64 fest:</p> <p><i>„Der pU hat in seinem Dossier Auswertungen für die relevanten Teilpopulationen zu einer Reihe von a priori definierten spezifischen UE-Auswertungen, operationalisiert als Standardized MedDRA Queries (SMQ), vorgelegt. Es fehlen hingegen Übersichten zu häufigen UE, SUE und Abbrüchen wegen UE differenziert nach System Organ Classes (SOC) und Preferred Term (PT) für die relevanten Teilpopulationen, sodass diese in Modul 5 des Dossiers ausschließlich für die Gesamtpopulationen der Studien vorliegen.</i></p> <p><i>Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Eine Auswahl spezifischer UE auf Basis der Häufigkeit wäre nötig gewesen, um eventuelle Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz zu untersuchen. Die präsentierten SMQs decken jedoch nicht das komplette UE-Spektrum ab. Im Übrigen findet der pU für keine der von ihm präsentierten spezifischen UE statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.“</i></p> <p>Die vom pU gewählte Vorgehensweise basiert im Wesentlichen auf a priori definierten Analysen, während das IQWiG eine post-hoc Analyse bevorzugt. Der wissenschaftliche Stellenwert einer präspezifizierten Analyse auf der Basis von medizinisch relevanten UEs ist dabei wesentlich höher als die nachträgliche, datengetriebene Analyse auf Basis von beobachteten Häufigkeiten. Dieses etablierte a priori-Prinzip wird auch im IQWiG-Methodenpapier im Rahmen von Subgruppenanalysen als Goldstandard bezeichnet (<sup>2</sup>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2015).</p>	<p>Siehe Antwort zu Punkt 11.3 <u>„Angaben zu Häufigkeiten auf PT/SOC-Ebene“</u> bei Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG.</p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die vom IQWiG bemängelte Nicht-Abdeckung des kompletten UE-Spektrums durch die SMQs würde darüber hinaus dem Gedanken der UEs von besonderem Interesse zuwider laufen.	
<p><b>Jahresrate Exazerbationen</b></p> <p>Das IQWiG stellt in seiner Dossierbewertung auf Seite 62 fest:</p> <p><i>„Entgegen dem Vorgehen des pU wird der Anteil Patienten mit Exazerbationen bewertet und nicht die jährlichen Exazerbationsraten. Die Exazerbationsraten werden jedoch ergänzend in Tabelle 32, Tabelle 33 und in Anhang A dargestellt.“</i></p> <p>Der Endpunkt „Exazerbationsrate“ und der Endpunkt „Anteil der Patienten mit Exazerbationen“ sind aus Sicht von GSK gleichermaßen patientenrelevant. Die Gründe für den selektiven Ausschluss eines Endpunktes sind der Bewertung nicht zu entnehmen. Aus Sicht von GSK sollten beide Endpunkte berücksichtigt werden, um die Nutzenbewertung auf der gesamten verfügbaren und relevanten Evidenz basieren zu lassen.</p>	<p>Siehe Antwort zu Punkt 5 „<u>Die Betrachtung der Exazerbationsraten berücksichtigt die individuelle Behandlungsdauer sowie die tatsächliche Anzahl aufgetretener Ereignisse</u>“ bei Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG.</p>

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

keine Stellungnahme

## Literaturverzeichnis

1. Sun, X., Briel, M., Busse, J. W., You, J. J., Akl, E. A., Mejza, F., Bala, M. M., Bassler, D., Mertz, D., Diaz-Granados, N. 2012, "Credibility of claims of subgroup effects in randomised controlled trials: systematic review", *Bmj*, vol. 344, p. e1553.

2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 22-4-2015, "Allgemeine Methoden Version 4.2"

[https://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_4-2.pdf](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf) (eingesehen am 27-11-2015)

### 5.3 Stellungnahme der Deutschen Atemwegsliga und Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Datum	5.12.2015
Stellungnahme zu	Tiotropium/Olodaterol - 2015-08-15-D-175
Stellungnahme von	Deutsche Atemwegsliga und Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungs- medizin

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Prof. Dr. med. Berthold Jany

Präsident der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Dr. med. Peter Kardos

Schatzmeister der Deutschen Atemwegsliga

Prof. Dr. med. Claus Vogelmeier

Vorstandsmitglied der Deutschen Atemwegsliga

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Grundlage für die Erstellung der IQWiG Bewertung bildet die NVL COPD aus dem Jahre 2006. Diese Leitlinie (LL) ist nicht mehr auf der AWMF Website abrufbar und entspricht in keiner Weise heutigen Evidenz basierten Erkenntnissen	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Jany, Dr. Kardos, Prof. Vogelmeier

Seite Zeile	Anmerkungen zur Fragestellung, zur Bewertung und Interpretation der Studien <i>Literaturstellen im Anhang</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Wir, auf verschiedenen Ebenen der Patientenversorgung (Universitätsmedizin, ambulante und stationäre fachärztliche Versorgung) tätigen Pneumologen, möchten gegenüber dem G-BA bezüglich der vorliegenden Nutzenbewertung von Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium durch IQWiG aus klinischer Sicht Stellung nehmen.</p> <p><b>Vorbemerkung:</b></p> <p>Entsprechend der IQWiG Methodologie und den Vorgaben des G-BA stützt sich die Bewertung auf die NVL COPD. Diese Leitlinie wurde 2006 publiziert, die letzte Ergänzung erfolgte 2012. Diese Leitlinie ist veraltet, auf der AWMF Webseite war sie am 29.11.2015 nicht mehr abrufbar. Eine neue in Entwicklung befindliche Leitlinie ist unter der Registriernummer 020 – 006 bei der AWMF angemeldet (Die Konsensuskonferenz dieser DGP Leitlinie für COPD ist für den 15.12.2015 in Frankfurt am Main vorgesehen). Die Grundlage für die alten und neuen DGP und NVL Leitlinien ist das GOLD- (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) Dokument (<a href="http://www.GOLDCOPD.com">www.GOLDCOPD.com</a>). Es wurde 2011 umfassend neugestaltet. Jährlich werden Modifikationen auf der Basis von aktueller Literatur vorgenommen. Auch die NVL wird dementsprechend umgearbeitet. Wir sehen die Notwendigkeit für das IQWiG eine Bewertung auf der Basis von Leitlinien vorzunehmen. Wir Kliniker können aber nicht darüber hinweggehen, dass die verwendete Bewertungsgrundlage für den IQWiG Bericht nicht mehr heutigen, Evidenzbasierten Erkenntnissen entspricht. Wir möchten hierfür einige Beispiele aufzählen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die lang wirksame duale (LABA/LAMA, lang wirksames Betaadrenergikum plus lang wirksames Anticholinergikum) bronchodilatatorische Therapie ersetzt bei einem Teil der Patienten, die unter Exazerbationen leiden, die "klassische" Kombination bestehend aus einem inhalativen Kortikosteroid (ICS) und einem LABA. Der Grund hierfür sind das Nebenwirkungspotenzial der ICS (u.a.</li> </ul>	<p>Inhalative Corticosteroide werden gemäß Leitlinien erst bei symptomatischer COPD – Patienten ab Schweregrad III und einer erhöhten Exazerbationsrate (mindestens 2 pro Jahr) – empfohlen. Demnach ist der Einsatz dieser Arzneimittel für diese Patienten-</p>

Stellungnehmer: Prof. Jany, Dr. Kardos, Prof. Vogelmeier

Seite Zeile	Anmerkungen zur Fragestellung, zur Bewertung und Interpretation der Studien <i>Literaturstellen im Anhang</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Pneumonie) <b>(1)</b> und die fehlende Wirksamkeit bei bestimmten Patientengruppen, obwohl sie die klassische Indikation (<math>FEV_1 &lt; 50\%</math> vom Sollwert und zwei oder mehr mittelschwere oder eine schwere Exazerbation im Jahr) erfüllen <b>(2)</b>. Aus retrospektiven Analysen scheint die Eosinophilenzahl im Blut der geeignete Biomarker für die Identifizierung der ICS-responsiven COPD Patienten zu sein <b>(3-5)</b>. Insofern ist aus heutiger Sicht die auf Selektion von Subgruppen mit „richtiger“ und „falscher“ ICS Indikation gegründete Subgruppenanalyse des IQWiG für die Beurteilung der LABA/LAMA Kombination aus klinischer Sicht nicht hilfreich.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei der Bewertung von Exazerbationen wurden leichte Exazerbationen, die vom Patienten registriert werden, aber keine Änderung der Therapie nach sich ziehen, wegen deren „Bedeutungslosigkeit“ nicht in die Berechnung aufgenommen. Dies entspricht nicht dem heutigen auf Evidenz basierten Kenntnisstand <b>(6, 7)</b>.</li> <li>• Die Überlegenheit der LABA/LAMA-Kombination hinsichtlich Exazerbationen konnte bislang in Studien nicht überzeugend gezeigt werden („Combinations of a long-acting betaagonist and a long-acting anticholinergic have shown a significant increase in lung function whereas the impact on patient reported outcomes is still limited (<a href="http://www.goldcopd.org/">http://www.goldcopd.org/</a>)). Klinisch ist es aber nicht plausibel, dass die LABA/LAMA+ICS Kombination geringer wirksam sein soll als LAMA+ICS <b>(8)</b>.</li> </ul>	<p>gruppe Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Im Hinblick auf die Schwere und Ausprägung der Krankheit war für die Nutzenbewertung der Endpunkt „leichte Exazerbationen“ nicht relevant. Weitere Details zum Einschluss des Endpunktes „Exazerbationen“ siehe Antwort zu Punkt 4 bei Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG.</p> <p>Für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit schweren Exazerbationen“ ergab sich in der Meta-Analyse der Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von Tiotropium/Olodaterol + ICS gegenüber Tiotropium + ICS (RR 3,32 [95 %-KI: 1,02; 10,84]; <math>p = 0,047</math>). Dabei betrug der Anteil der Patienten, welche mit Tiotropium/Olodaterol + ICS behandelt wurden und schwere Exazerbationen aufwiesen 17,8 % (TONADO 1) und 19,4 % (TONADO 2). Im Gegensatz dazu war der Anteil der Patienten, welche mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tiotropium + ICS behandelt wurden und von schwe-</p>

Stellungnehmer: Prof. Jany, Dr. Kardos, Prof. Vogelmeier

Seite Zeile	Anmerkungen zur Fragestellung, zur Bewertung und Interpretation der Studien <i>Literaturstellen im Anhang</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Es ist für uns nachvollziehbar, dass die Kostenberechnungen von IQWiG auf der Basis der hochdosierten ICS Therapie für die Exazerbationsprophylaxe vorgenommen wurden. Es ist uns auch klar, dass die Fluticason/Salmeterol-Kombination nur in der höchsten, vom IQWiG korrekt berechneten Dosis für diese Indikation zugelassen ist. Aus klinischer Sicht ist es ein Anachronismus, dass in Kenntnis der heutigen Evidenz <b>(9-11)</b> des FDA Zulassungstextes für diese Kombination und der dosisabhängigen Nebenwirkungen von ICS <b>(12)</b> noch die Kosten für die hohe Dosis herangezogen werden (die gar nicht mehr verschrieben werden sollte).</li> </ul> <p>Des Weiteren wir finden es nicht richtig, wenn die in den Studien erhobenen Lebensqualitätsdaten (EQ-5D VAS) vom Hersteller nicht zur Verfügung gestellt werden und daher nicht gewertet werden können ohne, dass der Grund hierfür erkenntlich wäre.</p>	<p>ren Exazerbationen betroffen waren, deutlich geringer: In der Studie TONADO 1 wies kein Patient und in der Studie TONADO 2 wiesen 7,5 % der Patienten schwere Exazerbationen auf. Aus diesen Ergebnissen ergibt sich für die Teilpopulation b ein geringerer Nutzen von Tiotropium/Olodaterol + ICS gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tiotropium + ICS hinsichtlich des Endpunktes schwere Exazerbationen.</p> <p>Dieser Einwand hat keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> <p>Die Nutzenbewertung erfolgt gemäß § 7 Absatz 1 AM-NutzenV auf der Grundlage des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers. Demnach sind im Dossier alle Daten und Ergebnisse transparent und nach vollziehbar darzustellen. Der pharmazeutische Unternehmer reichte die EQ-5D VAS- Daten der Population a im Rahmen der Stellungnahme ein, jedoch zeigten diese Daten keine statistisch signifikanten Unterschiede bei den Behandlungsgruppen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Jany, Dr. Kardos, Prof. Vogelmeier

Seite Zeile	Anmerkungen zur Fragestellung, zur Bewertung und Interpretation der Studien <i>Literaturstellen im Anhang</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Wenn die Ergebnisse aus zwei Studien mit identischem Design teilweise statistisch signifikant verschiedene Resultate ergeben, bedeutet dies, dass eine Metaanalyse mit random-Effekten keine eindeutigen Effekte aufzeigt.</p> <p>Mit der hier angewendeten Methode der post hoc Subgruppenanalysen, für die die Studien nicht gepowert waren, werden zwangsläufig auf der Basis von geringen Patientenzahlen weitreichende Aussagen getroffen, die nach unserer Einschätzung keine ausreichende statistische Grundlage haben.</p> <p>Wir können nicht nachvollziehen, dass die Einsparung von Bedarfsinhalationen nicht als relevanter Parameter angesehen wird. In Hinblick auf potenziellen Nebenwirkungen als add on zur LABA/LAMA-Kombinationstherapie kommt einer Reduktion der Notfallmedikation eine wesentliche klinische Bedeutung zu. Allerdings bleibt angesichts der vorliegenden Daten unklar, welches Ausmaß an einer Reduktion klinisch relevant ist. Wenn dieser Parameter aber mit dem Argument nicht gewertet wird, dass die COPD Symptome bereits in die Bewertung eingegangen sind, ist darauf hinzuweisen, dass lediglich ein einziges Symptom (Dyspnoe mit BDI/TDI) bewertet wurde. Die Bedarfsmedikation ist Ausdruck einer aktuell empfundenen Symptomatik (Atemnot in Ruhe, unter Belastung oder Husten) trotz einer bestehenden Dauermedikation, die der Patient zur Linderung seiner akuten Beschwerden selbstständig einsetzt.</p>	<p>Die zwei Studien TONADO 1 und TONADO 2 weisen teilweise inhomogene Ergebnisse auf, die dazu führen, dass aus den Daten keine Belege für einen Zusatznutzen abgeleitet werden können. Die Aussagewahrscheinlichkeit kann maximal als Hinweis eingestuft werden.</p> <p>Der Endpunkt „Einsatz von Notfallmedikation“ wird als Surrogatendpunkt beurteilt und fließt nicht mit in die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V ein.</p>

Stellungnehmer: Prof. Jany, Dr. Kardos, Prof. Vogelmeier

Seite Zeile	Anmerkungen zur Fragestellung, zur Bewertung und Interpretation der Studien <i>Literaturstellen im Anhang</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die primären Endpunkte der Studien wurden laut Studienplan nach 26 Wochen erhoben, für die Nutzenbewertung wurden die Daten aus 52 Wochen herangezogen. Da die COPD eine progressive Erkrankung mit beschränkter therapeutischer Einwirkungsmöglichkeit ist, ist das Ausmaß der Effekte auf Symptome, Lebensqualität und Lungenfunktion häufig nach 12 Monaten geringer ausgeprägt als nach 6 Monaten. Dies wurde auch in einer Cochrane Analyse nachgewiesen <b>(13)</b>. Wir verstehen, dass die zwölf Monatsdaten die Langzeitwirkung eines COPD Medikamentes besser abbilden als die sechs Monatsdaten. Es ist aber aus unserer Perspektive nicht angemessen, für die Beurteilung der Wirksamkeit verschiedene LABA/LAMA-Kombinationen unterschiedliche Bewertungszeitpunkte heranzuziehen.</p>	<p>Siehe Antwort zum Punkt 3 „<u>Auswertungen nach 24-Wochen entsprechen Anforderungen der Zulassungsbehörden wie auch des G-BA</u>“ bei Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Suissa S, Patenaude Vr, Lapi F, Ernst P. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia. *Thorax* 2013; 68: 1029-1036.
2. D'Urzo A, Donohue JF, Kardos P, Miravittles M, Price D. A re-evaluation of the role of inhaled corticosteroids in the management of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Opin Pharmacother* 2015; 16: 1845-1860.
3. Siddiqui SH, Guasconi A, Vestbo J, Jones P, Agusti A, Paggiaro P, Wedzicha JA, Singh D. Blood Eosinophils: A Biomarker of Response to Extrafine Beclomethasone/Formoterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2015; 192: 523-525.
4. Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, Barnes NC, Pavord I. Blood eosinophil counts as markers of response to inhaled corticosteroids in COPD? GÇô Authors' reply. *The Lancet Respiratory Medicine* 2015; 3: e27.
5. Groenke L, Disse B. Blood eosinophil counts as markers of response to inhaled corticosteroids in COPD? *The Lancet Respiratory Medicine* 2015; 3: e26.
6. Jones PW, Lamarca R, Chuecos F, Singh D, Agust+j A, Bateman ED, de Miquel G, Caracta C, Garcia Gil E. Characterisation and impact of reported and unreported exacerbations: results from ATTAIN. *European Respiratory Journal* 2014.
7. Langsetmo L, Platt RW, Ernst P, Bourbeau J. Under-reporting Exacerbation of COPD in Longitudinal Cohort. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2007: 200708-201290OC.
8. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, Schmidt H, Rutten-van M+Âlken MPMH, Beeh KM, Rabe KF, FABBRI LM. Tiotropium versus Salmeterol for the Prevention of Exacerbations of COPD. *New England Journal of Medicine* 2011; 364: 1093-1103.
9. Dransfield MT, Bourbeau J, Jones PW, Hanania NA, Mahler DA, Vestbo Jr, Wachtel A, Martinez FJ, Barnhart F, Sanford L, Lettis S, Crim C, Calverley PM. Once-daily inhaled fluticasone furoate and vilanterol versus vilanterol only for prevention of exacerbations of COPD: two replicate double-blind, parallel-group, randomised controlled trials. *The Lancet* 2013; 1: 210-223.
10. Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, Kirsten A, Watz H, Tetzlaff K, Towse L, Finnigan H, Dahl R, Decramer M, Chanez P, Wouters EFM, CALVERLEY PMA. Withdrawal of Inhaled Glucocorticoids and Exacerbations of COPD. *New England Journal of Medicine* 2014; 371: 1285-1294.
11. Suissa S, Rossi A Weaning from Inhaled Corticosteroids in COPD: the evidence. *Eur Respir J* 2015; 46:1232-1235
12. Kew KM, Seniukovich A. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 3: CD010115.
13. Kew KM, Dias S, Cates CJ. Long-acting inhaled therapy (beta-agonists, anticholinergics and steroids) for COPD: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 3: CD010844.

#### 5.4 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH

Datum	04.12.2015
Stellungnahme zu	Tiotropium/Olodaterol (Spiolto® Respimat®)
Stellungnahme von	AstraZeneca GmbH Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die AstraZeneca GmbH (AstraZeneca) nimmt nachfolgend im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zu der am 16.11.2015 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Tiotropium/Olodaterol (Spiolto® Respiamat®) Stellung. Diese Fixkombination ist zur Behandlung von Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) zugelassen (1).</p>	
<p>Zu Abschnitt 1.1 – Verlauf des Projektes (S. 1): <i>Einbindung externer Sachverständiger</i></p> <p>Das IQWiG zieht gemäß seines gesetzlichen Auftrags externe Sachverständige (eine Beraterin/einen Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen) in seine Arbeit ein und beauftragt diese, bei Nutzenbewertungen nach § 35a SGB V beratend mitzuwirken. Dabei sind Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild/Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischem Bedarf und Stand der medizinischen Praxis schriftlich zu beantworten. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen (1, 2).</p> <p>Die für die vorliegende Bewertung vorgesehene Einbindung eines externen Sachverständigen ist nicht erfolgt. Damit wurde in die in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), §1, Satz 1, geforderte transparente Entscheidung die Sicht eines externen Sachverständigen nicht einbezogen: „Die Verfahrensordnung bezweckt transparente und rechtssichere Entscheidungen, die dem allgemein</p>	<p>Bezüglich der Beteiligung von Experten oder Patientenorganisationen sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht. Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverständigen einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Nicht-Einbindung von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und dessen Hinweisen zu Qualität, Versorgungsaspekten von Alter, biologischem und sozialem Geschlecht sowie lebenslagenspezifischen Besonderheiten entsprechen, die berechtigten Interessen der Betroffenen angemessen berücksichtigen...“ (3).</p> <p>Aus Sicht von AstraZeneca ist vor diesem Hintergrund zu bemängeln, dass durch das IQWiG kein externer Sachverständiger zu medizinisch-fachlichen Fragestellungen eingebunden wurde. Vor allem bei der Beurteilung der Patientenrelevanz von Endpunkten ist eine transparente Darstellung der Fragestellungen sowie der Antworten von externen Sachverständigen zu fordern.</p>	<p>erkennbar.</p>
<p>Zu Kapitel 1.1 – Verlauf des Projektes (S. 1):</p> <p><i>Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen</i></p> <p>Das IQWiG zieht gemäß seines gesetzlichen Auftrags Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen in seine Arbeit ein und beauftragt diese, bei Nutzenbewertungen nach § 35a SGB V beratend mitzuwirken.</p> <p>Dabei sind Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild/Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischem Bedarf und Stand der medizinischen Praxis schriftlich zu beantworten. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen (1, 2).</p>	<p>Bezüglich der Beteiligung von Experten oder Patientenorganisationen</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die für die vorliegende Bewertung vorgesehene Einbindung einer Patientin/eines Patienten bzw. Patientenorganisation ist nicht erfolgt. Damit wurde in die in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), §1, Satz 1, geforderte transparente Entscheidung die Sicht einer Patientin/eines Patienten bzw. Patientenorganisation nicht einbezogen: „Die Verfahrensordnung bezweckt transparente und rechtssichere Entscheidungen, die dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und dessen Hinweisen zu Qualität, Versorgungsaspekten von Alter, biologischem und sozialem Geschlecht sowie lebenslagenspezifischen Besonderheiten entsprechen, die berechtigten Interessen der Betroffenen angemessen berücksichtigen...“ (3).</p> <p>Aus Sicht von AstraZeneca ist vor diesem Hintergrund zu bemängeln, dass keine Patientin/Patient bzw. Patientenorganisation eingebunden wurde. Vor allem bei der Beurteilung von Versorgungsaspekten ist eine transparente Darstellung der Fragestellungen sowie der Antworten von Patientin/Patient bzw. Patientenorganisation zu fordern.</p>	<p>sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht. Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverständigen einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Nicht-Einbindung von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.</p>

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

keine Stellungnahme

## Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen IQWiG-Bericht Nr. 337. Tiotropium/Olodaterol – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Version 1.0 vom 12.11.2015 [Zugriff: 04.12.2015]. [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-914/2015-11-12\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Tiotropium-Olodaterol.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-914/2015-11-12_Nutzenbewertung-IQWiG_Tiotropium-Olodaterol.pdf).
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen Methodenpapier Version 4.2 vom 22.04.2015 [Zugriff: 04.12.2015]. [https://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_4-2.pdf](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf).
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 16.04.2015 [Zugriff: 04.12.2015]. [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO\\_2014-12-18\\_iK-2015-04-16.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf).

## 5.5 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	<< 02.12.2015 >>
Stellungnahme zu	<< Tiotropium + Olodaterol / Spiolto® Respimat® >>
Stellungnahme von	<< Novartis Pharma GmbH >>

Am 15.08.2015 hat für Tiotropium + Olodaterol mit den Handelsnamen Spiolto® Respimat® ein Verfahren der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V begonnen. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 16.11.2015 den IQWiG-Bericht - Nr. 337 (Dossierbewertung A15-31) Tiotropium/Olodaterol – 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, das selbst bzw. über konzernverbundene Unternehmen Zulassungen für Substanzen aus dem gleichen Indikationsgebiet zur Behandlung der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) hat sowie weitere Wirkstoffe zur Behandlung der COPD entwickelt, die von einer entsprechenden Nutzenbewertung betroffen wären.

Als betroffenes pharmazeutisches Unternehmen im Sinne des § 92 Abs. 3a SGB V nimmt die Novartis Pharma GmbH zu folgendem Punkt Stellung:

- 1) Angaben zum Verbrauch von Budesonid.

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Angaben zum Verbrauch von Budesonid</b></p> <p>Das IQWiG bemängelt im Abschnitt 3.2.2, dass der pU bei Budesonid lediglich 200-400 µg angesetzt habe. Es verweist auf eine Fachinformation, die eine maximale Dosierungsspanne von 200 – 1600 µg angibt. Zu beachten ist allerdings, dass sich hier die Fachinformationen unterscheiden. So ist in der Fachinformation z.B. des Pulmicort® Turbohalers® (1) beschrieben, dass die „Standarddosis“ 400 µg Budesonid täglich beträgt. Es ist daher davon auszugehen, dass es sich hierbei um die regelhaft übliche Dosis handelt, die eingesetzt wird - auch wenn eine höhere Maximaldosis, wie von IQWiG korrekt beschrieben, eingesetzt werden kann.</p>	<p>Dieser Einwand hat keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

keine Stellungnahme

## **Literaturverzeichnis**

1. AstraZeneca GmbH. Fachinformation Pulmicort® Turbohaler®. 2014.

## 5.6 Stellungnahme der Teva GmbH

Datum	<< 07.12.2015 >>
Stellungnahme zu	<<Tiotropium/Olodaterol Spiolto® Respimat®- 2015-08-15-D-175 >>
Stellungnahme von	<< Teva GmbH, Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm >>

**Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten**

keine Stellungnahme

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Teva

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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)
Seite 4; Tabelle 2	<p>Anmerkung:</p> <p>Die Teva GmbH äußert sich zu der IQWiG-Bewertung von Tiotropium/Olodaterol als pharmazeutischer Unternehmer, der mittelbar durch die in der Beurteilung getroffenen Feststellungen betroffen ist.</p> <p>Die vom Gemeinsamen Bundesausschuss definierten zweckmäßigen Vergleichstherapien ergeben zwei Fragestellungen, die unter anderem im IQWiG Bericht in Tabelle 2 dargestellt sind. Für die Fragestellung 1 ist folgendes Anwendungsgebiet angegeben:</p> <p>„Erwachsene Patienten mit COPD ab einem mittleren Schweregrad (50 % ≤ FEV1 &lt; 80 % Soll)“ [1].</p> <p>Hier wird, wie weiterführend in der Fußnote b der Tabelle 2 des IQWiG Berichts beschrieben, auf Patienten mit COPD-Schweregrad II und Patienten mit COPD-Schweregraden ≥ III mit &lt; 2 Exazerbationen pro Jahr, abgestellt. In diesem Zusammenhang sei erwähnt, dass die GOLD-Empfehlung (Global Initiative for Obstructive Lung Disease, 2015 [2]) bei der Definition der Schweregrade folgende FEV1 Werte als Grenzen angibt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schweregrad II (moderat): 50% ≤ FEV1 &lt; 80%</li> <li>• Schweregrad III (schwer): 30% ≤ FEV1 &lt; 50%</li> </ul>	

Stellungnehmer: Teva

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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>Durch die Rahmenangaben in der Tabelle 2 zum FEV1 wird der Eindruck erweckt, dass zur Fragestellung 1 nur Patienten mit einem FEV1 zwischen 50% und 80% (Gold II) herangezogen würden. Im weiteren Bericht und in der Fußnotenbeschreibung der Tabelle 2 wird deutlich, dass auch Patienten der GOLD-Stadien III und IV in die Analyse der Fragestellung 1 einfließen, wenn diese &lt; 2 Exazerbationen im Vorjahr aufweisen und keine ICS-Therapie erhalten haben. Die Angaben der FEV1 Werte in der Tabelle sind daher fragwürdig und können den Leser zu falschen Schlussfolgerungen verleiten.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Die Angaben der FEV1 Werte in Tabelle 2 sowie alle daran anknüpfenden Tabellen (z.B. Tabellen 3, 4, 27 und 29) sollten entsprechend modifiziert werden um Fehlschlüsse des Lesers zu vermeiden.</p>	<p>Dieser Einwand hat keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> <p>In Beschluss und Tragenden Gründen zum Verfahren von Tiotropium/Olodaterol wurden zusätzliche Fußnoten angebracht, um die Patientenpopulation eindeutig zu beschreiben.</p>
Seite 4; Tabelle 2 ff.	<p>Anmerkung:</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) wählte unter den vom G-BA vorgegebenen zweckmäßigen Vergleichstherapien in der Fragestellung 2 Tiotropium plus ICS.</p> <p>Eine Therapie der COPD mit einer freien Kombination von Tiotropium und ICS ist jedoch nicht durch Leitlinien unterstützt. Die GOLD</p>	<p>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 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot</p>

Stellungnehmer: Teva

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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>Empfehlung gibt in der Therapie von COPD differenziert nach Schweregrad und Symptomatik folgende Möglichkeiten für ICS, LABA und LAMA Therapie vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ICS + LABA</li> <li>• LAMA</li> <li>• (ICS + LABA) + LAMA [2]</li> </ul> <p>Eine Therapie mit LAMA plus ICS ist auch nach GOLD nicht in den alternativen Therapieempfehlungen oder anderen möglichen Behandlungen angegeben. Die Therapie mit ICS ist immer nur in Kombination mit einem LABA vorgesehen [2].</p> <p>Bzgl. der Therapie mit ICS ist zusätzlich anzumerken, dass keine klare Definition der ICS in der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegt. Es fehlen Vorgaben bezüglich Wirkstoff, Dosierung und Inhalationssystem zur ICS Therapie. Da alle diese Faktoren einen Einfluss auf den Therapieerfolg haben können, kann sich eine Unschärfe in der Analyse ergeben.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Eine kritische Betrachtung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Kombination von ICS und LAMA, sollte in die Dokumentation der Nutzenbewertung eingehen.</p>	<p>dagegen sprechen.</p> <p>Inhalative Corticosteroide werden gemäß Leitlinien erst bei symptomatischer COPD – Patienten ab Schweregrad III und einer erhöhten Exazerbationsrate (mindestens 2 pro Jahr) – empfohlen. Demnach ist der Einsatz dieser Arzneimittel für diese Patientengruppe Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p>

Stellungnehmer: Teva

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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)
Seite 25 Abschnitt 2.4.3  Sowie Seite 54,  zur Studiedauer	<p>Das IQWIG führt aus, Studiendaten ab einer Studienlänge von 24 Wochen zu akzeptieren und stimmt dabei den Empfehlungen der Zulassungsbehörden (EMA, FDA) zu. Jedoch definiert das IQWIG ebenfalls, bevorzugt Daten heranzuziehen die einem längeren Studienzeitraum zugrunde liegen. Daher werden abweichend vom Vorgehen des pU die 24 Wochen Daten bezüglich der Symptomatik (TDI) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ) nicht vom IQWIG berücksichtigt.</p> <p>Dieses Vorgehen ist kritisch zu bewerten, da es sich bei den Daten zur Symptomatik (TDI) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ) um Verlaufparameter handelt. Patienten profitieren zu jedem Zeitpunkt von Verbesserungen in der Symptomatik oder der Lebensqualität, so dass der 24-Wochenwert genauso wie der 52-Wochenwert in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden sollte.</p> <p>Die Therapie der COPD zielt nicht auf eine Krankheitsverlaufsmodifikation ab, sondern auf eine Verbesserung des gegenwärtigen Zustandes. Dieser wird durch Symptomatik (TDI) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ) beschrieben. Dies begründet umso mehr, dass der Zustand nach 24 Wochen ebenso wie die 52 Wochen berücksichtigt werden sollte [2].</p> <p>Für Parameter des zukünftigen Risikos (hier: Exazerbationsrate) ist hingegen natürlich die Berücksichtigung der Daten mit dem längsten Erfassungszeitraum (hier 52 Wochen) zielführend und ange-</p>	<p>Siehe Antwort zum Punkt 3 „<u>Auswertungen nach 24-Wochen entsprechen Anforderungen der Zulassungsbehörden wie auch des G-BA</u>“ bei Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG.</p>

Stellungnehmer: Teva

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <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)
	messen. <b>Vorgeschlagene Änderung:</b> Die Verlaufparameter, welche die jeweiligen Zustände beschreiben (Symptomatik (TDI) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ)), sollten sowohl nach 24 Wochen als auch nach 52 Wochen Berücksichtigung in der Nutzenbewertung finden.	

## Literaturverzeichnis

1] IQWiG; 12.11.2015: IQWiG-Berichte – Nr. 337. Tiotropium/Olodaterol – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Online verfügbar: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-914/2015-11-12\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Tiotropium-Olodaterol.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-914/2015-11-12_Nutzenbewertung-IQWiG_Tiotropium-Olodaterol.pdf) (Zugriff am 03.12.2015)

[2] Global Initiative for Obstructive Lung Disease, 2015: GLOBAL STRATEGY FOR THE DIAGNOSIS, MANAGEMENT, AND PREVENTION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE UPDATED 2015. Online Verfügbar: [http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD\\_Report\\_2015\\_Sept2.pdf](http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2015_Sept2.pdf) (Zugriff am 03.12.2015).

## 5.7 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	07.12.2015
Stellungnahme zu	Tiotropium/Olodaterol (Spiolto® Respimat®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch / Dr. Sebastian Werner

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 16. November 2015 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für die fixe Wirkstoffkombination Tiotropium/Olodaterol (Spiolto® Respimat®) von Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG veröffentlicht.</p> <p>Tiotropium/Olodaterol als Fixkombination ist zugelassen für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD).</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legte der G-BA fest:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• ab einem mittleren Schweregrad (<math>50 \% \leq FEV1 &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 FEV1 &lt; 50 \%</math> Soll bzw. <math>FEV1 &lt; 30 \%</math> oder respiratorische Insuffizienz) mit <math>\geq 2</math> Exazerbationen pro Jahr: zusätzlich inhalative Corticosteroide</li></ul> <p>Das IQWiG unterscheidet in seiner Nutzenbewertung zwei Fragestellungen. Für (1) Patienten mit COPD-Schweregrad II und Patienten mit COPD-Schweregraden <math>\geq</math> III mit <math>&lt; 2</math> Exazerbationen pro Jahr sieht das Institut einen Hinweis für einen geringen Zusatznutzen bei Frauen. Dieser ergibt sich aus positiven Effekten bei COPD-Symptomatik (TDI-Responder) und gesundheitsbezogener Lebensqualität (SGRQ-Responder). Bei Männern sei der Zusatznutzen nicht belegt.</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Für die kleine Teilpopulation der (2) Patienten mit COPD-Schweregraden <math>\geq</math> III mit <math>\geq</math> 2 Exazerbationen pro Jahr sieht das IQWiG einen Beleg für einen geringeren Nutzen aufgrund von Ergebnissen bei schweren Exazerbationen.</p>	
<p><b>Aussage des IQWiG zur Fragestellung 2 ist methodisch limitiert und widerspricht der AM-NutzenV</b></p> <p>Für die Fragestellung 2 (Erwachsene Patienten mit COPD mit darüber hinausgehenden Schweregraden (<math>30\% \leq FEV1 &lt; 50\%</math> Soll bzw. <math>FEV1 &lt; 30\%</math> Soll oder respiratorische Insuffizienz) mit <math>\geq</math> 2 Exazerbationen pro Jahr) seiner Nutzenbewertung stellt das IQWiG einen Beleg für einen geringeren Nutzen auf Basis eines Effekts bei Endpunkts „schwerer Exazerbationen“ fest. Diese Feststellung ist nach Auffassung des vfa methodisch limitiert und widerspricht den Vorgaben der AM-NutzenV.</p> <p>Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen leitet das IQWiG grundsätzlich auf Basis der beiden Studien TONADO 1 und TONADO 2 ab. Die Studie TONADO 1 umfasste insgesamt 5 Arme (OLO 5 <math>\mu</math>g (N = 528), TIO 2,5 <math>\mu</math>g (N = 525), TIO 5 <math>\mu</math>g (N = 527), TIO 2,5 <math>\mu</math>g / OLO 5 <math>\mu</math>g (N = 522) und TIO 5 <math>\mu</math>g / OLO 5 <math>\mu</math>g (N = 522)). Die Studie TONADO 2 umfasste ebenfalls 5 Arme (OLO 5 <math>\mu</math>g (N = 510), TIO 2,5 <math>\mu</math>g (N = 507), TIO 5 <math>\mu</math>g (N = 507), TIO 2,5 <math>\mu</math>g / OLO 5 <math>\mu</math>g (N = 508) und TIO 5 <math>\mu</math>g / OLO 5 <math>\mu</math>g (N = 507)).</p> <p>Zur Untersuchung der Fragestellung 2 zieht das IQWiG aus jeder Studie zunächst zwei Studienarme heran, wovon jeweils nur ein kleiner Anteil als relevante Populationen deklariert wird. Aus der Gesamtpopulation der beiden Studien bzw. Studienarme bleiben lediglich 45 vs. 28 Patienten aus der Studie TONADO 1 sowie 31 vs. 40 Patienten aus der Studie TONADO 2 übrig. Für die herangezogene Studienarme entspricht dies einem Anteil der herangezogenen Population von 5,4% bis</p>	<p>Aus den beiden Studien TONADO 1 und TONADO 2 wurden insgesamt 144 Patienten identifiziert, die der Patientengruppe b entsprachen. Für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit schweren Exazerbationen“ ergab sich in der Meta-Analyse der Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von Tiotropium/Olodaterol + ICS gegenüber Tiotropium + ICS (RR 3,32 [95 %-KI: 1,02; 10,84]; <math>p = 0,047</math>). Dabei betrug der Anteil der Patienten, welche mit Tiotropium/Olodaterol + ICS behandelt wurden und schwere Exazerbationen aufwiesen 17,8 % (TONADO 1) und 19,4 % (TONADO 2). Im Gegensatz dazu war der Anteil der Patienten, welche mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tiotropium + ICS behandelt wurden und von schweren Exazerbationen betroffen waren, deutlich geringer: In der Studie TONADO 1 wies kein Patient und in der Studie TONADO 2 wiesen 7,5 % der Patienten schwere Exazerbationen auf. Aus diesen Ergebnissen ergibt sich für die Teilpopulation b ein geringerer Nutzen von Tiotropium/Olodaterol + ICS gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tiotropium + ICS hinsichtlich des Endpunktes schwere Exazerbationen.</p> <p>Es ergibt sich aufgrund der länderspezifischen Unterschiede in der Zugänglichkeit zu Krankenhäusern eine große Unsicherheit über die Aussagekraft des Endpunktes „schwere Exazerbationen“. Darüber hinaus wurde eine statistische Signifikanz in diesem Endpunkt nur durch die Metaanalyse erreicht, konnte aber nicht durch die Einzelstudien gezeigt</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>8,6%. Die anschließend interpretierten Ereignisse für den Endpunkt „schwere Exazerbationen“ sind selten und das Ergebnis nur knapp statistisch signifikant, so dass das Ableiten eines geringeren Nutzens auf Basis eines Endpunktes methodisch kritisch zu hinterfragen ist. Die Aussagekraft der IQWiG-Feststellung ist zudem dadurch limitiert, dass für den Endpunkt „Anteil Patienten mit Exazerbationen (moderate und schwere)“ in der Meta-Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden konnte.</p> <p>Ergänzend ist anzumerken, dass dieses Ergebnis auch nicht durch die Erkenntnisse aus der Fragestellung 1 gestützt wird. Dort stellt das IQWiG fest: <i>„Für den Endpunkt Anteil Patienten mit schweren Exazerbationen zeigte sich in der Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien eine bedeutsame nicht erklärte Heterogenität ohne gleichgerichtete Effekte.“</i></p> <p>Das IQWiG stellt im Abschnitt 2.7.1 fest, dass das pharmazeutische Unternehmen der Festlegung des G-BA hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie folgt. Die Nutzenbewertung wird dabei gegenüber demselben Komparator wie den zulassungsbegründenden Studien durchgeführt.</p> <p>In einer solchen Konstellation widerspricht jedoch nach Auffassung des vfa die vorliegende IQWiG-Bewertung (Beleg auf einen geringeren Nutzen) der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV), wonach die Nutzenbewertung den Feststellungen der Zulassungsbehörde über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels nicht widersprechen darf. Ferner heißt es auch in der Begründung zum §5 Abs. 7 der AM-NutzenV: „Ist der Komparator der Zulassungsstudie identisch mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ist durch die Zulassung sichergestellt, dass das zu bewertende Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht unterlegen</p>	<p>werden. Zusammengenommen ergibt sich damit ein erhöhtes Verzerrungspotential für die Aussagekraft der Ergebnisse, so dass die Aussagewahrscheinlichkeit als Anhaltspunkt eingestuft werden kann.</p> <p>Die Verpflichtung eines pharmazeutischen Unternehmers für die Zulassung eines Arzneimittels dessen Qualität, therapeutische Wirksamkeit und Unbedenklichkeit nachzuweisen, setzt nicht den Nachweis eines Zusatznutzens gegenüber der in der GKV-Versorgung etablierten Therapie voraus. Sinn und Zweck der Bewertung eines Arzneimittels mit einem neuen Wirkstoff ist es, den therapeutischen Wert eines neuen Arzneimittels im Verhältnis zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu ermitteln.</p> <p>Zusammengenommen ergibt sich für die Patientenpopulation a ein</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
ist.“ Das Institut setzt sich damit in seiner Bewertungspraxis über den geltenden sozial-rechtlichen Rahmen hinweg. Dies ist nach Ansicht des vfa umso verwunderlicher, da das IQWiG sonst auf den Wortlaut der sozial-rechtlichen Vorgaben für die eigenen Bewertungen verweist.	Hinweis für einen geringen Zusatznutzen und für die Patientenpopulation b ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie.
<p><b>Berücksichtigte Endpunkte: Auswahl der Operationalisierungen bei Exazerbationen ist inkonsistent zu anderen Verfahren</b></p> <p>Das IQWiG schließt in seiner Bewertung die Operationalisierung „moderate Exazerbationen“ aus. Dies wird wie folgt begründet:</p> <p><i>„Abweichend vom pU werden in der vorliegenden Bewertung ausschließlich moderate und schwere Exazerbationen herangezogen. Diese werden gemeinsam als „Exazerbationen“ betrachtet. Zusätzlich werden schwere Exazerbationen aufgrund der Schwere der Symptomatik getrennt betrachtet.“</i></p> <p>Dieses Vorgehen ist nicht nachvollziehbar, da zum Ausschluss <b>keine plausible Begründung</b> erfolgt. Ebenso ist dieses Vorgehen <b>deutlich inkonsistent und widersprüchlich</b> zum Vorgehen in kürzlich abgeschlossenen Verfahren (A15-06 sowie A14-22). Darin schließt das IQWiG ausdrücklich sowohl moderate als auch schwere Exazerbationen als relevante Operationalisierungen ein, während eine gemeinsame Auswertung aus methodischen Gründen abgelehnt wird. Das IQWiG begründet dies wie folgt:</p> <p><i>„Beide Operationalisierungen werden in Form der Anteile von Patienten mit Ereignis als relevant für die Nutzenbewertung angesehen. Eine gemeinsame Auswertung moderater und schwerer Exazerbationen wird in Abweichung vom Vorgehen des pU als nicht sinnvoll erachtet, da die Kombination unterschiedlicher Schweregrade in einem Endpunkt schwer interpretierbar ist.“</i> (siehe A15-31 bzw. A14-22)</p>	Siehe Antwort zu Punkt 4 <u>„Moderate und schwere Exazerbationen müssen getrennt voneinander betrachtet werden“</u> bei Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das <b>inkonsistente Vorgehen des IQWiG ist mit einer standardisierten Bewertungsmethodik nicht vereinbar</b>. Eine standardisierte Bewertungsmethodik der Endpunkte ist jedoch notwendig, um für alle Hersteller im gleichen Maße verlässliche und vorhersehbare Ergebnisse zur frühen Nutzenbewertung zu gewährleisten. Für eine Abweichung bzw. Änderung der Bewertungsmethodik bedarf es deshalb, nach Auffassung des vfa, einer besonderen Begründung. Diese sollte in der Nutzenbewertung transparent und nachvollziehbar dargelegt werden. Es ist von großer Bedeutung, eine solche bessere Nachvollziehbarkeit sicherzustellen, da sonst leicht der Eindruck von Willkür und Ungerechtigkeit in der Nutzenbewertung entstehen kann.</p>	
<p><b>Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene / Bestimmung der Endpunktkategorie für den Endpunkt TDI-Responder ist inkonsistent</b></p> <p>Das IQWiG ordnet in der vorliegenden Bewertung den Endpunkt TDI-Responder der Endpunktkategorie „nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen“ ein. Als Begründung wird ausgeführt (Hervorhebungen durch vfa):</p> <p><i>„Eine stratifizierte Auswertung der TDI-Responder nach Ausgangswert hat der pU jedoch nicht vorgelegt. Daher kann bei der Einschätzung lediglich auf die Daten zu Studienbeginn für die gesamte Teilpopulation zurückgegriffen werden. Die entsprechenden Patienten der beiden Studien (TONADO 1 und TONADO 2) hatten einen <b>mittleren Ausgangswert für den Dyspnea Index Wert (BDI), abhängig vom Studienarm von minimal 6,7 bis maximal 7,0.</b>“</i></p> <p>Das IQWiG macht dabei einen Verweis auf eine vorherige Nutzenbewertung zu demselben Indikationsgebiet (A15-06). Darin stellte das</p>	<p>In der Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zeigte sich – in beiden Patientenpopulationen – für den Endpunkt COPD-Symptome (TDI-Responder) zu Woche 52 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, sodass bei Betrachtung dieses Endpunktes ein Zusatznutzen nicht belegt ist.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG fest: „Die entsprechenden Patienten der beiden relevanten Studien (ACLIFORM, AUGMENT) hatten <b>einen mittleren Ausgangswert für den Dyspnea Index Wert (BDI), abhängig von Studie, COPD-Schweregrad und Studienarm, von minimal 5,7 bis maximal 6,9.</b> Dieser Wert bildet die Atemnot der Patienten zu Studienbeginn ab, deren Veränderung mit dem TDI gemessen wird. Zur Bewertung der Endpunktkategorie wurden die entsprechenden Fragen des BDI betrachtet sowie die Größenordnung respiratorischer Symptome der Patienten gemäß der Subskala zur Atemlosigkeit des E-RS-Fragebogens. <b>Insgesamt lässt sich auf eine eher moderate Einschränkung der Patienten schließen.</b>“</p> <p><b>Diese Vorgehensweise ist jedoch deutlich inkonsistent</b> zu dem Nutzenbewertungsverfahren zur Wirkstoffkombination Indacaterol/Glycopyrronium. Hier ordnete das IQWiG den Endpunkt TDI-Responder der Endpunktkategorie „schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen“ ein. Die Begründung ist dabei weitestgehend vergleichbar mit der o.g. Argumentation zu Acclidiniumbromid/Formoterol und lautet:</p> <p>„Eine stratifizierte Auswertung der TDI-Responder nach Baselinewert hat der pU jedoch nicht vorgelegt. Daher kann bei der Einschätzung lediglich auf die Baseline-Daten der gesamten Teilpopulation zurückgegriffen werden. Die entsprechenden Patienten hatten <b>einen Baseline Dyspnea Index Wert (BDI) von 7,0 (COPD-Stufe II) und 6,2 (COPD-Stufe III).</b> Dieser Wert bildet die Atemnot der Patienten zu Studienbeginn ab, deren Veränderung mit dem TDI gemessen wird. In Abgleich mit den BDI-Fragen <b>lässt sich auf eine bereits deutliche Einschränkung der Patienten schließen.</b>“</p> <p>Das IQWiG ändert demnach bei offensichtlich ähnlich gelagerter Fallkonstellation im vorliegenden Verfahren seine Beurteilung dar-</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>über, ob die Ergebnisse des TDI der Endpunktkategorie „nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen“ oder „schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen“ zuzuordnen sind. Durch unterschiedliche Bewertungsmaßstäbe in beiden Verfahren ergeben sich unterschiedliche Bewertungsergebnisse der gleichen Endpunkte zum Nachteil der Hersteller.</p> <p><b>Das inkonsistente Vorgehen des IQWiG ist auch in diesem Fall mit einer standardisierten Bewertungsmethodik nicht vereinbar.</b> Eine standardisierte Bewertungsmethodik der Endpunkte ist jedoch notwendig, um für alle Hersteller im gleichen Maße verlässliche und vorhersehbare Ergebnisse zur frühen Nutzenbewertung zu gewährleisten. Für eine Abweichung bzw. Änderung der Bewertungsmethodik bedarf es deshalb, nach Auffassung des vfa, einer besonderen Begründung. Diese sollte in der Nutzenbewertung transparent und nachvollziehbar dargelegt werden. Es ist von großer Bedeutung, eine solche bessere Nachvollziehbarkeit sicherzustellen, da sonst leicht der Eindruck von Willkür und Ungerechtigkeit in der Nutzenbewertung entstehen kann.</p>	
<p><b>Ausschluss des Datenschnittes zu 24 Wochen ist inkonsistent und nicht nachvollziehbar</b></p> <p>Das IQWiG schließt in seiner Bewertung die Ergebnisse nach 24 Wochen gänzlich aus und berichtet diese auch nicht ergänzend. Grundsätzlich stellt das IQWiG fest:</p> <p><i>„Für die Ableitung des Zusatznutzens wurden randomisierte kontrollierte Studien (RCT) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.“</i></p> <p>Auch in früheren Verfahren (siehe A15-31 bzw. A14-22) schloss das IQWiG solche Studien in die Bewertung ein. Dennoch begründet das IQWiG im vorliegenden Fall:</p>	<p>Siehe Antwort zum Punkt 3 <u>„Auswertungen nach 24-Wochen entsprechen Anforderungen der Zulassungsbehörden wie auch des G-BA“</u> bei Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>„Vor diesem Hintergrund wird im Rahmen der Fragestellung dieser Nutzenbewertung eine Studiendauer von mindestens 6 Monaten herangezogen. Sofern Auswertungen für längere Zeiträume vorliegen, werden diese bevorzugt herangezogen, um Aussagen zu langfristigen Effekten der Behandlung zu ermöglichen.“</p> <p>Dieses Vorgehen ist nach Auffassung des vfa nicht angemessen. Es erschließt sich aus methodischer Sicht nicht, warum die verfügbare Evidenz nach 24 Wochen als soweit irrelevant eingestuft wird, dass sie nicht erwähnenswert erscheinen. Diese Ergebnisse können zur besseren Einschätzung der Aussagekraft herangezogen werden, wie das vom IQWiG in anderen Verfahren bereits durchgeführt wurde. Eine Abweichung von diesem Vorgehen kann nicht nachvollzogen werden.</p>	
<p><b>statistisch signifikantes Ergebnis zu Abbrüchen wegen UE nicht berücksichtigt</b></p> <p>Bei der Fragestellung 1 stellt das IQWiG fest: „Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigte sich in der Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien ein statistisch signifikanter Vorteil von Tiotropium/Olodaterol gegenüber Tiotropium. Dieser zeigte nur eine geringfügige Effektstärke (siehe Abschnitt 2.5.1). Damit ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tiotropium/Olodaterol im Vergleich zu Tiotropium.“</p> <p>Zunächst ist festzustellen, dass die Einstufung des Endpunktes seitens des Instituts als ein „nicht schwerwiegendes“ Ereignis zumindest zu hinterfragen ist. Das Institut hat hier keine Anstrengungen unternommen, diese Einstufung transparent und nachvollziehbar zu begründen.</p>	<p>In der Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien zeigte sich nach 52 Wochen für den Endpunkt Abbruch wegen UE in der Patientenpopulation a ein statistisch signifikanter Vorteil von Tiotropium/Olodaterol gegenüber Tiotropium (RR 0,58 [95 %-KI: 0,36; 0,93]; p = 0,024). Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse sind patientenrelevant. Da unter Tiotropium/Olodaterol weniger Therapieabbrüche als unter der Behandlung mit Tiotropium auftraten, lässt sich ein geringer Zusatznutzen hinsichtlich des Endpunktes Abbrüche wegen UE für diese Teilpopulation ableiten.</p> <p>Im Addendum des IQWiGs zu diesem Verfahren wurden die eingereichten Daten des pharmazeutischen Unternehmers im Hinblick auf die Anzahl der UEs/SUEs die zu Therapieabbrüchen aufgrund von UE analysiert und festgestellt, dass der Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Schlussfolgerung des IQWiG erfolgt anschließend unter Anwendung einer willkürlich festgelegten „Relevanzschwelle“, d. h. obere Grenze KI (<math>KI_o</math>) <math>\geq 0,9</math>. Da der G-BA in allen abgeschlossenen Verfahren auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik zur Feststellung eines Zusatznutzenausmaßes explizit nicht abgestellt hat, sollte auch diese Einschätzung vom G-BA kritisch hinterfragt werden.</p>	<p>von UEs“ den schwerwiegenden Ereignissen zuzuordnen ist.</p>
<p><b>Keine nachvollziehbare Würdigung der eingegangenen Stellungnahmen in der zusammenfassenden Dokumentation</b></p> <p>Die Dossiererstellung sowie das Stellungnahmeverfahren sind aktuell dadurch beeinträchtigt, dass eine Auseinandersetzung mit einer inhaltlichen Würdigung der vorgetragenen Argumente in den zurückliegenden Verfahren (z.B. zu Umeclidinium/Vilanterol mit dem Beschluss vom 08.01.2015) nicht möglich ist. Eine Berücksichtigung der darin ggf. enthaltenen relevanten Inhalte für die Dossiererstellung ist damit kaum möglich.</p> <p>Zudem liegt eine inhaltliche Würdigung der vorgetragenen Argumente als Teil einer (in der VerfO des G-BA verankerten) zusammenfassenden Dokumentation völlig unzureichend vor, da in der zusammenfassenden Dokumentation als sog. „Ergebnis der Prüfung“ regelhaft lediglich Textpassagen aus den tragenden Gründen kopiert werden. Diese Textblöcke gehen regelhaft in keinsten Weise auf den eigentlichen Inhalt der Stellungnahmen und darin vorgebrachten Argumente ein. Daher eignen sich die zusammenfassenden Dokumentationen des G-BA nicht, um als Würdigung der vorgetragenen Argumente gelten zu können.</p> <p>Hierzu heißt es jedoch im 5. Kapitel § 4 Abs. 2 VerfO des G-BA:          „Über die Durchführung der Nutzenbewertung wird eine zusammenfassende Dokumentation erstellt. Die zusammenfassende Dokumentation</p>	<p>Dieser Einwand hat keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>enthält: 1. Beschreibung des Verfahrensablaufs, 2. zugrundeliegende Nutzenbewertung und Dossier, 3. eingegangene Stellungnahmen aus der schriftlichen und mündlichen Anhörung, 4. Würdigung der vorgetragenen Argumente, 5. Bewertung des Zusatznutzens durch den Gemeinsamen Bundesausschuss.“</p> <p>Ferner heißt es hinsichtlich der Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen im 5. Kapitel § 19 Abs. 3 VerfO des G-BA in Verbindung mit 1. Kapitel § 10 Abs. 3 der VerfO:</p> <p>„Die fristgerecht eingehenden Stellungnahmen werden durch den Unterausschuss oder gegebenenfalls das Plenum ausgewertet. Hierüber ist eine Niederschrift zu fertigen, aus der</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) die in die Erörterung einbezogenen Stellungnahmen,</li> <li>b) die Ergebnisse der Ausschussberatung zu den einzelnen Stellungnahmen und</li> <li>c) die wesentlichen Gründe für die Nichtberücksichtigung von Einwänden oder Änderungswünschen zu dem Entwurf</li> </ul> <p>hervorgehen müssen.“</p> <p>Nach Auffassung des vfa besteht in der zusammenfassenden Dokumentation des G-BA regelhaft keine Nachvollziehbarkeit, inwiefern der eingegangene externe Sachverstand hinreichend gewürdigt und bei der internen Entscheidungsfindung zur Nutzenbewertung berücksichtigt wurde. Für die anschließenden Verfahren wird das Stellungnahmeverfahren erheblich erschwert, da eine inhaltliche Würdigung der in den zurückliegenden Verfahren vorgetragenen Argumente den Dokumenten nicht zu entnehmen ist.</p>	

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

keine Stellungnahme

## D. Anlagen

### 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**hier: Wirkstoff Tiotropium/Olodaterol**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 21. Dezember 2015  
von 13.54 Uhr bis 15.00 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

**Angemeldeter Teilnehmer für den Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

**Angemeldete Teilnehmer der Firma AstraZeneca GmbH:**

Frau Dr. Hipp

Herr Dr. Hörnig

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

Herr Dr. Dr. Disse

Frau Geier

Herr Dr. Pfannkuche

Herr Dr. Kögler

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

Herr Prof. Dr. Vogelmeier

Herr Dr. Kardos

**Angemeldete Teilnehmer der Firma GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG:**

Herr Westermayer

Herr Dr. Killian

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

Frau Dr. Lossi

Herr Dr. Than

**Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma Teva GmbH:**

Frau Glatte

Frau Dr. Kruse

Beginn der Anhörung: 13.54 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen beim Gemeinsamen Bundesausschuss zu unserer heutigen Anhörung im Rahmen des Verfahrens zur frühen Nutzenbewertung! Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 12. November 2015, die Sie alle kennen, zu der Sie Stellung genommen haben. Eine Stellungnahme abgegeben haben Boehringer Ingelheim als pharmazeutischer Unternehmer, die Deutsche Atemwegsliga und die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Novartis, Teva und der vfa.

Ich begrüße zur heutigen Anhörung folgende Personen, die ich für das Protokoll aufrufen muss: Herrn Rasch vom vfa, Frau Dr. Hipp und Herrn Dr. Hörnig von AstraZeneca, Herrn Dr. Dr. Disse, Frau Geier, Herr Dr. Pfannkuche und Herrn Dr. Kögler von Boehringer Ingelheim – Herr Professor Dr. Vogelmeier und Herr Dr. Kardos von der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin sind noch nicht da; wenn die eintreffen, werden wir das im Protokoll vermerken –, Herrn Westermayer und Herrn Dr. Killian von GlaxoSmithKline, Frau Dr. Lossi und Herrn Dr. Than von Novartis sowie Frau Glatte und Frau Dr. Kruse von Teva. Ist noch jemand anwesend, der nicht aufgerufen wurde? – Nein, das ist nicht der Fall. Dann seien Sie uns herzlich willkommen.

Ein geschäftsleitender Hinweis: Wir führen Wortprotokoll. Benutzen Sie deshalb bei Wortmeldungen das Mikrophon, nennen Sie Ihren Namen sowie die entsendende Institution oder das Unternehmen.

Wir werden beginnen, indem wir dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte zur IQWiG-Dossierbewertung darzustellen. Ich habe zwei, drei Punkte, die für mich von Relevanz wären; vielleicht können Sie darauf eingehen. Das ist zum einen die gesamte Fragestellung der Teilpopulation 2, für die das IQWiG zu einem geringeren Nutzen kommt. Darüber müssen wir, glaube ich, ein bisschen intensiver diskutieren. Dann sollten wir die nachgereichten EQ-5D-VAS-Daten und Zusatzanalysen des pharmazeutischen Unternehmers diskutieren. Dann sollten wir uns mit der Problematik Studiendauer 24 Wochen anstatt der 52-Wochen-Daten auseinandersetzen. Da haben wir eine gewisse Systematik in allen Beschlüssen, mit der wir uns noch befassen sollten.

Das ist keine abschließende Aufzählung. Es ist Ihnen selbstverständlich unbenommen, auch alle anderen für Sie relevanten Dinge hier anzusprechen. Wer möchte für Boehringer beginnen? – Herr Pfannkuche, bitte schön.

**Herr Dr. Pfannkuche (Boehringer):** Sehr geehrter Herr Hecken! Sehr geehrte Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses! Vielen Dank für die Einladung und die Möglichkeit, zu ein paar Punkten, die aus unserer Sicht sehr relevant sind, Stellung zu nehmen und die hier eingehender zu diskutieren. Bevor ich beginne, möchte ich kurz meine Kollegen vorstellen. Neben mir ist Frau Geier. Sie ist aus vergangenen Verfahren schon bekannt. Sie ist Teamleiterin im Marktzugang und in der Gesundheitsökonomie für den Bereich Atemwege. Herr Dr. Dr. Disse ist bis vor wenigen Wochen der Therapiegebietsleiter auf globaler Ebene für den Bereich Medizin gewesen. Er hat unter anderem dort die TONADO-Studien mit kon-

zipiert und durchgeführt. Neben ihm ist, auch bekannt, Herr Privatdozent Dr. Kögler, der bei uns in der Medizin für den Bereich Atemwege auf lokaler Ebene verantwortlich ist.

Bevor ich mit den Inhalten beginne, möchte ich in eigener Sache kurz etwas erwähnen. Im Rahmen der Erstellung unserer Stellungnahme hat sich leider ein kleiner Fehler teufel eingeschlichen. In Tabelle 7 der Stellungnahme bei der Anzahl der moderaten Exazerbationen müsste die Zahl 113 und nicht 133 lauten; die relevanten Verhältnisse sind davon nicht betroffen. Das bitten wir zu entschuldigen.

Bei dem heute zur Anhörung stehenden Arzneimittel Spiolto® Respimat® mit der Wirkstoffkombination Tiotropium/Olodaterol handelt es sich um die Kombination zweier Bronchodilatoren zur Behandlung der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung zur Linderung der Symptome.

Beide Einzelsubstanzen sind im Hause aus vergangenen Verfahren bekannt. Für den Wirkstoff Tiotropium wurde im Jahre 2012 nach § 139a SGB V eine Nutzenbewertung gegen die damals gültige Festbetragsgruppe der LABAs, bestehend aus Salmeterol, Formoterol und Indacaterol, durchgeführt und auch ein Zusatznutzen attestiert. Zu der Festbetragsgruppe der LABAs gehört mittlerweile auch der Wirkstoff Olodaterol.

Beide Aspekte sind für das heutige Verfahren aus unserer Sicht sehr wichtig. In dem von uns zum 15. August 2015 eingereichten Frühbewertungsdossier haben wir die Fixkombination aus Tiotropium und Olodaterol gegen das bewährte und in der Therapie als Goldstandard geltende Tiotropium verglichen, das aus unserer Sicht für alle Patientengruppen ein angemessener Komparator ist. Dies haben wir auch im Rahmen von vergangenen Stellungnahmen in diesem Indikationsgebiet mehrfach begründet.

Da aus unseren Phase-III-Studien allerdings auch ein Vergleich gegenüber dem LABA Olodaterol vorlag, haben wir dieses ergänzend in unserem Dossier dargestellt. Auf diesen Aspekt wird Frau Geier jetzt kurz eingehen, bevor ich zu den anderen für uns relevanten Gesichtspunkten spreche.

**Frau Geier (Boehringer):** Nach Abgabe des Frühbewertungsdossiers von Spiolto haben wir zur Kenntnis genommen, dass der G-BA im Rahmen der Duaklir/Brimica-Nutzenbewertung einen Vergleich einer LABA/LAMA-Kombination gegenüber einer LAMA-Monotherapie für angemessen hält. Aus diesem Grund sieht Boehringer Ingelheim es als gerechtfertigt an, dass Olodaterol als ergänzende zweckmäßige Vergleichstherapie bei der Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden kann. Boehringer Ingelheim hat daher in Ergänzung zum initialen Dossier einen erweiterten Vergleich gegenüber Olodaterol eingereicht und beansprucht einen Zusatznutzen sowohl aus diesem Vergleich als auch gegenüber Tiotropium.

Des Weiteren wird der Vergleich zu Olodaterol ebenfalls zur besseren Einschätzung der Teilpopulation 2 herangezogen. Boehringer Ingelheim erachtet Olodaterol als zweckmäßige Vergleichstherapie, da Olodaterol, wie Herr Pfannkuche gerade ausgeführt hat, gemeinsam mit den Wirkstoffen Formoterol, Salmeterol und Indacaterol in der Festbetragsgruppe der lang wirksamen Beta-Agonisten eingruppiert ist. Aus einem analogen Verfahren aus dem Bereich Diabetes hat sich gezeigt, dass eine solche Vorgehensweise bei einer vergleichbaren Konstellation akzeptiert worden ist.

**Herr Dr. Pfannkuche (Boehringer):** Wie bereits erwähnt, liegen für Spiolto® Respimat® mit den beiden Phase-III-Studien TONADO 1 und 2 zwei RCTs mit niedrigem Verzerrungs-

tenzial auf Studienebene vor. Es handelt sich hierbei um die umfangreichste Datenbasis der LABA/LAMA-Fixkombination in der frühen Nutzenbewertung. Es liegen Sicherheitsdaten über ein Jahr vor. Der Anteil der Gold-IV-Patienten, die in die Studien eingeschlossen worden sind, beträgt über 10 Prozent, und die Studien sind nahe an der Versorgungsrealität konzipiert worden. A priori war bei beiden Studien geplant, diese gepoolt auszuwerten. Darüber hinaus wurden die Studien mit den regulatorischen Behörden so geplant, dass sie konfirmatorische Aussagen zur Auswirkung auf die Lungenfunktion und die Lebensqualität nach 24 Wochen ermöglichen. Die zusätzliche Beobachtungszeit von weiteren 28 Wochen wurde geplant, um die Arzneimittelsicherheit über ein volles Behandlungsjahr bewerten zu können und auch Daten zu COPD-Exazerbationen über ein vollständiges Kalenderjahr zu gewinnen.

Entsprechend der Empfehlung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA wurden die Ergebnisse für die Nutzenbewertung getrennt nach zwei Teilpopulationen dargestellt, die in den Zulassungsstudien so nicht präspezifiziert waren und aus der Studienpopulation post hoc selektiert wurden. Eine Analyse der Daten von Patienten, die leitlinienkonform behandelt worden sind, war für die Teilpopulation 1 vollständig möglich, und auch nur dort.

In welchen Punkten sehen wir den Zusatznutzen? In der Teilpopulation 1 ergab sich nach 24 Wochen im Vergleich zu Tiotropium in der Monotherapie eine klinisch relevante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mit dem im Indikationsgebiet anerkannten Messinstrument SGRQ, St. George's Respiratory Questionnaire. Weiterhin zeigten sich über die komplette Studiendauer eine relevante Vermeidung von Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen sowie eine Reduktion des Bedarfs an Notfallmedikation.

Auf den Aspekt, den Sie auch schon angesprochen haben, Herr Vorsitzender, 24 Wochen gegenüber 52 Wochen, wird Herr Disse näher eingehen, bevor ich mit den letzten Punkten, die aus unserer Sicht relevant sind, abschließen würde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte schön.

**Herr Dr. Dr. Disse (Boehringer):** Wir waren schon erstaunt, zu sehen, dass das IQWiG seine Bewertung auf die 52-Wochen-Daten begrenzt. Uns ist bekannt, dass der G-BA 24 Wochen als eine Mindestdauer für Langzeiteffekte definiert hat. 24 Wochen waren auch die Grundlage für die Bewertung anderer LABA/LAMA-Kombinationen. Die Selektion von 24 Wochen als primärer Studienendpunkt für den SGRQ, St. George's Respiratory Questionnaire, aber auch für das Atemnotinstrument TDI und für Lungenfunktion geschah aus sehr guten Gründen in Abstimmung mit den Zulassungsbehörden weltweit. Deswegen war dies als ein konfirmatorischer primärer Endpunkt definiert oder als Key-secondary für das Dyspnoe-, für das Atemnotinstrument. Entsprechend haben die Zulassungsbehörden diese Daten akzeptiert. Sie haben Eingang in die Fachinformation gefunden.

Die Gründe: Mit der Dauer einer Studie nimmt die Variabilität zwangsläufig zu. Das muss man in der Power oder im Design berücksichtigen. Studienabbrüche sind der Grund, Bias-Faktoren, die hineinkommen, zum Beispiel der Einfluss von Notfallmedikation, was in diesem konkreten Beispiel sichtbar ist, aber auch veränderte Lebensumstände der Patienten beeinflussen so etwas wie den SGRQ stark, hingegen objektive Parameter wie die Lungenfunktion kaum. Deswegen sind wir der Meinung, dass die 24-Wochen-Daten als konfirmatorischer präspezifizierter Endpunkt das Hauptgewicht tragen sollten. Hier ist eine positive signifikante Verbesserung der T/O-Kombinations-behandelten Patienten gegenüber Tiotropium abzulei-

ten. In dieser Gruppe bleibt auch der Score über die Zeit bis 52 Wochen weitgehend unverändert. Er zeigt eine minimale Zunahme, das heißt eine ganz kleine Verschlechterung, was typisch für den Verlauf der Erkrankung ist. Ein bisschen atypisch verhält sich die Vergleichsgruppe mit Tiotropium, die eine Verbesserung zeigt. Das haben wir früher nie gesehen. Ich interpretiere das eher als Variabilität. Vielleicht ist es der Einfluss der Bedarfsnotfallmedikation, die gerade im Tiotropiumarm mehr genommen wurde. Das führt dazu, dass die Signifikanz bei 52 Wochen verloren geht, aber das Signal ist eigentlich nicht wirklich verändert. Von daher sehen wir Grund, die 24 Wochen wie präspezifiziert zum Ausgangspunkt einer Analyse zu machen.

**Herr Dr. Pfannkuche (Boehringer):** Für die Teilpopulation 2 war aufgrund des Bezugszeitraums der Betrachtung der Exazerbationshäufigkeit anhand der Studiendaten nicht feststellbar, ob die ICS-Therapie leitlinienkonform initiiert wurde. Für diese Teilpopulation konnte daher auch kein Zusatznutzen abgeleitet werden.

Die vorliegende Dossierbewertung des IQWiG hat uns schon überrascht. Wie in unserer Stellungnahme dargelegt, sehen wir insbesondere die Abweichung hinsichtlich der Bewertungskriterien im Vergleich zu den bereits vom G-BA entschiedenen LABA/LAMA-Wirkstoffkombinationen kritisch und weisen explizit auf vergleichbare Bewertungs- und Entscheidungskriterien bei Verfahren derselben Wirkstoffklasse hin.

Für das Verfahren als Ganzes sind aus unserer Sicht fünf Punkte sehr relevant. Da wäre erstens, dass die 24-Wochen-Daten zu Tiotropium/Olodaterol relevant für die Bewertung des Verfahrens sind, zweitens, dass die Betrachtung der moderaten und schweren Exazerbationen getrennt erfolgen sollte unter Einbeziehung der Anzahl der Exazerbationen. Da wäre drittens die Endpunktkategorie Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen. Diese ist den schwerwiegenden Symptomen zuzuordnen. Der vierte Punkt wäre, schon mehrfach erwähnt, dass der Vergleich zu Olodaterol bei der Bewertung des Zusatznutzens zu berücksichtigen ist und Olodaterol neben Formoterol und Salmeterol auch eine zweckmäßige Vergleichstherapie ist. Der letzte Punkt ist eben, dass die Teilpopulation 2 nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden kann.

In der heutigen Anhörung möchten wir uns vor dem Hintergrund der zur Verfügung stehenden Zeit neben den von Ihnen angemerkten Punkten, Herr Professor Hecken, vor allen Dingen auf die beiden folgenden Aspekte fokussieren: die 24-Wochen-Daten und den Vergleich gegen Olodaterol.

Zum Abschluss möchte ich zusammenfassend erwähnen, dass wir einen Zusatznutzen für die gesamte Teilpopulation 1 sehen, der sich darin zeigt, dass es zu einer Verbesserung der COPD-Symptomatik und der Lebensqualität sowie auch zu einem geringeren Verbrauch oder Bedarf an Notfallmedikation und auch zu weniger Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen kommt, dies sowohl im Vergleich zu Tiotropium als auch im Vergleich zu Olodaterol. – Das vielleicht an dieser Stelle zu Beginn aus Sicht von Boehringer Ingelheim. Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Pfannkuche. – Ich stelle für das Protokoll fest, dass um 14.09 Uhr Herr Professor Vogelmeier und Herr Dr. Kardos eingetroffen sind. Sie sind gerade noch rechtzeitig, damit die erste Frage an Sie gerichtet werden kann. Sie kennen ja das Verfahren. Insofern ist Ihnen durch die Einleitung, die hier

gegeben worden ist, nicht viel entgangen. Damit will ich die Einleitung nicht entwerten; was Sie vorgetragen haben, war zu erwarten.

Mich würde interessieren: Wir haben jetzt 24 versus 52 Wochen als Thema angesprochen. Sie schreiben in Ihrer Stellungnahme zum einen, dass die Leitlinien nicht aktuell seien, sie würden zurzeit überarbeitet. Die Auswertung der Studie sollte auf der Basis der 24 statt der 52 Wochen erfolgen. Dann sagen Sie – auch ein wesentlicher Punkt –, dass ICS für die gewählte Teilpopulation 2 nicht immer geeignet sei, daher die Unterteilung der Population für Sie als nicht sinnvoll erscheine. Sie betrachten es als klinisch nicht plausibel, dass die Kombination LABA/LAMA plus ICS geringer wirksam sein sollte als LAMA plus ICS. Dann sagen Sie, die leichten Exazerbationen sollten auch betrachtet werden, selbst wenn sich hieraus keine Änderung in der Therapie ergebe. Das sind wesentliche Punkte, die hier diskutiert werden müssen, vielleicht noch der Punkt, dass die Post-hoc-Subgruppenanalyse nach Ihrer Auffassung nur auf einer kleinen Patientenzahl basiere und hieraus keine ausreichende statistische Basis resultieren könne. Mir wäre sehr daran gelegen, weil das die Punkte sind – Herr Pfannkuche, Sie korrigieren mich, wenn es falsch ist –, die vom pharmazeutischen Unternehmer maßgeblich in den Vordergrund gerückt wurden. Wenn wir vielleicht Ihre Sicht der Dinge dazu hören könnten. Dann würden wir ein paar Fragen aus dem Auditorium dazu stellen. Wer von Ihnen möchte sprechen? – Herr Vogelmeier.

**Herr Prof. Dr. Vogelmeier (Deutsche Atemwegsliga und DGP):** Herr Professor Hecken, entschuldigen Sie, dass wir zu spät gekommen sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Kein Problem, Sie sind gerade rechtzeitig da.

**Herr Prof. Dr. Vogelmeier (Deutsche Atemwegsliga und DGP):** Wir sind zwei Stunden in Frankfurt auf dem Flugfeld gestanden, unverrichteter Dinge. – Wir glauben, dass der 24-Wochen-Punkt sehr valide ist, weil es zum einen um das Problem geht, dass man alle Substanzen mit der gleichen Messlatte prüfen sollte. Früher, wenn wir das richtig gesehen haben, sind bei anderen Evaluationen die 24-Wochen-Daten verwendet worden. Wenn eine Studie auf 24 Wochen gepowert ist und aus anderen Gründen ein Jahr fortgesetzt wird, dann ist natürlich die Frage, inwieweit die Daten noch zuverlässig sind. Da gibt es Effekte wie Differential Dropout usw., die Sie alle gut kennen, die immer wieder Probleme machen können. Damit wird die Zuverlässigkeit der Daten deutlich eingeschränkt. Dann kommt noch hinzu, dass die COPD, wie wir es im Dokument geschrieben haben, typischerweise eine chronisch fortschreitende Erkrankung ist, sodass sich Therapieeffekte über die Zeit abschwächen können. Man müsste gerade dann erwarten, dass man die gleiche Messlatte für alle Substanzen anlegt, die man prüft.

Noch ein Wort zu den Exazerbationen, weil das ein ganz gewichtiger Punkt in der Analyse von Medikamenten geworden ist. Wir glauben, dass man moderate und schwere Exazerbationen getrennt betrachten sollte. Die leichten sind eine andere Nummer, aber moderate und schwere sollte man in jedem Fall getrennt betrachten. Sie haben hier nur schwere Exazerbationen gewürdigt. Moderate Exazerbationen sind aus unserer Sicht klinisch viel sicherer zu identifizieren. Ob ein Patient ins Krankenhaus geht oder nicht – das hört sich für Sie vielleicht seltsam an –, ist typischerweise nicht von Bedingungen des Patienten abhängig, sondern hat sehr viel mit infrastrukturellen Bedingungen zu tun. Deswegen sehen Sie in verschiedenen Ländern extrem unterschiedliche Effekte. In manchen Ländern müssen Sie nahezu tot sein, um in ein Krankenhaus zu kommen. Ein klassisches Beispiel ist Großbritannien. In anderen

Ländern ist es sehr viel leichter, Zugang zu einer Klinik zu finden, beim gleichen Befinden des Patienten. Somit reflektiert der Begriff „schwere Exazerbation“ letztlich nicht das, was er reflektieren sollte, wohingegen eine Therapieintervention mit Antibiotika oder Steroiden eine klassischerweise nachvollziehbare Entscheidung auf der Basis der Situation des Patienten begründet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Vogelmeier. Vielleicht können Sie noch etwas zur Unterteilung der Population sagen. – Das macht Herr Dr. Kardos.

**Herr Dr. Kardos (Deutsche Atemwegsliga und DGP):** Guten Tag! Vielen Dank für Ihre Geduld. – Wir haben die ganze Geschichte weniger aus statistischer denn aus klinischer Sicht betrachtet. Es ist uns Klinikern bekannt, dass, je kleiner eine Population und je kleiner eine Subpopulation ist, die zur Analyse herangezogen wird, man umso weniger signifikante Ergebnisse wird finden können, die man im Voraus in dieser Weise gar nicht berechnet und nicht erwartet hat.

Die ganze Grundlage – das ist das, was mich als praktizierenden Arzt am meisten stört –, die Sie erwähnt haben, wo die Bewertung passiert, das ist leider Gottes veraltet. Ich sehe schon die Notwendigkeit, dass das IQWiG und auch Sie irgendwelche Grundlagen heranziehen müssen, um zu bewerten. Aber andererseits wissen wir, wenn diese Bewertung in Kraft tritt und irgendwelche Konsequenzen nach sich ziehen wird, wird die Wissenschaft, was heute schon der Fall ist, einen großen Schritt voraus sein. Wir wissen, dass die Unterscheidung Kortison ja/nein, die getroffen wurde, nicht mehr relevant sein wird. Man sollte nicht mehr aufgrund dieser Unterscheidung die Verordnungen treffen.

Das ist wahrscheinlich der entscheidende Punkt. Ich wollte aus meiner Sicht noch sagen, dass wir wissen, dass COPD eine progrediente Erkrankung ist. Wir haben eine Metaanalyse von Cochrane, wo gezeigt wird, dass die Unterschiede zwischen verschiedenen Behandlungsformen mit der Zeit nachlassen und schwächer werden. Das ist natürlich auch hier mit ein Effekt. Ob das ein rein statistischer Effekt ist mit Dropouts usw. oder ob das ein Effekt ist, der der Progredienz dieser Erkrankung geschuldet ist – sie tritt nicht bei jedem Patienten auf, ist aber die Regel –, ist fraglich. Wir würden ungerechtfertigte Unterschiede machen, wenn es einerseits LABA/LAMA-Präparate gibt, die aufgrund einer Wirkung von sechs Monaten beurteilt werden, und andere, die aufgrund einer Wirkung von zwölf Monaten beurteilt werden.

Uns hätten die Daten zur Lebensqualität sehr interessiert, die hier nicht herangezogen werden konnten. Vielleicht kann man das noch nachholen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Fragen? – Bitte schön, Frau Wenzel-Seifert.

**Frau Wenzel-Seifert:** Habe ich Sie richtig verstanden, dass man mit dem Medikament selbst keinen Einfluss auf das Fortschreiten der COPD hat? Das wäre auch denkbar.

**Herr Dr. Kardos (Deutsche Atemwegsliga und DGP):** Das ist der Fall. Das ist eine lange Geschichte. Das wussten wir schon vor 10 oder 15 Jahren. Man hat es mit inhalativen Kortikosteroiden versucht. Dann hat man mit Kombinationstherapien versucht, den Abfall von FEV1 zu bremsen. Die Progression zu bremsen, ist bislang mit Ausnahme der Raucherentwöhnung nicht gelungen.

**Herr Prof. Dr. Vogelmeier (Deutsche Atemwegsliga und DGP):** Was wir können, ist: Wir können Symptome günstig beeinflussen und natürlich auch zukünftiges Risiko minimieren, indem wir Exazerbationen reduzieren. Es soll nicht so rüberkommen, als wenn hier ein therapeutischer Nihilismus angezeigt wäre.

**Herr Dr. Kardos (Deutsche Atemwegsliga und DGP):** Wir geben ja diese Therapie zu dem Zweck, um symptomatisch eine Besserung zu erzielen und das Risiko einer Exazerbation zu mindern.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Danke für die Klarstellung, Herr Professor Vogelmeier. Sonst hätte ich gesagt, wir beenden die Nutzenbewertung an dieser Stelle, weil wir es in der Tat möglicherweise mit therapeutischem Nihilismus zu tun hätten. – Herr Vervölgyi, bitte schön.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich möchte kurz auf den Unterschied zwischen 24 und 52 Wochen und die Tatsache eingehen, dass man den gleichen Bewertungsmaßstab ansetzen sollte. Es ist keinesfalls so, dass wir in vergangenen Bewertungen immer nur die 24-Wochen-Daten herangezogen haben. Wir haben die Daten herangezogen, die für die Bewertung zur Verfügung standen. Für die Bewertung von Acridinium/Formoterol beispielsweise lag eine 52-Wochen-Studie vor. Da haben wir uns selbstverständlich die Daten zu den 52 Wochen angeschaut.

Wir befinden uns hier in einer Dauertherapie. Aus unserer Sicht ist eigentlich – es sei denn, es sprächen Gründe dagegen, sei es, das Verzerrungspotenzial ist höher oder was auch immer der Grund sein kann – besser, die Daten aus der längeren Behandlung zu betrachten. In diesem Fall war es so. Sie haben den Differential Dropout erwähnt. Das lag in der vorliegenden Situation einfach nicht vor. Aus unserer Sicht gab es keinen Grund, die 52-Wochen-Daten nicht zu betrachten. Deswegen finde ich es in der Situation der Dauerbehandlung richtig, einen möglichst langen Zeitraum abzudecken.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Dr. Disse.

**Herr Dr. Dr. Disse (Boehringer):** Ich möchte darauf zurückkommen: Die erwähnten Faktoren beeinträchtigen die Aussagekraft der 52-Wochen-Daten. Wir sagen nicht, dass man sie nicht betrachten sollte. Wir betrachten in dem Sinne: Der präspezifizierte primäre Endpunkt ist das, was die Studie observiert hat. Das sollte die primäre Betrachtung sein. Dann betrachtet man 52-Wochen-Daten, ob sie zum Beispiel den Trend brechen, ob sie in dieselbe Richtung gehen. Das, finden wir, ist für die Gruppe mit der Kombination T/O durchaus der Fall. Es ist aber vielleicht überzogen, wenn man erwartet, dass alle diese Endpunkte – 24 Wochen, 52 Wochen – jedes Mal signifikant positiv werden. Wir haben versucht, das in eine Synthese zu bringen. Das war nachgereicht. Es ist eine Analyse der Fläche unter der Kurve. Das heißt: Ist die Response eines Patienten über die gesamte Zeit, ist also die Fläche unter der Kurve vier Punkte positiv, ist er also ein Responder? Wenn man diese Analyse heranzieht, kommt ein signifikanter Vorteil für die Kombination heraus.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Disse. – Herr Vervölgyi, bitte.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Zwei Punkte dazu. Es macht sicherlich Sinn, den kompletten Behandlungszeitraum zu betrachten. Sie haben in der Stellungnahme die Auswertung der Fläche unter der Kurve nachgereicht. Im Dossier lag auch schon eine Auswertung vor, die den kom-

pletten Zeitraum berücksichtigt hat, nämlich die MMRM-Analyse. Da geht auch jeder Zeitpunkt für jeden Patienten ein. Da zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Von daher würde mich interessieren, wie Sie das interpretieren.

Das andere, was ich dazu noch sagen möchte, ist: Der Endpunkt, um den es hier geht, ist zu Woche 12, 24, und 52 erhoben worden. Das heißt, hier liegt ein Missverhältnis vor. Der erste Zeitraum der Studie wird deutlich überrepräsentiert im Vergleich zum anderen. Wie würden Sie das denn angehen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Wieder Herr Dr. Disse, bitte.

**Herr Dr. Dr. Disse (Boehringer):** Das wäre jetzt mehr eine Frage für unseren Statistiker, der leider nicht kommen konnte. Nach medizinischer Interpretation werden in einer Analyse der Fläche unter der Kurve 12 Wochen eigentlich wenig bewertet, 24 Wochen werden gewichtet stärker bewertet, 52 Wochen etwas weniger. Das wäre die Interpretation. Das reflektiert sowohl die Selektion des präspezifizierten Endpunktes, es ist aber auch die zentrale Stelle in der Studie. Die 24 Wochen halten wir für einen wirklich gelungenen Kompromiss in der Aussage. Es sind Langzeitdaten. Es gibt aus den Mechanismen der beiden Substanzen keinerlei Hinweis auf einen Wirkverlust über längere Zeiträume. Es sind also Langzeitdaten, und die Präzision der Daten hat noch wenig gelitten. Von daher ist eine hauptsächliche Einstufung der 24 Wochen aus medizinischer Sicht sehr zu wünschen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich habe eine kurze Nachfrage, weil Sie das in Ihrer Stellungnahme nicht ausreichend beschrieben haben. Können Sie genau erläutern, wie Sie die Analyse der Fläche unter der Kurve durchgeführt haben? Wie ist ein Patient als Responder in die Analyse eingegangen? Wenn ich das richtig verstanden habe, steht in der Stellungnahme folgendes: Jeder Zeitraum wird genommen. Wenn der Patient im Mittel über vier Punkte Verbesserung hat, also über diese drei Zeitpunkte, dann ist er ein Responder. Dann frage ich mich, wie die 12 Wochen weniger gewichtet werden, wenn ein Mittelwert über drei Zeitpunkte gebildet wird.

**Herr Dr. Dr. Disse (Boehringer):** Jetzt muss leider ich für einen Statistiker sprechen; der bin ich nicht. Mein Verständnis war so: Es ist eine Linie gezogen worden vom Basiswert bei Einschluss in die Studie über die 12, die 24 und 52 Wochen. Dann bekomme ich eine Fläche unter dieser Kurve. Die ist genommen worden, und es ist geschaut worden, ob die vier Punkte erreicht werden. Das heißt, die 12 Wochen tragen nicht so wirklich viel bei, weil sie das Auseinandergehen der Kurven vom Basiswert, der adjustiert identisch ist, beinhalten. Die 12 Wochen sind also nicht so besonders viel bewertet. Die 24 Wochen tragen durch ihren Anteil von 12 bis 24 Wochen und von 24 bis 52 Wochen bei und die 52 Wochen mit dem Flächenanteil von 24 bis 52 Wochen. Deswegen würde ich es für den Nichtstatistiker – so habe ich es verstanden – als eine Art gewichteten Mittelwert bezeichnen, der aber durchaus ein gutes Maß für die gesamte Studiendauer ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Plausibel, Herr Vervölgyi? – Ich kann es mir nicht so richtig vorstellen. – Weitere Fragen, bitte. – Frau Wenzel-Seifert.

**Frau Wenzel-Seifert:** Noch einmal zu den 24-Wochen-Daten. In Ihrer Stellungnahme, Herr Pfannkuche, hatten Sie angeführt, Sie hätten Vorteile bei der Lebensqualität, bei der Vermeidung von Therapieabbrüchen und Notfallmedikation. Im späteren Verlauf kam die Symptomatik hinzu. Daran kann ich mich nicht so richtig erinnern. Könnten Sie vielleicht erläutern, dass es da auch Vorteile bei den 24 Wochen gab?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Herr Pfannkuche.

**Herr Dr. Pfannkuche (Boehringer):** Wenn ich das interpretieren soll: Diese Symptomatik bezieht sich auf das Dyspnoe-Instrument TDI, und das war nach 24 Wochen signifikant verbessert.

(Frau Wenzel-Seifert: Für die gesamte Population?)

– In der gesamten Studienpopulation.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage, Frau Wenzel-Seifert.

**Frau Wenzel-Seifert:** Ich kann mich nicht daran erinnern. Aber dann schauen wir nach.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich habe es auch nicht gesehen. – Weitere Fragen? – Bitte schön, Herr Pfannkuche.

**Herr Dr. Pfannkuche (Boehringer):** Ich ergänze das vielleicht. Das kommt aus dem ergänzenden Vergleich Tiotropium/Olodaterol gegenüber Olodaterol. Dort sehen wir bei den TDI-Respondern für die gesamte Teilpopulation 1 zu Woche 24 eine statistisch signifikante Verbesserung mit einem Punktschätzer von 1,14 und den dazugehörigen Konfidenzintervallgrenzen von 1,01 beziehungsweise 1,29.

(Frau Wenzel-Seifert: Okay, das beantwortet meine Frage!)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Weitere Fragen? – GKV? – Keine. PatV? – Keine. – Herr Nell.

**Herr Dr. Nell:** Im EPAR hatte ich gelesen, dass für das Risiko schwerer Exazerbationen in beiden Studien von einer Inkonsistenz gesprochen wird. Können Sie dazu noch etwas sagen? Dann habe ich ebenfalls im EPAR gelesen, dass es eine höhere Inzidenz bei der Kombinationsbehandlung für die Pneumonie gibt. Vielleicht könnten Sie mir dazu noch eine Auskunft geben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Herr Kögler.

**Herr Dr. Kögler (Boehringer):** Zum Thema Pneumonie kann ich gerne antworten. Es gab keine signifikanten Unterschiede, was die Häufigkeit von Pneumonien als unerwünschte Ereignisse angeht. Es mag eine geringere numerische Häufung gewesen sein, aber es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede. Es gab unter der Kombinationstherapie ein paar mehr unerwünschte Ereignisse im Sinne Infektion der oberen Atemwege. Das überrascht einen nicht, denn Exazerbationen, die verhindert werden, entstehen oft aus Infekten der oberen Atemwege, die eine Stufe tiefer das Bronchialsystem befallen und sich zu einer Exazerbation auswachsen können. Eine Verhinderung von Exazerbationen bedeutet dann oft, dass

der Zustand auf die oberen Atemwege limitiert bleibt. So kann eine Abnahme bei den moderaten Exazerbationen mit einem leichten Anstieg bei den Infekten der oberen Atemwege einhergehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht den ersten Frageteil? – Herr Kögler.

**Herr Dr. Kögler (Boehringer):** Könnten Sie den ersten Teil bitte wiederholen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Nell, bitte.

**Herr Dr. Nell:** Im EPAR stand, dass das Risiko schwerer Exazerbationen in den beiden Studien nicht konsistent war.

**Herr Dr. Kögler (Boehringer):** Auf welche Teilpopulation bezieht sich das in diesem Fall?

(Herr Dr. Nell: Das müsste ich nachschauen!)

Die schweren Exazerbationen sind insgesamt sehr seltene Ereignisse. Die Studien waren nicht darauf gepowert, Unterschiede bei den Exazerbationen zu zeigen. Wir haben eine gewisse Heterogenität des Erkrankungsbildes. Das erfordert, dass für aussagefähige Daten zu Exazerbationen erheblich größere Studienpopulationen eingeschlossen werden müssen. Eine solche Studie läuft derzeit, die sogenannte DYNAGITO-Studie, die speziell zu dem Zweck aufgesetzt worden ist, den Effekt von Tiotropium und Olodaterol vs. Tiotropium auf Exazerbationen zu zeigen. Das war im Rahmen der Zulassungsstudien der Phase III, TONADO 1 und TONADO 2, mit den primären Endpunkten Lungenfunktion und Lebensqualität nicht möglich. Das zeigt aber, dass die Heterogenität bei Exazerbationsereignissen auch zufällig sein kann. Die würde sich durch eine größere Studienpopulation irgendwann ausmitteln.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Dr. Kardos, dazu.

**Herr Dr. Kardos (Deutsche Atemwegsliga und DGP):** Es fällt mir nicht sehr schwer, zu erklären. Das IQWiG hat ja darauf hingewiesen, dass zwischen den zwei Studien TONADO 1 und TONADO 2 zwar keine Unterschiede beim Einschlusskriterium usw. zu finden sind, aber wohl geografische Unterschiede im Hinblick auf die Rekrutierung. Wie Professor Vogelmeier gerade ausgeführt hat, ist die Frage der schweren Exazerbationen, zu Deutsch: ob ein Patient stationär eingewiesen wird oder nicht, wirklich länderspezifisch. Ich weigere mich, zu glauben, dass ein Däne eher exazerbiert als ein Engländer oder ein Spanier. Aber ich glaube schon, dass die stationäre Einweisung – das ist definitionsgemäß eine schwere Exazerbation – davon abhängt, in welchem Gesundheitssystem der Betroffene lebt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Köhler, bitte.

**Herr Dr. Köhler:** Inwieweit erklären Sie sich Unterschiede in der Lebensqualität zwischen Männern und Frauen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kögler.

**Herr Dr. Kögler (Boehringer):** Wir haben uns das natürlich intensiv angeschaut. Grundsätzlich würden wir, wenn wir die Wirkmechanismen der beiden Einzelsubstanzen anschauen, keine biologische Rationale sehen, dass Männer und Frauen im Hinblick auf die Bronchodila-

tation unterschiedlich ansprechen sollten. Wenn man sich die Studienergebnisse zu den Lungenfunktionsendpunkten anschaut, findet sich zu keinem einzelnen Zeitpunkt ein Hinweis darauf, dass das Geschlecht des Patienten eine relevante Effektmodifikation darstellt. Zum Zeitpunkt 24 Wochen, wo die primäre präspezifizierte Analyse war, profitieren Männer und Frauen gleichermaßen im Hinblick auf den Anteil SGRQ-Responder von der Kombinations-therapie gegenüber Tiotropium. Dass nach 52 Wochen die Daten mit einer gewissen Unschärfe behaftet sind, hat Herr Disse zu Anfang erläutert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Wenzel-Seifert.

**Frau Wenzel-Seifert:** Bei der Teilpopulation 1 handelt es sich um mehrere Schweregrade, II bis IV insgesamt. Haben Sie Daten, ob sich die Teilpopulationen der Männer und Frauen diesbezüglich homogen zusammensetzen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kögler.

**Herr Dr. Kögler (Boehringer):** Bezüglich der Schweregrade, auch bezüglich der mittleren Einschränkung der Lungenfunktion für die Teilpopulation 1 war das vergleichbar. Es gibt Untersuchungen, die publiziert worden sind, die darauf hindeuten, dass Frauen für einen gegebenen objektivierbaren Schweregrad der Erkrankung tendenziell schlechtere Symptome und Lebensqualitätswerte angeben. Plausible Hypothesen dazu sind noch nicht wirklich untersucht worden. Wenn man spekulieren möchte: Es gibt bei Frauen einen deutlich höheren Anteil der Komorbidität Depression. Er liegt bei der COPD bei Frauen um den Faktor 2 bis 4 höher als bei Männern. Das könnte dazu führen, dass Symptome pessimistischer bewertet werden. Aber ich würde dazu gern die Position der Fachgesellschaften hören, ob aus der täglichen Erfahrung im Umgang mit männlichen und weiblichen Patienten zusätzliche Aspekte auf den Tisch kommen können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Das ist eine völlig neue Erkenntnis, weil ich gemeinhin davon ausgegangen bin, dass Männer eher leiden als Frauen. – Herr Professor Vogelmeier, Sie können uns jetzt aufklären.

**Herr Prof. Dr. Vogelmeier (Deutsche Atemwegsliga und DGP):** Das ist jetzt wirklich sehr klinisch. Das hat nichts mit irgendwelchen wissenschaftlichen Daten zu tun. Der Eindruck ist, dass Frauen mit der Erkrankung mehr kämpfen als Männer und versuchen, ein gewisses Leistungsniveau aufrechtzuerhalten, wohingegen sich Männer gerne in die Situation ergeben, also sozusagen still leiden. Das ist die klinische Erfahrung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann sind wir wieder da, worauf auch mein Mikrozensus eingestellt war – Herr Dr. Kardos, bitte.

**Herr Dr. Kardos (Deutsche Atemwegsliga und DGP):** Es ist in Studien nachgewiesen und bekannt, dass der Verlauf der COPD bei Frauen schwerwiegender ist, dass die Progression schneller ist als bei Männern. Ich kann mir vorstellen, dass es durch eine so intensive Behandlung wie die duale Bronchodilatation oder eine Trippeltherapie etwas mehr Raum für Verbesserung bei Frauen gibt. Das ist eine Theorie, im Augenblick geboren, aber sie basiert auf der Tatsache, dass Frauen schwerer an COPD leiden als Männer.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Wenzel-Seifert hinterfragt die im Augenblick geborene Theorie, die wir, wenn sie bestätigt wird, vor Weihnachten noch veröffentlichen können. Bitte schön, Frau Wenzel-Seifert.

**Frau Wenzel-Seifert:** Ich bin doch ein bisschen erstaunt, dass Sie uns eine Plausibilität für die Daten erläutern. Ich hätte eher gedacht, Sie würden uns Argumente liefern, dass es vielleicht nicht so ist. Meine Frage zielte eigentlich mehr in die Richtung, ob statistisch gesehen die Schweregrade in den beiden Teilpopulationen Männer und Frauen, also in Ihrer Studienpopulation, gleichverteilt sind, prozentual gleich viele Patienten im Stadium II, III oder IV sind. Das war eigentlich die Frage. Ich weiß nicht, ob Sie die direkt beantwortet haben. Das habe ich nicht ganz mitbekommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich hatte es so verstanden, dass Herr Kögler gesagt hat, die waren ausgeglichen. – Aber bitte, nächste Chance.

**Herr Dr. Kögler (Boehringer):** Ich kann auf zwei weitere Studien verweisen. Die sind nicht bewertungsrelevant gewesen, weil sie nur 12 Wochen Dauer hatten, die OTEMTO-Studien, die speziell zu dem Zweck durchgeführt worden sind, über 12 Wochen den Effekt auf die Lebensqualität anzuschauen. Wir haben denselben Vergleich, Tiotropium/Olodaterol vs. Tiotropium, dabei aber auch einen Vergleich gegenüber Placebo. Der war in der 12-Wochen-Studie unter Ausschluss von Patienten mit dem Schweregrad IV ethisch zu rechtfertigen. Mit einer Einjahresstudie unter Einschluss von Patienten mit Schweregrad IV ist es problematisch, den Placebovergleich mitzufahren. In dieser Studie zeigen sich keinerlei Hinweise auf eine geschlechtsabhängige Modifikation des Effekts auf die Lebensqualität. Beide Geschlechter zeigen ebenso deutlich wie in den TONADO-Studien nach 24 Wochen einen Effekt der Kombination gegenüber der Einzelsubstanz Tiotropium.

Aufgrund der Tatsache, dass keine Patienten mit Schweregrad IV eingeschlossen waren, haben wir von vornherein schon eine homogenere Aufteilung der Patienten auf die Schweregrade.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Weitere Fragen? – Herr Vervölgyi, bitte.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich habe eine Frage zu den verschiedenen Schweregraden und Exazerbationen und welche separat betrachtet werden sollen. Herr Kardos, Sie hatten gesagt, dass bei den schweren Exazerbationen die Schwelle für die Krankenhauseinweisung länderspezifisch unterschiedlich ist. Bei den moderaten Exazerbationen ist es so, dass Patienten eine medikamentöse Therapie bekommen. Kann man davon ausgehen, dass das über die verschiedenen Studienzentren und Studienländer homogen ist? Denn auch die Gabe von Medikamenten kann von irgendwelchen Faktoren abhängen, die der Patient selber gar nicht steuern kann.

Eine andere Frage. Betrachtet man moderate und schwere Exazerbationen gemeinsam und schwere separat – das ist das eine –, oder betrachtet man moderate einzeln und schwere einzeln? Da wäre meine Frage, was den Patienten interessieren würde. Wenn man tatsächlich moderate Exazerbationen separat betrachtet und schwere separat betrachtet, dann kann man vielleicht zu dem Patienten mit einer moderaten Exazerbation sagen: Für Sie ist die Wahrscheinlichkeit, eine moderate Exazerbation zu vermeiden, bei dieser Therapie höher, aber ob Sie insgesamt Exazerbationen vermeiden können, kann ich Ihnen nicht sagen. –

Wenn man die beiden aber zusammen betrachten würde, könnte man dem Patienten ein Bild darüber geben, ob insgesamt Exazerbationen vermieden werden oder nicht. Das ist die Rationale dahinter, warum wir in der Bewertung gesagt haben: Wir betrachten die moderaten und schweren Exazerbationen gemeinsam. Könnten Sie dazu vielleicht noch irgendwas sagen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Dr. Kardos, bitte.

**Herr Dr. Kardos (Deutsche Atemwegsliga und DGP):** Aus meiner Sicht: Natürlich wird es in den entwickelten westlichen Ländern auch spezifische Unterschiede bei den moderaten Exazerbationen geben. Aber ich gehe schon davon aus, dass dieser Unterschied viel kleiner sein wird, dass es viel homogener ist als bei den schweren Exazerbationen, wo das wirklich sehr länderspezifisch ist. Das ist bekannt und berüchtigt. Schwere Exazerbationen zu verhindern, das ist wahrscheinlich das, was in den pharmakologischen Studien bislang nur für eine Substanz gelungen ist. Ein schwieriges Problem ist: Dazu müsste man eine nationale Studie zum Beispiel in Deutschland durchführen, wo man ein bisschen mehr Kontrolle über die Schwelle der stationären Einweisung hat. Eine Betrachtung gemeinsam von mittelschweren und schweren Exazerbationen mag gerechtfertigt sein. Ich gehe davon aus, wenn ein Patient zum Arzt geht, weil es ihm schlecht geht, dann muss irgendetwas getan werden. Dann wird ein Medikament verordnet, oder er wird eingewiesen. Das ist sicherlich eine klinisch relevante Verschlechterung seines Zustandes. Das kann man zusammen betrachten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ergänzend dazu, Herr Professor Vogelmeier.

**Herr Prof. Dr. Vogelmeier (Deutsche Atemwegsliga und DGP):** Ich wollte noch einen Punkt aufführen. Ich glaube, beide Möglichkeiten bestehen. Man kann es auf beide Weise machen, die Sie angesprochen haben, entweder getrennt betrachten oder zusammen. Was aber meines Erachtens gegeben sein müsste, ist, dass man, egal welche Substanz man evaluiert, immer die gleiche Art von Evaluation macht. Ich glaube, in der Vergangenheit ist das vom IQWiG immer getrennt betrachtet worden. Dann sollte man es meines Erachtens auch so fortführen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kögler, ergänzend.

**Herr Dr. Kögler (Boehringer):** Das wäre derselbe Punkt gewesen, den Herr Professor Vogelmeier gerade gemacht hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Herr Dr. Rasch.

**Herr Dr. Rasch (vfa):** Ich schließe mich dem an. Das IQWiG hat in den beiden vergangenen Nutzenbewertungsverfahren A15-06, A14-22 beide Operationalisierungen, moderat und schwer, als relevant bezeichnet und extra ausgewertet und hat eher darauf verwiesen, dass eine gemeinsame Betrachtung beider Operationalisierungen nicht sinnvoll ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Vervölgyi, bitte.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Herr Rasch, wenn Ihre Beobachtung weiter in die Vergangenheit gehen würde, würden Sie auch sehen, dass wir es schon andersherum gemacht haben, zum Beispiel bei der Bewertung von Tiotropium. Ich glaube tatsächlich, dass es für den Patienten

sinnvoller ist, beides zu betrachten. – Ich habe den Faden verloren. Vielleicht kommt er wieder.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wir sind guter Hoffnung, vorweihnachtlich. – Herr Dr. Kardos überbrückt die Zeit, bis der Faden wieder da ist.

**Herr Dr. Kardos (Deutsche Atemwegsliga und DGP):** Schwere Exazerbationen völlig getrennt zu betrachten, ist sicherlich eine rein finanzielle Angelegenheit. Denn in dem Moment, wo der Patient seinen Fuß über die Schwelle des Krankenhauses hebt, wird es zu unverhältnismäßig hohen Kosten kommen. Das ist mehr eine gesundheitsökonomische Angelegenheit denn eine rein wissenschaftliche.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Vervölgyi, der Faden ist wieder da?

**Herr Dr. Vervölgyi:** Der Faden ist wieder da, ja. – In der Regel war es in den letzten Dossierbewertungen so, dass der Anteil der moderaten Exazerbationen weitaus höher war als der der schweren. Von daher gab es in keinem Fall, auch wenn man das so oder so betrachtet, relevante Unterschiede. Das muss man auch dazusagen, einfach um das zu relativieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Weitere Fragen, Anmerkungen? – Keine mehr. – Herr Rasch, bitte. Ja, machen Sie, wir haben Zeit. Wir sind heute gut im Plan.

**Herr Dr. Rasch (vfa):** Hinsichtlich der Empfehlung des IQWiG zu der zweiten Teilpopulation gibt es unsererseits eine Anmerkung, die wir hier formal vorbringen müssen. Das haben wir schon einmal gemacht. Wir gehen hier davon aus, dass die Empfehlung „geringerer Nutzen“ nicht konsistent ist zu den Inhalten der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung, in der steht, wenn der Komparator der Zulassungsstudie identisch ist mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, dann ist die Nichtunterlegenheit erwiesen. – Das sei hier noch einmal vorgebracht. Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön für diesen erneuten Hinweis, den Sie an anderen Stellen auch schon gegeben haben. – Frau Wenzel-Seifert, bitte.

**Frau Wenzel-Seifert:** Vielleicht können wir trotzdem noch ein paar Worte zu der Teilpopulation 2 und den drei verschiedenen Einteilungen sagen, mit denen wir hier konfrontiert sind, einmal nach GOLD, einmal ist nur eine Exazerbation gewählt worden, dann zwei. Es sind sehr inkonsistente Ergebnisse. Vielleicht können Sie uns da etwas Erhellung bringen, wie Sie das betrachtet sehen möchten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kögler, bitte.

**Herr Dr. Kögler (Boehringer):** Die nationale Versorgungsleitlinie, auf der die ursprüngliche Einteilung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss beruhte, ist inzwischen obsolet. Sie ist auch über die Homepage nicht mehr aufrufbar. Das heißt, wir müssen uns in der Tat Gedanken machen, welches Kriterium wir dem zeitgemäßen wissenschaftlichen Stand entsprechend anlegen können. In Ermangelung einer aktuell gültigen nationalen Leitlinie wird in der Tat am häufigsten das GOLD-Dokument angeführt. Der GOLD-Report wird jährlich aktualisiert und anhand der Publikationen aus dem zurückliegenden Kalenderjahr auf den aktuellsten Stand gebracht. Dort ist im Jahre 2011 seinerzeit die Schweregradklassifizierung neu

festgelegt worden. Die ausschließliche Klassifikation anhand des Obstruktionsschweregrades wurde aufgegeben. Weitere Kriterien wie Symptomatik und Exazerbationsfrequenz kamen hinzu. Nach der aktuell gültigen Definition der Leitlinienempfehlung wäre der Einsatz von ICS nach GOLD für die Patienten der Kategorie C und D. Das sind Patienten, die entweder eine mindestens schwere Bronchialobstruktion haben, also die klassischen alten Schweregrade III oder IV, oder mindestens zwei Exazerbationen im zurückliegenden Kalenderjahr oder mindestens eine Exazerbation, die zur stationären Krankenhausaufnahme führte. Weil das der aktuell international gültige Standard ist, würden wir das als die relevante, weil zeitgemäße Einteilung einer Population, bei der man den ICS-Gebrauch als leitlinienkonform betrachten kann, ansehen. Diese Analyse haben wir mit der Stellungnahme vorgelegt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Vervölgyi, bitte.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich habe dazu zwei Anmerkungen. Sie sind sehr auf Konsistenz zwischen den Bewertungen bedacht. Man könnte sich auch überlegen, ob man nicht da genauso vorgehen müsste wie bei der vorhergehenden Bewertung, wo wir die Einteilung der Patienten nämlich genau so gemacht haben.

Das andere. Aus der aktuellen GOLD-Empfehlung geht auch hervor, dass eine Langzeitbehandlung mit ICS bei schwerer oder sehr schwerer COPD und häufigen Exazerbationen, die sonst nicht adäquat kontrolliert sind, empfohlen wird. Von daher ist das jetzt nicht so weit weg von der Einteilung der Population, wie wir sie gerade haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kögler.

**Herr Dr. Kögler (Boehringer):** Ich habe erwähnt, dass sowohl der Krankheitsschweregrad bezogen auf die Obstruktion als auch Exazerbationen in den Kategorien C oder D eine Rolle spielen, sodass man sich aufgrund dieser beiden Kriterien hierfür qualifizieren kann. Im Zweifel zählt das schlechtere Kriterium. Wenn eines von beiden nicht zutrifft, aber das andere trifft zu, würde der Patient trotzdem C/D zugeordnet werden. Der ICS-Gebrauch würde dann nach meiner Auffassung als leitlinienkonform angesehen werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ergänzung dazu, Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Bei dem, was Sie sagen, geht es zwar maßgeblich um die Schwere in der Klassifikation, nicht um den Einsatz von ICS. Das sind zwei unterschiedliche Dinge. Hier geht es darum: Ab wann ist es angemessen, ICS als zweckmäßige Vergleichstherapie zu betrachten? Was ich vorhin vorgelesen habe, spiegelt das eher wider als die Einteilung in verschiedene Schweregrade.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Vogelmeier, bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Vogelmeier (Deutsche Atemwegsliga und DGP):** Da ich das GOLD-Komitee leite, möchte ich doch etwas dazu sagen. Die Schweregradeinteilung ist die Basis der Therapieentscheidung. Sonst wäre die Schweregradeinteilung sinnlos. Man hat sich sehr gut überlegt, warum man das so gemacht hat. Denn die Daten, die im Zusammenhang mit inhalierbaren Steroiden wirklich gut sind, sind nur die Daten, die auf Exazerbationsverminderung hinauslaufen. Alles andere können inhalierbare Steroide nicht gut. Die neue Einteilung

ist entstanden, weil man einen Therapievorschlagn entwickeln wollte auf der Basis eines ganzheitlichen Ansatzes, das heißt, nicht mehr nur die Lungenfunktion betrachten wollte, sondern den Patienten bei seinen eigenen Problemen abholen wollte, also auch bei seiner Symptomatik und seiner Exazerbationshistorie. Die Einteilung macht nur Sinn, wenn sie direkt in eine Therapieempfehlung mündet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Pfannkuche, bitte.

**Herr Dr. Pfannkuche (Boehringer):** Was die Konsistenz anbelangt, möchte ich vielleicht noch darauf hinweisen, wir haben mit den nachgereichten Daten zum Vergleich gegen Olodaterol weitere Evidenz zur Teilpopulation 2 eingereicht. Dort zeigt sich der Fakt „kein Zusatznutzen“. Es zeigt sich kein geringerer Nutzen, es zeigt sich: kein Zusatznutzen. Dort wird keine statistische Signifikanz in der Teilpopulation 2 bei schweren Exazerbationen gezeigt. Selbst wenn man sich also auf die Konsistenz beruft, auch im Olodaterol-Vergleich, hat man einen anderen Effekt, den man bei der Interpretation der Daten auch berücksichtigen müsste.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Nachfrage, Herr Vervölgyi? – Okay. Weitere Fragen? – Weitere Anmerkungen? – Keine. Dann würde ich Ihnen die Gelegenheit geben, Herr Pfannkuche, aus Ihrer Sicht die wichtigen Punkte zusammenzufassen.

**Herr Dr. Pfannkuche (Boehringer):** Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschuss! Vielen Dank für die Möglichkeit der abschließenden Worte. Ein Thema ist noch offen: EQ-5D-VAS. Dazu möchte ich nur ganz kurz etwas sagen. Der Hintergrund ist der: Wir haben mit dem SGRQ ein spezifisches Lebensqualitätsinstrument ausgewertet und im Dossier eingereicht. Somit haben wir Daten zur spezifischen Lebensqualität dargelegt. Die Tendenz hier ist vergleichbar; EQ-5D-VAS und PGR sind vergleichbar dem SGRQ. Wir haben den SGRQ in diesem Indikationsgebiet als valider angesehen und deswegen erst einmal alleine dargestellt. Aus Transparenzgründen haben wir natürlich den EQ-5D-VAS mit der Stellungnahme nachgereicht.

Wenn ich zur Zusammenfassung der für uns wichtigen Punkte komme, wäre zum eine die Relevanz der 24-Wochen-Daten zu nennen. Wir sehen, dass die 24-Wochen-Daten grundsätzlich den Anforderungen der Zulassungsbehörden, aber auch des G-BA genügen. In den Studien TONADO 1 und 2 wurde die Veränderung im SGRQ-Gesamtwert am Tag 169, also nach 24 Wochen, in der gepoolten Studienpopulation präspezifiziert erhoben. Für Tiotropium/Olodaterol gegenüber Tiotropium ergibt sich für die Teilpopulation 1 ein Hinweis auf einen Zusatznutzen. Gerade bei der Bewertung der Lebensqualität ist allerdings der Unsicherheit der 52-Wochen-Daten Rechnung zu tragen. Daher sind aus unserer Sicht bei diesem Endpunkt die Ergebnisse nach 24 Wochen die relevanteren. Nichtsdestotrotz sind aus Versorgungsperspektive die 52 Wochen natürlich auch relevant, dies aber vor allen Dingen, wenn es um Sicherheitsaspekte geht.

Zum zweiten Punkt, den ich am Anfang erwähnt habe, dass die moderaten und schweren Exazerbationen getrennt betrachtet werden sollten, möchte ich hier noch einmal auf die Verfahrensgleichheit innerhalb der Indikations- und Wirkstoffklasse im Rahmen der frühen Nutzenbewertung hinweisen. Dort sind sie getrennt betrachtet worden. Das macht auch Sinn, weil es sich hier um unterschiedliche Schweregrade handelt.

Falls Ihre Frage, Frau Wenzel-Seifert, nicht komplett beantwortet worden ist: Ja, die Verteilung Männer/Frauen auf die unterschiedlichen Schweregrade war vergleichbar – um das in aller Deutlichkeit zu sagen.

Der dritte Punkt. Die Endpunktkategorie Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen ist den schwerwiegenden Symptomen zuzuordnen. Wir haben schon im Dossier den statistisch signifikanten Vorteil bei diesem Endpunkt gesehen und gezeigt. Aus einer nachgereichten Analyse geht hervor, dass der Anteil der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse an den Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten, bei über 50 Prozent lag. Daraus leitet sich ab, dass dieser Endpunkt den schwerwiegenden Symptomen zuzuordnen ist und hieraus ein Hinweis auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden kann, der im Sinne einer relevanten Vermeidung schwerwiegender Symptome oder schwerwiegender Nebenwirkungen zu interpretieren ist.

Der vierte Punkt, der Vergleich zu Olodaterol. Dass der in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen ist und Olodaterol neben Formoterol und Salmeterol auch zweckmäßige Vergleichstherapie ist, sehen wir darin, dass Olodaterol schon im Dossier ergänzend dargestellt worden ist, weil es Bestandteil der Zulassungsstudien war. Aus unserer Sicht haben wir in der Vergangenheit dazu schon Stellung genommen, wie wir LABA-Monotherapien für Patienten mit verschiedenen Schweregraden innerhalb der Teilpopulation 1 sehen. Wir haben jedoch auch zur Kenntnis genommen, dass der G-BA nach Abgabe unseres Frühbewertungsdossiers hier zu einer anderen Entscheidung gekommen ist. Aus diesem Grund haben wir diese Analysen gegen Olodaterol vollständig nachgereicht und haben hier das Argument der Verfahrensgleichheit angeführt.

Wir sehen eben nach 24 und nach 52 Wochen für die Teilpopulation 1 einen Hinweis auf einen Zusatznutzen hinsichtlich verschiedener patientenrelevanter Endpunkte. Wir sehen im Hinblick auf die Teilpopulation 2 keinen Nachteil, auch nicht in Bezug auf schwere Exazerbationen, was sich beispielsweise im Vergleich zu Olodaterol zeigt.

Die Teilpopulation 2 möchte ich als letzten Punkt ein bisschen spezifischer adressieren. Wir haben mehrfach im Dossier und auch in der Stellungnahme angeführt, dass sich diese Patientenpopulation nicht scharf abgrenzen lässt und hier sehr wahrscheinlich ein beträchtlicher Teil nicht berücksichtigt wird, der eigentlich dieser Teilpopulation zuzurechnen wäre. Wir haben aus diesem Grund die ergänzenden Analysen nachgereicht, beispielsweise die Klassifikation nach GOLD-Kategorien C und D. Auch diese lassen den Schluss zu, dass wir hier keinen Nachteil zu erwarten haben.

Zusammenfassend sehen wir für Spiolto® Respimat® einen Zusatznutzen, der sich hinsichtlich der Verbesserung der COPD-Symptomatik – Lebensqualität, geringerer Bedarf an Notfallmedikation und weniger Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen – für die gesamte Teilpopulation 1 zeigt, dies sowohl im Vergleich gegenüber Tiotropium als auch im Vergleich zu Olodaterol.

An dieser Stelle möchte ich mich für Ihre Aufmerksamkeit bedanken und zum Schluss kommen. Ich wünsche Ihnen für die anstehenden Feiertage besinnliche Tage und viel Zeit mit der Familie, dass Sie alle zur Ruhe kommen. Das neue Jahr wird sicherlich wieder spannend werden. Wir werden uns das eine oder andere Mal sehen. Bis dahin können wir alle das Krafttanken ganz gut gebrauchen. Dafür Ihnen alles Gute. Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Pfannkuche, danke auch für die guten Wünsche, die wir natürlich erwidern. Wir werden unter dem Weihnachtsbaum über dieses Dossier nachdenken; das ist ganz klar. Wir werden schauen, ob es in der Krankenhauseinweisungspraxis eine unterschiedliche Systematik gibt oder nicht. Das lässt uns natürlich nicht los.

Herzlichen Dank für die Diskussion, die sicherlich an der einen oder anderen Stelle Anlass gibt, intern zu diskutieren. Wir werden das einzubeziehen haben. Wir bedanken uns, dass Sie da waren, und wünschen Ihnen einen schönen Resttag. Ich erkläre diese Anhörung für beendet.

Schluss der Anhörung: 15.00 Uhr

2. **Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen  
Vergleichstherapie**

**und**

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Be-  
stimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie  
nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2015-08-15-D-175 Tiotropium/ Olo-  
daterol**

Stand: November 2014

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

### Tiotropium/Olodaterol 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

- Aclidiniumbromid/Formoterol (Beschluss nach § 35a SGB V vom 16.07.2015)
- Umeclidinium/Vilanterol (Beschluss nach § 35a SGB V vom 08.01.2015)
- Olodaterol (Beschluss nach § 35a SGB V vom 17.07.2014)
- Indacaterol/Glycopyrronium (Beschluss nach § 35a SGB V vom 08.05.2014)
- Fluticason furoat/Vilanterol (Beschluss nach § 35a SGB V vom 20.03.2014)
- Aclidiniumbromid (Beschluss nach § 35a SGB V vom 21.03.2013)
- Tiotropiumbromid (IQWiG Abschlussbericht A05-18 vom 26.06.2012)
- DMP COPD 2009

**I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA**

**Tiotropium/Olodaterol  
zur Behandlung der COPD**

**Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO**

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

*siehe systematische Literaturrecherche*

**II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet**

**Wirkstoff**  
**ATC-Code**  
**Handelsname**

**Anwendungsgebiet**  
(Text aus Fach-/Gebrauchsinformation)

Zu bewertendes Arzneimittel:

Tiotropium/  
Olodaterol

Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung:  
Bronchialerweiternde Erhaltungstherapie bei Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD)

**SABA: Selektive Beta-2-Adrenozeptor-Agonisten, kurzwirksame**

Fenoterol  
R03AC04  
Berotec®

Symptomatische Behandlung von Asthma bronchiale allergischer und nicht allergischer 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®  
Februar 2014)

Salbutamol

Symptomatische Behandlung von Erkrankungen mit reversibler Obstruktion der Atemwege wie z. B. Asthma bronchiale oder chro-

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fach-/Gebrauchsinformation)
R03AC02 generisch	nisch 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> , September 2012)
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> , Juni 2013)
<b>LABA: Selektive Beta-2-Adrenozeptor-Agonisten, langwirksame</b>	
Bambuterol 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> , Juni 2014)
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> , März 2014)
Formoterol R03AC13 generisch	Prophylaxe und Behandlung der Bronchokonstriktion bei Patienten mit reversibler oder irreversibler COPD einschließlich chronischer Bronchitis und Emphysem. (Foradil <sup>®</sup> P, August 2014)
Indacaterol	Onbrez <sup>®</sup> Breezhaler <sup>®</sup> ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie der Atemwegsobstruktion bei Erwachsenen mit chronisch-

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fach-/Gebrauchsinformation)
R03AC18 Onbrez <sup>®</sup>	obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt. (Onbrez <sup>®</sup> , August 2013)
Olodaterol R03AC19 Striverdi <sup>®</sup> Respi- mat <sup>®</sup>	Striverdi Respimat ist indiziert als Bronchodilatator zur Dauerbehandlung bei chronischer obstruktiver Lungenerkrankung (COPD). (Striverdi <sup>®</sup> Respimat <sup>®</sup> , November 2013)
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> , Oktober 2013)
Tulobuterol R03CC11 Brelomax <sup>®</sup> Sirup	Verhütung und Behandlung von Atemwegserkrankungen, die mit einer Verengung der Atemwege durch Krämpfe der Bronchialmuskulatur einhergehen (obstruktive Atemwegserkrankungen). Hinweis: Brelomax Sirup ist nur für Patienten, die nicht symptomorientiert mit inhalativen $\beta$ 2-Sympathikomimetika behandelt werden können, geeignet. Eine Behandlung mit Brelomax Sirup sollte in Ergänzung zu einer entzündungshemmenden Dauertherapie mit Glukokortikoiden oder anderen entzündungshemmend wirkenden Substanzen erfolgen. (Brelomax <sup>®</sup> Sirup, August 2012) <i>(Hinweis: z. Zt. kein verkehrsfähiges Präparat in dieser Indikation in Deutschland verfügbar)</i>
<b>SAMA: Anticholinergika, kurzwirksame</b>	
Ipratropium R03BB01 generisch	Zur Verhütung und Behandlung von Atemnot bei <ul style="list-style-type: none"> <li>• chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) (Atrovent<sup>®</sup> N, Juli 2011)</li> </ul>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fach-/Gebrauchsinformation)
<b>LAMA: Anticholinergika, langwirksame</b>	
Acclidinium R03BB05 Bretaris® Genuair®	Bretaris Genuair wird als bronchodilatatorische Dauertherapie zur Befreiung von Symptomen bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angewendet. (FI Bretaris® Genuair®, Mai 2014)
Glycopyrronium R03BB06 Seebri® Breezha- ler®	Seebri® Breezhaler® ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt. FI Seebri® Breezhaler®, Juni 2014)
Tiotropium R03BB04 Spiriva®	Tiotropium ist indiziert als dauerhaft einzusetzender Bronchodilatator zur Befreiung von Symptomen bei chronischer obstruktiver Lungenerkrankung (COPD). (Spiriva®, November 2013)
Umeclidinium R03BB07 Incruse®	Incruse ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt. (Incruse®, April 2014) <i>(Hinweis: z. Zt. kein verkehrsfähiges Präparat in dieser Indikation in Deutschland verfügbar)</i>
<b>Kombinationen: Selektiver Beta-2-Adrenozeptor-Agonist + Anticholinergikum</b>	
Fenoterol + Ipratropium R03AK03	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® Respimat®, November 2012)

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fach-/Gebrauchsinformation)
Berodual®	
Indacaterol + Glycopyrronium R03AL04 Ultibro® Breezhaler®	Ultibro Breezhaler ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt. (Ultibro® Breezhaler®, Januar 2014)
Salbutamol + Ipratropium R03AK04 generisch	Ipramol Teva® Steri-Neb® wird angewendet zur Behandlung von Bronchospasmen bei Patienten, die an chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) leiden und eine regelmäßige Behandlung mit Ipratropiumbromid und Salbutamol benötigen. (Ipramol® Teva Steri-Neb®, Juli 2014)
Vilanterol + Umeclidinium R03AL03 ANORO®	ANORO ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt. (ANORO®, Mai 2014)
<b>Xanthine</b>	
Aminophyllin R03DA05 Aminophyllin® 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 Wirkstofffreisetzung zur Verfügung. In diesen Fällen wird eine Kombinationstherapie mit anderen bronchodilatativen und entzündungshemmenden Medikamenten empfohlen. (Aminophyllin® Takeda, November 2012)

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fach-/Gebrauchsinformation)
Theophyllin R03DA04 generisch	Behandlung und Verhütung von Atemnotzuständen aufgrund von Verengung der Atemwege (Bronchokonstriktion) bei Patienten mit persistierendem Asthma bronchiale 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)
<b>Kombination: Xanthine</b>	
Theophyllin + Am- broxol R03DA04/R05CB0 6 Broncho- Euphyllin <sup>®</sup>	Bronchospasmolytikum/Antiasthmatikum in Kombination mit einem Mukolytikum. Behandlung und Verhütung von Atemnotzuständen aufgrund von Einengung der Atemwege (Bronchokonstriktion) bei Patienten mit persistierendem Asthma bronchiale oder mittel- bis schwergradiger obstruktiver Atemwegserkrankung (z. B. chronische Bronchitis und Lungenemphysem) mit pathologisch veränderter Sekretbildung oder gestörter mukoziliärer Clearance. (Broncho-Euphyllin <sup>®</sup> , November 2012)
<b>Phosphodiesterase-Inhibitoren</b>	
Roflumilast R03DX07 Daxas <sup>®</sup>	Daxas <sup>®</sup> ist indiziert zur Dauertherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerer COPD (chronisch-obstruktive pulmonale Erkrankung, 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> , August 2013)
<b>Glucocorticosteroide, inhalativ</b>	
Beclometason R03BA01	Zur Behandlung von Atemwegserkrankungen, wenn die Anwendung von Glukokortikoiden erforderlich ist, wie z. B. bei – Asthma bronchiale

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fach-/Gebrauchsinformation)
generisch	– chronisch obstruktive Bronchitis (Beclometason-CT, April 2014)
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> Novolizer <sup>®</sup> , Dezember 2013)
Fluticason R03BA05 generisch	Behandlung der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) in Kombinationsbehandlung mit langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)). (Flutide <sup>®</sup> , Februar 2014)
<b>Glucocorticosteroide, parenteral</b>	
Dexamethason H02AB02 generisch	Zur Kurzzeitbehandlung schwerer und schwerster Asthmaanfälle und ähnlicher Zustände bei chronischer Bronchitis. Hinweis: Die Anwendung von afpred <sup>®</sup> forte-DEXA sollte der Akut- und Notfalltherapie vorbehalten bleiben. (afpred <sup>®</sup> forte-DEXA, Mai 2009)
<b>Glucocorticosteroide, oral</b>	
Fluocortolon H02AB03 Ultralan <sup>®</sup>	Akute Exazerbation der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung, empfohlene Therapiedauer 10 Tage. (Ultralan <sup>®</sup> , September 2011) <i>(Hinweis: z. Zt. kein verkehrsfähiges Präparat in dieser Indikation in Deutschland verfügbar)</i>
Methylprednisolon	Akute Exazerbation einer COPD, empfohlene Therapiedauer bis zu 10 Tagen. (Metysolon <sup>®</sup> , Mai 2014)

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fach-/Gebrauchsinformation)
H02AB04 generisch	
Prednisolon H02AB06 generisch	Akute Exazerbation einer COPD (DS: b), empfohlene Therapiedauer bis zu 10 Tage. (Decortin <sup>®</sup> H, Mai 2013)
Prednison H02AB07 generisch	Akute Exazerbation einer COPD (DS: b), empfohlene Therapiedauer bis zu 10 Tage. (Decortin <sup>®</sup> , April 2013)
Triamcinolon H02AB08 generisch	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD): Zur Kurzzeitbehandlung (max. 14 Tage) von Exazerbationen; (Volon <sup>®</sup> , April 2011)
<b>Kombinationen: Selektiver Beta-2-Adrenozeptor-Agonist + Glucocorticosteroid</b>	
Formoterol + Beclometason R03AK07 Foster <sup>®</sup>	Symptomatische Behandlung von Patienten mit schwerer COPD (FEV1 < 50 % des Normwerts) und wiederholten Exazerbationen in der Vergangenheit, die trotz regelmäßiger Therapie mit langwirksamen Bronchodilatoren erhebliche Symptome aufweisen. (Foster <sup>®</sup> , Februar 2014)
Formoterol + Budesonid	Symbicort Turbohaler 160/4,5 Mikrogramm/Dosis Pulver zur Inhalation ist angezeigt bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und älter für die symptomatische Behandlung von Patienten mit schwerer COPD (FEV1 < 50 % des Normwertes) und wiederholten

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fach-/Gebrauchsinformation)
R03AK07 Symbicort®	Exazerbationen in der Vorgeschichte, die trotz einer regelmäßigen Behandlung mit lang wirksamen Bronchodilatoren erhebliche Symptome aufweisen. (Symbicort® Turbohaler®, Juni 2014)
Salmeterol + Fluticason R03AK06 Rolenium®	Rolenium® wird bei der symptomatischen Behandlung von Patienten mit COPD angewendet, die eine FEV1 < 60 % des vorhergesagten Normwerts (vor Anwendung eines Bronchodilators) und wiederholt Exazerbationen aufweisen und trotz kontinuierlicher Therapie mit Bronchodilatoren an signifikanten Symptomen leiden. (Rolenium®, Juli 2013)
Vilanterol + Fluticason R03AK10 Relvar® Ellipta®	Relvar Ellipta ist angezeigt für die symptomatische Behandlung von Erwachsenen mit COPD mit einem FEV1 < 70% des Normwerts (nach Anwendung eines Bronchodilators), die trotz regelmäßiger bronchodilatatorischer Therapie Exazerbationen in der Vorgeschichte aufweisen. (Relvar® Ellipta®, November 2013)

## Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zVT:

### Inhalt

<a href="#">Indikation für die Recherche bei Tiotropium+Olodaterol</a> .....	174
<a href="#">Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:</a> .....	174
<a href="#">Systematische Recherche:</a> .....	175
<a href="#">IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse</a> .....	177
<a href="#">Cochrane Reviews</a> .....	184
<a href="#">Systematische Reviews</a> .....	208
<a href="#">Leitlinien</a> .....	229
<a href="#">Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:</a> .....	242
<a href="#">Literatur:</a> .....	243

### Indikation für die Recherche bei Tiotropium+Olodaterol

Bronchialerweiternde Erhaltungstherapie bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD)

### Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Für das Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel, „Übersicht zVT, Tabelle II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

### **Systematische Recherche:**

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „**Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)**“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am **24.07.2014** abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), Leitlinien.de (ÄZQ), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP .

Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Bei der Recherche wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab **985** Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Davon wurden **145** Quellen eingeschlossen. Insgesamt ergab dies **50** Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

## Abkürzungen

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
CRQ	Chronic Respiratory Questionnaire
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
FDC	fixed-dose combination
FEV1	forced volume in the first second (Lungenfunktion)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
HRQoL	disease specific health-related QoL
ICS	Inhalative Kortikosteroide
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LAAC	long-acting anticholinergic
LABA	long-acting beta2-agonists
LAMA	long-acting muscarinic antagonists
MEF	maximal expiratory flow
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIHR HSC	National Institute for Health Research Horizon Scanning Centre
PEF	Peak Flow (engl. peak expiratory flow)
SAAC	short-acting anticholinergic
SABA	short-acting beta2-agonists
SAMA	short-acting muscarinic antagonists
SGRQ	St. George Respiratory Questionnaire
TDI	Transition Dyspnoea Index
TRIP	Turn Research into Practice Database

## IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse

<p>G-BA, 2009 [8]</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> <p>Bedarfstherapie</p> <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> <p>In begründeten Fällen</p> <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> <p>Dauertherapie (Falls erforderlich):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• lang wirksames Anticholinergikum (Tiotropiumbromid),</li> <li>• lang wirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol, Salmeterol).</li> </ul> <p>In begründeten Einzelfällen:</p> <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> <p>Bei gehäuft auftretenden Exazerbationen können mukoaktive Substanzen (Acetylcystein, Ambroxol, Carbocistein) erwogen werden.</p>
<p>IQWiG, 2014 [15]</p> <p>Systematische Leitlinienrecherche und-bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP chronisch obstruktive Lungenerkrankungen</p>	<p>Methode: Auf Basis einer systematischen Recherche im Zeitraum 2007 bis 2013 wurden insgesamt 13 evidenzbasierte Leitlinien zur COPD eingeschlossen, bewertet und deren Empfehlungen extrahiert. Eine der eingeschlossenen COPD-Leitlinien wurde in Deutschland entwickelt.</p> <p>Die für die Fragestellung relevanten Empfehlungen wurden extrahiert und den Versorgungsaspekten der Richtlinie des G-BA zur Regelung von Anforderungen an die Ausgestaltung von strukturierten Behandlungsprogrammen nach § 137f Abs. 2 SGB V vom 16.02.2012 (DMP-Richtlinie) zugeordnet. Schließlich erfolgten eine Synthese der extrahierten Empfehlungen nach den Versorgungsaspekten der DMP-Richtlinie und ein Abgleich mit den Anforder-</p>

	<p>rungen des DMP COPD.</p> <p>Potenzieller Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf:  Zu allen in der DMP-Richtlinie genannten Aspekten der medizinischen Versorgung von COPD-Patienten fanden sich Empfehlungen in den 13 eingeschlossenen Leitlinien. Inhaltlich stimmen sie weitgehend mit den Aussagen der DMP-Richtlinie überein, es wurden nur wenige Diskrepanzen aufgefunden. Allerdings sind die meisten extrahierten Empfehlungen im Vergleich zum Text der DMP-Richtlinie ausführlicher.</p>
<p>IQWiG, 2012 [13]</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 Aus-</p>

	<p>nahme der beiden Endpunkte COPD-Symptome sowie COPD-assozierte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität – zusätzlich 2 Langzeitstudien mit einer Dauer von 2 und 4 Jahren.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tiotropium / LABA vs. LABA: Es gibt keinen Beleg für einen Nutzen oder Schaden von Tiotropium, wenn es zusätzlich zu einer Behandlung mit LABA gegeben wird.</li> <li>- Tiotropium / Salmeterol / Fluticason vs. Salmeterol / Fluticason: 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.</li> </ul> <p><b>Zusatznutzen von Tiotropium</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tiotropium vs. LABA 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.</li> </ul> <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> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tiotropium vs. Ipratropium Es gibt einen Beleg für einen Zusatznutzen von Tiotropium gegenüber Ipratropium hinsichtlich der Häufigkeit von Exazerbationen.</li> </ul> <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> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tiotropium vs. Salmeterol / Fluticason Es gibt keinen Beleg für einen Zusatznutzen oder geringeren Schaden von Tiotropium gegenüber der Kombination aus Salmeterol und Fluticason.</li> </ul>
<p>G-BA 2013 [9]</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Än-</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</p>

<p>derung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Acclidiniumbromid</p>	<p>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 [14]</p> <p>Acclidiniumbromid - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V</p> <p>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>
<p>G-BA, 2014 [10]</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse</p>	<p><b>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</b></p> <p>Ultibro® Breezhaler®/Xoterna® Breezhaler® ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt.</p> <p>a) Patienten mit COPD Stufe II</p>

<p>über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB In-dacaterol/ Glycopyrronium</p>	<p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b> langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol) oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropium) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen</p> <p><b>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:</b> Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen</p> <p>b) Patienten mit COPD Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr</p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b> langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol) oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropium) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen</p> <p><b>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:</b> Hinweis für einen geringen Zusatznutzen</p> <p>c) Patienten mit COPD Stufe IV mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr</p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b> langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol) oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropium) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen</p> <p><b>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:</b> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>d) Patienten mit COPD Stufe III und Stufe IV mit <math>\geq 2</math> Exazerbationen pro Jahr</p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b> langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol) oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropium) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen zusätzlich inhalative Corticosteroide</p> <p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegen-</b></p>
---	--

	<p><b>über einer Therapie mit langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol) oder langwirksamen Anticholinergika (Tiotropium) oder der Kombination beider Wirkstoffklassen zusätzlich inhalative Corticosteroide:</b></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p>IQWiG, 2014 [16]</p> <p>Indacaterol/ Glycopyrronium - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V</p> <p>Nr. 205</p>	<p>Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Indacaterol/ Glycopyrronium im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) zur Symptomlinderung in der bronchialerweiternden Erhaltungstherapie.</p> <p>Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:</p> <p><input type="checkbox"/> Die Behandlung der stabilen COPD der Schweregrade mittelgradig (Stufe II), schwer (Stufe III) und sehr schwer (Stufe IV) erfolgt entsprechend den Empfehlungen der letztgültigen Version der Nationalen Versorgungsleitlinie COPD 2. Für die medikamentöse Dauertherapie ab Stufe II werden langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol, Salmeterol) und/oder Tiotropium empfohlen.</p> <p><input type="checkbox"/> Bei COPD Stufe III/IV mit mehr als 2 Exazerbationen pro Jahr sollten zusätzlich inhalative Corticosteroide (ICS) eingesetzt werden.</p> <p>Der pU folgt der Festlegung des G-BA und hat aus den genannten Optionen Formoterol in Kombination mit Tiotropium als zweckmäßige Vergleichstherapie ausgewählt. Er ließ aber beim Einschluss von Studien die oben genannten Bedingungen für den ICS-Einsatz unberücksichtigt.</p> <p>Abweichend hiervon wurden in der vorliegen Nutzenbewertung die vom G-BA festgelegten Kriterien zur ICS-Behandlung herangezogen. Die Bewertung erfolgte für Patienten der COPD-Stufen II bis IV bezüglich patientenrelevanter Endpunkte. In die Bewertung gingen ausschließlich direkt vergleichende, randomisierte kontrollierte Studien (RCT) einer Mindestdauer von 6 Monaten ein.</p> <p>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen</p> <p>Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens der Wirkstoffkombination Indacaterol/Glycopyrronium im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:</p> <p>Die Datenlage ergab für Indacaterol/Glycopyrronium im Vergleich zu Tiotropium plus Formoterol einen Anhaltspunkt für einen Zu-</p>

	<p>satznutzen 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 TDI. Ausgehend von der Effektgröße ergibt sich folgende Bewertung:</p> <ul style="list-style-type: none"><li><input type="checkbox"/> Für Patienten der COPD-Stufe II gibt es einen Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen von Indacaterol/Glycopyrronium im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Tiotropium plus Formoterol.</li><li><input type="checkbox"/> Für Patienten der COPD-Stufe III mit höchstens 2 Exazerbationen pro Jahr gibt es einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Indacaterol/Glycopyrronium im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Tiotropium plus Formoterol.</li></ul>
--	--

## Cochrane Reviews

### Kombinationstherapie

<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>1. Fragestellung</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>
	<p>2. Methodik</p> <p><u>Population:</u> Patienten mit der Diagnose einer COPD (angegebener Schweregrad: moderat bis sehr schwer nach GOLD, baseline lung function with the mean FEV1 predicted averaging 38% to 39%); Subgruppenanalysen nach Schweregrad und Art der Kombinationstherapie geplant, jedoch nicht durchgeführt</p> <p><u>Intervention:</u> <b>ICS + LABAs</b> (Fluticason/Salmeterol, Budesonid/Formoterol, Beclomethason/Formoterol) + <b>Tiotropium</b> (LAMA)</p> <p><u>Komparator:</u> a) Inhalatives Tiotropium allein b) ICS + LABAs</p> <p><u>Endpunkte:</u> Mortalität; Krankenhauseinweisungen (jede Ursache und aufgrund Exazerbationen); Exazerbationen (jede Ursache und Notwendigkeit von oraler Kortikosteroid oder Antibiotikagabe); Pneumonie; gesundheitsbezogene Lebensqualität, Symptomatik; Lungenfunktion (FEV1); (schwere) Nebenwirkungen; Studienabbrüche</p> <p>Suchzeitraum bis Juli 2010</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 3 (n=1051)</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><b>Tiotropium plus LABA/ICS vs. Tiotropium + Plazebo (3 Studien, n=1021):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität: Es wurden <u>keine signifikanten Unterschiede</u> zwischen den Gruppen hinsichtlich der Mortalität; der Pneumonierate, den Nebenwirkungen oder ein oder mehreren Krankenhauseinweisungen gezeigt.</li> <li>• Krankenhauseinweisungen: 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>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Lungenfunktion</u>: 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> <li>• <u>Lebensqualität</u> : 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).</li> </ul> <p>Eine Studie wies eine signifikant klinisch relevante Verbesserung unter der Kombinationstherapie hinsichtlich der Lebensqualität (p=0.016) auf.</p> <p><b>Tiotropium + LABA/ICS vs LABA/ICS (basierend auf einer Pilot Studie; N=60):</b></p> <p>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).</p> <p>Alle anderen Endpunkte wurden entweder nicht untersucht, traten nicht auf oder erreichten keine statistische Signifikanz.</p>
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unterschiedliche Dosierungen</li> <li>• Unterschiedliche Kombinationen</li> <li>• Unterschiedliche Studiendauer; meisten Studien hatten eine Dauer von 6 Monaten (Langzeitnutzen?)</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 ungewiss, aufgrund allgemein seltenem Auftreten und gleichzeitig hoher Abbruchrate</li> <li>• Mehrere Schweregrade der COPD, keine Stratifizierung</li> </ul>
<p>Nannini, 2012 [31]</p> <p>Combined corticosteroid and long-acting beta2-agonist in one inhaler versus long-acting beta2-</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To assess the efficacy of combined inhaled corticosteroids (ICS) and long-acting beta2-agonist (LABA) preparations with LABAs alone in adults with COPD.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population</u>: erwachsene Patienten (&gt;40 Jahre) mit stabiler COPD (keine Exazerbationen bis vor einem Monat vor Studienbeginn); Geplante Subgruppenanalysen , jedoch nicht durchgeführt. Es wurden allgemein Patienten mit stufenübergreifenden COPD Schweregraden eingeschlossen</p>

<p>agonists for chronic obstructive pulmonary disease</p>	<p><u>Intervention/Komparator:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Fluticasone and salmeterol (FPS) versus salmeterol</li> <li>2. Budesonide and formoterol (BDF) versus formoterol</li> </ol> <p><u>Endpunkte:</u> Exazerbationen, Krankenhauseinweisungen, Mortalität, Pneumonierate Lungenfunktion (FEV1), 6-Minuten Gehstrecke, Lebensqualität, Symptomatik, Notfallmedikation, Nebenwirkungen</p> <p>Suchzeitraum bis November 2011</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 14 (n=11.794)</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</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; RR: 0,76; 95%KI: 0,68-0,84).</li> <li>• Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studien zu Fluticason/Salmeterol und Budenosid/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> </ul> <p>Unter der Kombinationstherapie wurde eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität (keine gepoolten Ergebnisse) sowie der Lungenfunktion (FEV1) gezeigt (keine gepoolten Ergebnisse).</p> <hr/> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Effekt auf Krankenhauseinweisungen war inkonsistent.</li> <li>• Unterschiedliche Dosierungen.</li> <li>• Unterschiedlichen Kombinationen.</li> <li>• Wenig Studien zu Budesonid/Formoterol.</li> <li>• Verschiedene primäre Endpunkte.</li> <li>• Unterschiedliche Schweregrade der COPD, nicht stratifiziert.</li> </ul>
<p>Nannini, 2013 [30]</p> <p>Combined corticosteroid and long-acting beta2-agonist in one inhaler versus inhaled corticosteroids alone for chronic ob-</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To assess the efficacy and safety of combined long-acting beta2-agonist and inhaled corticosteroid (LABA/ICS) preparations, as measured by clinical endpoints and pulmonary function testing, compared with inhaled corticosteroids (ICS) alone, in the treatment of adults with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population:</u> Adult patients (age &gt;40 years) with known, stable COPD</p> <p><u>Intervention/Komparator:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fluticasone propionate/salmeterol (FPS) versus fluticasone propionate</li> </ul>

structive pulmonary disease	<p>(FP)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Budesonide/formoterol (BDF) versus budesonide (BD)</li> <li>• Mometasone furoate/formoterol (MF/F) versus mometasone furoate (MF)</li> </ul> <p><u>Endpunkte</u>: Exazerbationen, Krankenhauseinweisungen, Mortalität, Pneumonierate Lungenfunktion (FEV1),</p> <p>Suchzeitraum bis Juni 2013</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 15 (n=7814)</p>
	<p>3. Ergebnisse</p> <p><b>Exacerbation rates</b> (6 studies: n = 5601) - Pooled results for FPS, BDF and MF/F versus ICS alone</p> <p>A significant reduction was noted in the rate of exacerbations requiring oral corticosteroids with combination therapy when compared with ICS (rate ratio (RR) 0.87; 95% CI 0.80 to 0.94)</p> <p><b>Hospitalisations due to COPD exacerbations</b> (10 studies:n= 7060) - Pooled results for FPS, BDF and MF/F versus ICS alone</p> <p>No significant difference was described between combined LABA/ICS and ICS-alone treatments in hospitalisations due to COPD exacerbations; OR 0.93 (95% CI 0.80 to 1.07)</p> <p><b>Mortality</b>(12 studies; n = 7518) - Pooled results for FPS, BDF and MF/F versus ICS alone</p> <p>When data were combined for both treatments and their respective comparators, the odds of death were significantly lower after combination treatment than after mono-component steroid OR 0.78, (95% CI 0.64 to 0.94)</p> <p><b>Pneumonia</b> (12 studies; n= 7315) - Pooled results for FPS, BDF and MF/F versus ICS alone</p> <p>When data were combined for both treatments and their respective comparators, the odds of pneumonia were not significantly different after combination treatment than after mono-component steroid OR (1.08, 95% CI 0.91 to 1.28)</p>
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p>

	<p>In participants with moderate and severe COPD, clinical benefit is evident when LABA and ICS are co-administered rather than ICS alone.</p> <p>What is unclear is whether combination LABA/ICS therapy is better than LABA or ICS administered separately, or 4 times daily use of short-acting beta2-agonists with ICS.</p>												
<p>Nannini, 2013 [29]</p> <p>Combined corticosteroid and long-acting beta2-agonist in one inhaler versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease</p>	<p>1. Fragestellung To determine the efficacy and safety of combined ICS and LABA for stable COPD in comparison with placebo.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Adult patients with known, stable COPD</p> <p>Intervention: Fluticasone propionate/salmeterol (FPS), Budesonide/formoterol (BDF), Mometasone furoate/formoterol (MF/F)</p> <p>Komparator : Placebo</p> <p>Endpunkt : Exacerbations (measured as rate or number of participants experiencing an exacerbation) , All-cause mortality, · Pneumonia. Hospitalisations due to COPD exacerbation</p> <p>Suchzeitraum bis Juni 2013</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 19 (n=10.400)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: nach GRADE</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><b>Rate of exacerbations</b></p> <table border="1" data-bbox="518 1451 1457 2056"> <thead> <tr> <th></th> <th>#Studies (n=)</th> <th>Effect</th> <th>quality of evidence (GRADE)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pooled results of all combined inhalers versus placebo</td> <td>7 (n=7495)</td> <td>Overall reduction in the rate of exacerbations 0.73 (95% CI 0.69 to 0.78)</td> <td>moderate</td> </tr> <tr> <td>FPS versus placebo</td> <td>3 (n=4255)</td> <td>rate of exacerbations RR 0.74 (95% CI 0.69 to 0.80)  exacerbations requiring oral steroids RR 0.57 (95% CI 0.52 to 0.63)  less requirement for antibiotics RR 0.60 (95% CI 0.41 to 0.88)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		#Studies (n=)	Effect	quality of evidence (GRADE)	Pooled results of all combined inhalers versus placebo	7 (n=7495)	Overall reduction in the rate of exacerbations 0.73 (95% CI 0.69 to 0.78)	moderate	FPS versus placebo	3 (n=4255)	rate of exacerbations RR 0.74 (95% CI 0.69 to 0.80)  exacerbations requiring oral steroids RR 0.57 (95% CI 0.52 to 0.63)  less requirement for antibiotics RR 0.60 (95% CI 0.41 to 0.88)	
	#Studies (n=)	Effect	quality of evidence (GRADE)										
Pooled results of all combined inhalers versus placebo	7 (n=7495)	Overall reduction in the rate of exacerbations 0.73 (95% CI 0.69 to 0.78)	moderate										
FPS versus placebo	3 (n=4255)	rate of exacerbations RR 0.74 (95% CI 0.69 to 0.80)  exacerbations requiring oral steroids RR 0.57 (95% CI 0.52 to 0.63)  less requirement for antibiotics RR 0.60 (95% CI 0.41 to 0.88)											

		fewer hospitalisations RR 0.83 (95% CI 0.7 to 0.97)	
BDF versus placebo	4 (n=3240)	exacerbation rates favoured BDF (RR 0.71, 95% CI 0.62 to 0.81)	

#### Number of people experiencing at least one exacerbation

	#Studies (n=)	Effect
FPS versus placebo	7 (n=1817)	No sign. Difference: OR 0.83 (95%CI 0.64 to 1.07)
MF/F versus placebo		
400/10 strength inhaler	(n=882)	OR 0.72 (95% CI 0.54 to 0.95)
200/10 strength inhaler	(n=886)	OR 0.76 (95% CI 0.58 to 1.01)

#### Mortality

	#Studies (n=)	Effect	quality of evidence (GRADE)
Pooled results of all combined inhalers versus placebo	16 (n=10,129)	overall reduction 0.82 (95%CI 0.68 to 0.99)	moderate
FPS versus placebo	10 (n= 5543)	significant reduction in the odds of death favoured FPS  OR0.79, (95%CI 0.65 to 0.97)	
BDF versus placebo	4 (n=325)	no significant difference  OR 1.05 (95% CI 0.57 to 1.93)	
MF/F versus placebo	2 (n=1336)	significant difference OR 1.35 (95% CI 0.36 to 1.13)	

#### Hospitalisations due to COPD

##### Pooled results of combined inhalers vs placebo (n=9492)

No significant difference was observed between active treatment and placebo for hospitalisation (OR 0.93, 95% CI 0.81 to 1.06). (The quality of this evidence was rated as low.)

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Despite the addition of eight new studies for this update, most of the weight is still coming from the TORCH study, which is the largest trial of combined therapy (FPS) in COPD.</li> <li>• For people with moderate or severe COPD, clinical benefit is derived when a long-acting beta2-agonist and an inhaled corticosteroid are coadministered, compared with treatment with placebo, in terms of fewer exacerbations and possibly reduced risk of death.</li> <li>• Despite positive effects on exacerbations and mortality, no effect on hospitalization was reported.</li> <li>• Whether a combination is better than the two components taken separately was not addressed in this review.</li> </ul>
<p>Welsh, 2013 [48]</p> <p>Combination inhaled steroid and long-acting beta2-agonist versus tiotropium for chronic obstructive pulmonary disease</p>	<p>1. 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> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population:</u> COPD Patienten</p> <p><u>Intervention:</u> ICS + LABAs (Fluticason/Salmeterol, Budesonid/Formoterol, Beclomethason/Formoterol)</p> <p><u>Komparator:</u> Inhalatives Tiotropium</p> <p><u>Endpunkte:</u> Mortalität, Krankenhauseinweisungen, Exazerbationen, Pneumonierate, Lebensqualität, Symptomatik, Lungenfunktion (FEV1), nicht tödliche/schwere Nebenwirkungen, Nebenwirkungen, Studienabbrüche</p> <p>Suchzeitraum bis November 2012 (Update zur Version aus 2010)</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 3 (n=1528)</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><b>INSPIRE Studie (n=1323):</b></p> <p>Patienten mit schwerer oder sehr schwerer COPD (GOLD III &amp; IV) erhielten Fluticason/Salmeterol als Kombinationstherapie.</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). 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</li> </ul>

	<p>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> <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). 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). 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>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</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> </ul>
--	---

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unterschiedliche Schweregrade der COPD, keine Stratifizierung.</li> </ul> <p>Hinweise durch FB Med:</p> <p>Es wurden nur die Ergebnisse der INSPIRE Studie dargestellt, da die beiden anderen eingeschlossenen Studien mit erheblichen methodischen Limitationen verbunden waren.</p> <p>Alle drei Studien gesponsort durch GlaxoSmithKline.</p>
<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>1. 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> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population:</u> COPD</p> <p><u>Intervention:</u> LABA + Tiotropiumbromid</p> <p><u>Komparator:</u> inhalatives Tiotropiumbromid alleine oder inhalative LABA alleine</p> <p>Begleitmedikation (ICS oder andere) war erlaubt.</p> <p><u>Endpunkte:</u> Lebensqualität, Krankenhauseinweisungen, Mortalität, Exazerbationen, FEV1</p> <p>Studiendauer &gt; 12 Wochen</p> <p>Suchzeitraum bis 2011</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 5 (n=3473)</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Ergebnisdarstellung (basierend auf 5 Studien)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• health-related quality of life: Compared to tiotropium alone (3263 patients), treatment with tiotropium plus LABA 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>• FEV1: The secondary outcome of pre-bronchodilator FEV1 showed</li> </ul>

	<p>a 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>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</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>1. 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>2. Methodik</p> <p><u>Population:</u> Patienten mit COPD</p> <p><u>Intervention:</u> ICS + LABA + inhalatives Tiotropium vs.</p> <p><u>Komparator:</u> Tiotropium + LABA</p> <p><u>Endpunkte:</u> Quality of life, Exacerbations, requiring short burst oral corticosteroids or antibiotic, or both, Pneumonia, Mortality</p> <p>Suchzeitraum bis Feb 2011</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 1 (n=293)</p> <p>3. 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>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>The relative efficacy and safety of adding inhaled corticosteroid to tiotropi-</p>

	um and a long-acting beta2-agonist for chronic obstructive pulmonary disease patients remains uncertain and additional trials are required to answer this question.								
Kew, 2014 [25]  Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease	1. Fragestellung To assess the risk of pneumonia associated with the use of fluticasone and budesonide for COPD.								
	2. Methodik  Population: Patienten mit COPD  Intervention/ Komparator: We included studies that performed any of the following comparisons. 1. Fluticasone versus placebo. 2. Budesonide versus placebo. 3. Fluticasone/salmeterol versus salmeterol. 4. Fluticasone/vilanterol versus vilanterol. 5. Budesonide/formoterol versus formoterol. 6. Fluticasone versus budesonide. 7. Fluticasone/salmeterol versus budesonide/formoterol. 8. Fluticasone/vilanterol versus budesonide/formoterol.  We allowed ICS/LABA combination treatment in a single inhaler and in separate inhalers. Participants were allowed to take other concomitant COPD medications as prescribed by their healthcare practitioner provided they were not part of the trial treatment under study. For example, we excluded studies that compared triple therapy of budesonide/formoterol combination inhaler plus tiotropium versus formoterol plus tiotropium.  Endpunkt: Non-fatal, serious adverse pneumonia events (requiring hospital admission), Mortality, Non-fatal, serious adverse: all-cause  Suchzeitraum bis: Sept 2013  Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 43; davon 26 Studien (n=21.247 )zu Fluticason sowie 17 Studien (n=10.150) zu Budesonid  Qualitätsbewertung der Studien: nach Cochrane Handbuch								
	3. Ergebnisdarstellung  fluticasone versus controls (all outcomes subgrouped to compare ICS vs placebo with ICS/LABA vs LABA), 18 to 22 months								
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Outcome</th> <th># Studies, n=</th> <th>Effect</th> <th>Quality of evidence</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>non-fatal, serious adverse pneumonia events (requiring hospital admission)</td> <td>24, n=19.504</td> <td>OR 1.78 (95% CI 1.50 to 2.12) P= 0.65)</td> <td>high</td> </tr> </tbody> </table>	Outcome	# Studies, n=	Effect	Quality of evidence	non-fatal, serious adverse pneumonia events (requiring hospital admission)	24, n=19.504	OR 1.78 (95% CI 1.50 to 2.12) P= 0.65)	high
Outcome	# Studies, n=	Effect	Quality of evidence						
non-fatal, serious adverse pneumonia events (requiring hospital admission)	24, n=19.504	OR 1.78 (95% CI 1.50 to 2.12) P= 0.65)	high						

Mortality, all-cause	22, n=20.891	OR 0.99 (95% CI 0.87 to 1.13) P=0.73 No difference	high
Mortality, due to pneumonia	18, n=19.532	Peto OR 1.23 (95% CI 0.70 to 2.15) No difference	moderate
Non-fatal serious adverse events, all-cause	19, n=20.381	OR 1.06 (95% CI 0.99 to 1.16) P=0.66 No difference	high
Withdrawals	26, n=21.243	OR 0.81 (95% CI 0.77 to 0.86) P= 0.43).	high

budesonide versus controls (all outcomes subgrouped to compare ICS vs placebo with ICS/LABA vs LABA), follow-up 9 to 12 months

Outcome	# Studies, n=	Effect	Quality of evidence
non-fatal, serious adverse pneumonia events (requiring hospital admission)	7, n=6.472	OR 1.62 (95% CI 1.00 to 2.62) Budesonide increased non-fatal serious adverse pneumonia events	moderate
Mortality, all-cause	12, n=10.009	OR 0.90 (95% CI 0.65 to 1.24)	moderate
Mortality, due to pneumonia	3, n=1511	No deaths	
Non-fatal serious adverse events, all-cause	12, n=10.009	OR 1.01 (95% CI 0.83 to 1.22)	
Withdrawals	15, n=10.150	OR 0.78 (95% CI 0.71 to 0.85).	high

#### 4. Fazit/ Anmerkung der Autoren

- Budesonide and fluticasone, delivered alone or in combination with a LABA, are associated with increased risk of serious adverse pneumonia events, but neither significantly affected mortality compared with controls.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Comparison of the two drugs showed no statistical difference in serious pneumonias, mortality or serious adverse events, but the risk of any pneumonia (i.e. less serious cases dealt with in the community) was higher with fluticasone than with budesonide.</li> </ul>

## Monotherapie

<p>Yang, 2012 [49]</p> <p>Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To determine the efficacy and safety of inhaled corticosteroids in stable patients with COPD, in terms of objective and subjective outcomes.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p><u>Population:</u> Patienten mit klinisch stabiler COPD (stufenübergreifendem Schweregrad)</p> <p><u>Intervention:</u> ICS (Studien zu ICS via Zerstäuber wurden ausgeschlossen)</p> <p><u>Komparator:</u> Plazebo</p> <p><u>Endpunkte:</u> Lungenfunktion Mortalität; Exazerbationen; Lebensqualität; Notfallmedikation; Belastungsfähigkeit; Biomarker; Nebenwirkungen</p> <p>Suchzeitraum bis Juli 2011</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 55 (n=16.154)</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</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.</li> </ul>

	<p>signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <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> </ul> <p>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).</p>				
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</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, 2012 [34]</p> <p>Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>Primary objective: To determine whether or not treatment with mucolytics reduces the frequency of exacerbations or days of disability (or both) in participants with chronic bronchitis or COPD.</p> <p>Secondary objectives: To determine whether or not mucolytic treatment leads to an improvement in lung function or quality of life; further to determine the frequency of adverse effects associated with mucolytic treatment.</p> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population:</u> Erwachsene Patienten mit chronischer Bronchitis und COPD (Schweregrad stufenübergreifend)</p> <p><u>Intervention:</u> Mukolytische Therapie (N-Acetylcystein, S-carboxymethylcystein, Bromhexin, Ambroxol, Erdosteon, Sobrerol, Cithiolon, Letostein, iodiertes Glycerin, N-isobutyrylcystein, Myrtol)</p> <p><u>Komparator:</u> Plazebo</p> <p><u>Endpunkte:</u> Anzahl akuter Exazerbationen, Anzahl der Krankheitstage; Lungenfunktion, Nebenwirkungen der Therapie, Krankenhauseinweisungen, Lebensqualität</p> <p>Suchzeitraum bis Juli 2012 (update einer älteren Version)</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 30 (n=7436)</p> <p>3. Ergebnisdarstellung mucolytic versus placebo (follow-up: 2 to 36 months)</p> <table border="1" data-bbox="608 2011 1500 2047"> <thead> <tr> <th>outcome</th> <th>#studies;</th> <th>Relative</th> <th>Quality of</th> </tr> </thead> </table>	outcome	#studies;	Relative	Quality of
outcome	#studies;	Relative	Quality of		

	n=	effect (95% CI)	evidence (GRADE)
Patients with no exacerbations in study period	24; n=5149	OR 1.88 (1.68 to 2.11)	low
Adverse effects	18; n=5176	OR 0.83 (0.69 to 1.01)	moderate
Death during study period	6; n= 1821	OR 0.75 (0.35 to 1.64)	Very low
<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mucolytics may reduce the number of exacerbations in people with chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease (COPD) by a small amount, but do not appear to cause any harm.</li> <li>This latest update includes two new studies which did not markedly change the previous findings relation to exacerbations.</li> </ul>			
<p>Anmerkung FBMed</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>			
Chong, 2013 [4]  Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease	1. Fragestellung To evaluate the efficacy and safety of oral PDE4 inhibitors in the management of stable COPD.		
	<p>2. Methodik (Update zu Version aus 2010)</p> <p><u>Population:</u> Erwachsene (&gt;18J) COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)</p> <p><u>Intervention:</u> orale PDE4-Inhibitoren (Hinweis: Begleitmedikation war erlaubt.)</p> <p><u>Komparator:</u> Plazebo</p> <p><u>Endpunkte:</u> Lungenfunktion (FEV1), Lebensqualität (SGRQ); Inzidenz der COPD Exazerbationen, Symptomatik, Belastungstoleranz, (schwere) Nebenwirkungen und Mortalität</p> <p>Suchzeitraum bis Juni 2013 (assessed as up-to-date: 6 June 2013)</p>		

	<p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 29 (n=19.111); davon 15 Studien (n=12654) zu Roflumilast und 14 Studien (n=6457) zu Cilomilast</p> <p>Studiendauer: Keine der Studien &gt;1 Jahr.</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Lungenfunktion (22 trials n=1560)</p> <p>Stat. signifikante Verbesserung der Lungenfunktion bei moderater Heterogenität (MD 45.60mL; 95%CI 39.45 to 51.75) unter der PDE4-Inhibitor Therapie im Vergleich zu Plazebo, unabhängig von dem COPD Schweregrad oder einer begleitenden COPD Therapie mit anderen AM.</p> <p>Lebensqualität (10 trials n=7618) erfasst mit SGRQ</p> <p>Es zeigten sich kleine aber stat. signifikante Vorteile unter der PDE4-Inhibitor Therapie hinsichtlich der allgemeinen Lebensqualität bei moderater Heterogenität (MD -1.04; 95% CI -1.66 to - 0.41, P = 0.001; I<sup>2</sup>= 50%).</p> <p>Risiko der COPD Exazerbationen (20 trials n=15035)</p> <p>Die Behandlung mit PDE4-Inhibitoren ist stat. signifikant assoziiert mit einem reduziertem Risiko der COPD Exazerbationen (OR 0.77; 95% CI 0.71 to 0.83).</p> <p>Nebenwirkungen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es zeigten sich stat. signifikant mehr nicht ernsthafte Nebenwirkungen wie u.a. gastrointestinale Nebenwirkungen und Kopfschmerzen (OR1.27; 95% CI 1.19 to 1.36; p &lt; 0.007).</li> <li>• Es zeigte sich eine stat. signifikante Steigerung der Studienabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen unter sowohl Roflumilast und Cilomilast (OR 1.84; 95% KI 1.66 - 2.03).</li> </ul>
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Teils signifikante Heterogenität zwischen den Studien.</li> <li>• Kurze Dauer der Studien (&lt; 1 Jahr).</li> <li>• In contrast to long-acting bronchodilators, PDE4 inhibitors have minimal benefits on symptoms on a day-to-day basis, or quality of life, and are often associated with adverse effects.</li> </ul>

<p>Chong, 2012 [3]</p> <p>Tiotropium versus long-acting beta-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease</p>	<p>1. 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> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population</u> Patienten mit COPD</p> <p><u>Intervention</u> (inhalatives) Tiotropium vs.</p> <p><u>Komparator</u>: LABAs (Begleithherapie war erlaubt.)</p> <p><u>Endpunkte</u>: Lebensqualität (gemessen mit validierten Messinstrumenten z.B. SGRQ), Exacerbations, Mortality (all-cause) Hospital admissions; all-cause and due to exacerbations, Disease-specific mortality, if independently adjudicated, FEV1, All-cause, non-fatal serious adverse events Withdrawals, Cost and cost-effectiveness</p> <p>Suchzeitraum bis Feb. 2012</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 7(n=12.223)</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</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> <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;</li> </ul>
--	---

	<p>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).</p>
<p>Spencer, 2011 [44]</p> <p>Inhaled corticosteroids versus long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease.</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To determine the relative effects of inhaled corticosteroids and long-acting beta2-agonists on clinical endpoints in patients with stable COPD.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population</u> Erwachsene COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)</p> <p><u>Intervention/Komparator</u>: ICS vs inhalative LABA (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)</p> <p>Hinweis: langwirksame Anticholinergika wie Tiotropium, waren als Begleitmedikation erlaubt.</p> <p><u>Endpunkte</u>: Exazerbationen, Hospitalisierungen aufgrund von Exazerbationen, Pneumonien, Gesamtmortalität, Lungenfunktion (FEV1), Lebensqualitätsparameter, Symptomatik, Notwendigkeit einer Notfallmedikation, Nebenwirkungen, Hospitalisierungen (jede Ursache), Studienabbrüche</p> <p>Suchzeitraum bis Aug. 2011</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 7 (n=5997)</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</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 ICS, wenn verglichen wird mit LABA.</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 zwi-</li> </ul>

	<p>schen den Interventionen, hinsichtlich der anderen Endpunkte.</p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren This review supports current guidelines advocating long-acting beta-agonists as frontline therapy for COPD, with regular inhaled corticosteroid therapy as an adjunct in patients experiencing frequent exacerbations.</p>
<p>Karner, 2014 [23]</p> <p>Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease</p>	<p>1. Fragestellung 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> <hr/> <p>2. Methodik <u>Population:</u> Patienten mit COPD <u>Intervention:</u> inhalatives Tiotropium (Begleitmedikation war erlaubt; ICS oder andere) Komparator: Placebo <u>Endpunkte:</u> 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; FEV1, Non-fatal serious adverse events; all-cause and Cardiovascular, Withdrawals from study treatment. Studiendauer: &gt; 3 Monate Suchzeitraum bis Feb 2012 (als Update zu Karner, 2011) Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 22 (n=23.309)</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung quality of life (9 trials, n=13034)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tiotropium treatment led to a statistically significant improvement in health-related quality of life compared to placebo (MD -2.89; 95% CI -3.35 to -2.44</li> <li>- More participants with a clinically significant improvement in quality of life (OR 1.52; 95% CI 1.38 to 1.68,</li> <li>- significantly fewer participants with a clinically significant deterioration (OR 0.65; 95% CI 0.59 to 0.72</li> <li>- Quality of evidence (GRADE): high</li> </ul> <p>exacerbations (22 trials, n=23,309)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tiotropium treatment significantly reduced the number of</li> </ul>

	<p>participants suffering from exacerbations (OR 0.78; 95% CI 0.70 to 0.87) → NNT: 16 patients (95% CI 10 to 36)</p> <ul style="list-style-type: none"> <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 (PetoOR 0.98; 95%CI 0.86 to 1.11).</li> </ul> <p>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).</p> <p>There was no statistically significant difference in all-cause mortality between the tiotropium and placebo groups (PetoOR 0.98; 95%CI 0.86 to 1.11).</p> <p><u>subgroup analysis:</u> However, subgroup analysis found a significant difference between the studies using a dry powder inhaler and those with a soft mist inhaler (test for subgroup differences: P = 0.01). 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>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren Compared with placebo, tiotropium treatment was associated with an improvement in COPD patients' quality of life and a reduction in the risk of exacerbations, including exacerbations leading to hospitalisation. Furthermore, tiotropium did not appear to significantly reduce serious adverse events or mortality, but it did lead to an improvement in lung function.</p> <p>Anmerkung FB Med</p> <p>Keine Veränderung/ weitere Studien im Vgl. zu älterer Version zu</p>
--	---

	Karner, 2011
De Coster, 2013 [6]  Beclometasone for chronic obstructive pulmonary disease	<p>1. Fragestellung</p> <p>To determine the effectiveness and safety in COPD of inhaled beclometasone alone compared with placebo, and of inhaled beclometasone in combination with LABAs compared with LABAs alone.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p><u>Population:</u> Adult patients (&gt; 35 years old) with an established diagnosis of stable COPD</p> <p><u>Intervention/Komparator:</u> inhaled beclometasone vs. placebo oder inhaled beclometasone + LABA vs placebo + LABA</p> <p><u>Endpunkte:</u> Lungenfunktion (FEV1, FEV1/FVC), Mortalität, Pneumonien, Change in quality of life (SGRQ)</p> <p>Studiendauer: &gt; 12 Wochen</p> <p>Suchzeitraum bis Februar 2013</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 2 (n=668)</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><b>BDP vs placebo (1 trial, n = 194)</b></p> <p><u>Lungenfunktion</u></p> <p>2 years: statistically non-significant change in (postbronchodilator) FEV1 of 0.03 litres (95%CI -0.25 to 0.31, P = 0.83] for BDP compared with placebo.</p> <p>1 year: statistically non-significant change of -0.07 (95% CI -0.35 to 0.21, P = 0.63] for BDP compared with placebo.</p> <p><u>Mortality</u></p> <p>No evidence suggests that all-cause mortality is altered further by BDP compared with placebo</p> <p><b>BDP/LABA versus LABA (1 trial n = 474, patients with stable stage 3 COPD)</b></p> <p><u>Lungenfunktion</u> nach 48 Wochen</p> <p>Statistically significant increase in FEV1 of 0.051 L (95% CI 0.001 to 0.102, P = 0.046) for BDP/LABA versus LABA, which is unlikely to be clinically significant</p> <p><u>Mortality (all-cause)</u></p>

	<p>No evidence suggests that all-cause mortality is altered further by BDP/FF compared with FF showing a non-significant Peto OR of 7.48 (95% CI 0.47 to 120.00, P = 0.16).</p> <p><u>Pneumonia:</u></p> <p>No evidence was found of any difference between BDP/LABA and LABA in terms of the risk of pneumonia (Peto OR 3.88, 95% CI 0.78 to 19.39, P = 0.10).</p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>We found little evidence to suggest that beclometasone is a safer or more effective treatment option for people with COPD when compared with placebo or when used in combination with LABA; when statistically significant differences were found, they mostly were not clinically meaningful or were based on data from only one study</p>
<p>Cheyne, 2013 [2]</p> <p>Tiotropium versus ipratropium bromide for chronic obstructive pulmonary disease.</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To compare the relative effects of tiotropium to ipratropium bromide on markers of quality of life, exacerbations, symptoms, lung function and serious adverse events in patients with COPD using available randomised controlled trial data.</p> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population:</u> We included adult patients with a diagnosis of COPD</p> <p><u>Intervention:</u> tiotropium</p> <p><u>Komparator:</u> ipratropium bromide; Participants were allowed inhaled steroids and other co-medications provided they were not part of the randomized treatment.</p> <p><u>Endpunkte:</u> Lungenfunktion (FEV1), All-cause non-fatal serious adverse events (SAEs), Hospital admissions (all-cause and due to exacerbations), Mortality (all-cause) Lebensqualität (SGRQ oder CRQ)</p> <p>Suchzeitraum bis November 2012</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 2 (n=1073)</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><b>Lungenfunktion (FEV1) nach 3 Monaten</b> (2 trials, n=1073)</p> <p>FEV1 significantly increased with tiotropium compared to ipratropium bromide (mean difference (MD) 109 mL; 95% CI 81 to 137). Howigh level of heterogeneity (<math>I^2 = 62\%</math>).</p> <p><b>all-cause non-fatal serious adverse events</b> (2 trials, n=1073)</p> <p>There were fewer people experiencing one or more non-fatal serious adverse events on tiotropium compared to ipratropium (odds</p>

	<p>ratio (OR) 0.50; 95% CI 0.34 to 0.73)</p> <p><b>mortality, all-cause</b> (2 trials, n=1073)</p> <p>There was no statistically significant difference in the number of deaths between tiotropium and ipratropium (OR 1.39; 95% CI 0.44 to 4.39, moderate quality evidence)</p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>This review confirms the recommendations for the use of tiotropium in place of ipratropium bromide in the management of patients with stable COPD, but acknowledges that evidence is scarce and further research is advised. The studies included in this review were of high methodological quality. Both were sponsored by Boehringer Ingelheim and were conducted with similar protocols and definitions.</p>
<p>Kew, 2013 [24]</p> <p>Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To assess the effects of twice-daily long-acting beta2-agonists compared with placebo for patients with COPD on the basis of clinically important endpoints, primarily quality of life and COPD exacerbations.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: patients with COPD</p> <p>Intervention: Salmeterol 50 µg, Formoterol 12 µg, Formoterol 24 µg; twice daily.</p> <p>Komparator: Placebo</p> <p>Endpunkte: Quality of life; mean difference and responders analysis (number of participants with clinically significant improvement or worsening); measured with a scale validated for COPD, such as St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) or the Chronic Respiratory Disease Questionnaire (CRQ), Severe COPD exacerbations (COPD exacerbations leading to hospitalisation).</p> <p>Studiendauer: mind. 12 Wochen</p> <p>Suchzeitraum : bis Juni 2013</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 26(n=14,939)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: nach Cochrane Handbuch</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><b>Health-related quality of life</b></p> <p>17 studies (n=11,397): improvement on the St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) was greater with LABA therapy than with</p>

	<p>placebo (MD -2.32, 95% CI -3.09 to -1.54; I2 = 50%, p = 0.007)</p> <p>3 studies (n=1871): More people taking a LABA showed clinically important improvement of at least four points on the SGRQ (OR 1.58, 95% CI 1.32 to 1.90; I2 = 86%, P = 0.0007)</p> <p><b>Severe COPD exacerbations</b> (requiring hospitalisation), 7 studies</p> <p>the number of people hospitalised for COPD exacerbations was lower among LABA-treated participants than in those receiving placebo (OR 0.73, 95% CI 0.56 to 0.95)</p> <p><b>Non-fatal serious adverse events; all-cause</b></p> <p>All studies included in the analysis reported this outcome with participants as the level of analysis (i.e. number of people who had serious adverse events as opposed to the number of adverse events in total). When findings of all studies were pooled, no difference was observed between LABA and placebo (OR 0.97, 95%CI 0.83 to 1.14; I2 = 34%, P = 0.06). Heterogeneity was significant at P = 0.1, and unexplained differences between the two formoterol doses showed opposite directions of effect.</p>
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Exacerbations were not consistently defined in trials, but across three definitions (those leading to hospitalisation, requiring a course of antibiotics or steroids or either), good evidence suggested that LABA therapy was effective.</li> <li>• In terms of adverse events, no significant difference was observed in rates of mortality or serious adverse events between LABA and placebo.</li> </ul>

## Systematische Reviews

### Kombinationstherapie

<p>Gaebel, 2010 [7]  (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)</p> <p>Triple Therapy for Moderate-to-Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease</p>	<p>1. 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: LAAC plus LABA plus ICS) in the treatment of moderate-to-severe COPD with dual bronchodilator therapy (LAAC plus LABA, SAAC [regular use] plus LABA), combination therapy (LABA plus ICS), or monotherapy (LAAC).</p>
	<p>2. Methodik</p> <p><u>Population</u> Patienten mit moderater bis schwerer COPD</p> <p><u>Intervention</u> LAMA+ LABAs + ICS</p> <p><u>Komparator</u></p> <p>a) Kombinationstherapie: SAMA/LAMA + LABA b) Kombinationstherapie: LABA + IC c) Monotherapie: LAMA</p> <p>Hinweis: Alle Vergleiche mit Triple-Therapie und 1 Vergleich Kombinationstherapie (Bronchodilatoren) vs. Monotherapie</p> <p>Suchzeitraum bis 2009</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 4 (n=k.A.)</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Triple-Therapie (zwei Arten der Dreierkombination: Tiotropium + Fluticason + Salmeterol / Tiotropium + Budesonid + 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</li> </ul>

	<p>einer klinisch relevanten Verbesserung (&gt; 4 Einheiten) unter der Triple-Therapie. (Keine gepoolten Ergebnisse).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Nebenwirkungen: Keine stat. Analyse.</li> <li>○ Notfallmedikation: Inkonsistente Ergebnisse.</li> <li>○ Dyspnoe: Inkonsistente Ergebnisse.</li> </ul> <p>Triple- Therapie vs. Anticholinergika + LABA oder LABA + ICS Kombinationstherapie:</p> <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> <p>Dual- Bronchodilatorenthherapie vs. Monotherapie (basierend auf einem Review; Vergleich: Ipratropium plus Salmeterol vs. Salmeterol allein):</p> <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> <p>4. Kommentare der Autoren und FBMed: Die Studien wiesen ein heterogenes Patientenkollektiv auf und zudem Unterschiede in der Methodik (z.B Messverfahren)</p>
<p>Kilber, 2010 [26]</p> <p>The effects of long-acting bronchodilators on total mortality in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>We performed a comprehensive systematic review and meta-analysis to evaluate the effects of longacting bronchodilators on total mortality in stable COPD.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population</u> COPD (mit stufenübergreifenden Schweregraden)</p> <p><u>Intervention/ Komparator</u>: ICS + LABA (Formoterol/Budesonid, Salmeterol/Fluticason) oder der Monotherapien: Tiotropium, Formoterol, Salmeterol alleine</p> <p>Endpunkt: Mortalität (jede Ursache)</p> <p>Suchzeitraum: keine Angabe; eingeschlossene Studien von 2002 bis 2008</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 27 (n=30.495)</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p>

#### Kombinationstherapie ICS/LABA:

- 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
- 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).
- Die Ergebnisse blieben weiterhin signifikant, wenn nur verglichen wurde gegenüber Placebo (RR: 0.83; 95%KI: 0.70-0.98; p=0.03).

#### Salmeterol vs. Placebo (basierend auf 5 Studien)

- Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der Mortalität (222 vs. 254 Todesfälle).

#### Formoterol vs. Placebo (basierend auf 4 Studien)

- 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)

#### Tiotropium vs. Placebo (basierend auf 7 Studien)

- Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der Mortalität (431 vs. 453).

#### Tiotropium vs. Ipratropium (basierend auf einer Studie)

- Kein stat. signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der Mortalität.

#### Tiotropium vs. Salmeterol/Fluticason (basierend auf einer Studie)

- Stat. signifikanter Unterschied zugunsten der Kombinationstherapie im Vergleich zu Tiotropium (RR: 1.79; 95%KI: 1.06-3.02; p=0.03)

Allgemein: Keine stat. signifikante Assoziation von Tiotropium und Gesamtmortalität (p= 0.61).

#### 4. Kommentare der Autoren

- Fehlen von individuellen Daten.
- Heterogenität hinsichtlich Dosierung und Arzneimitteln in den Studien.
- Keine Evaluation hinsichtlich der krankheitsspezifischen Mortalität.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unterschiede in der Gabe von anderen AM während Studieneinschluss.</li> <li>• Unterschiede in den Drop-out Raten</li> </ul>
<p>Singh, 2009 [42]</p> <p>Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>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.</p> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population:</u> COPD Patienten (stufenübergreifende Schweregrade)</p> <p>Intervention/ Komparator: a.) ICS vs. Plazebo</p> <p>b.) ICS + LABA vs. LABA</p> <p><u>Endpunkte:</u> Jede Pneumonie (als Nebenwirkung) und schwere Pneumonien, Pneumonie bedingte Mortalität, Gesamtmortalität</p> <p>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> <p>Studiendauer: 24-56 Wochen</p> <p>Suchzeitraum bis 2008</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 18 (n=6.996)</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</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>4. Kommentare der Autoren</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>• Möglichkeit der Verzerrung, aufgrund fehlender individueller Daten.</li> </ul>

<p>Singh, 2010 [43]</p> <p>Risk of pneumonia associated with long-term use of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a critical review and update</p>	<p>Update der o.g. (Singh, 2009) Metaanalyse mit einer Literaturrecherche in Okt. 2009.</p> <p>(Primärer) Endpunkt: Pneumonie</p> <hr/> <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> <hr/> <p>Kommentare der Autoren und FBMed:</p> <p>Die Studien schlossen Patienten ein mit unterschiedlicher ICS Einnahme (Dauer) und Schweregrad der COPD.</p>
<p>Rodrigo, 2009 [38]</p> <p>Safety and efficacy of combined long-acting beta-agonists and inhaled corticosteroids vs long-acting beta-agonists monotherapy for stable COPD: a systematic review</p>	<p>1. Fragestellung</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> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population</u> COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)</p> <p><u>Intervention</u> LABA+ICS</p> <p><u>Komparator</u> LABA allein</p> <p><u>Endpunkte</u>: COPD Exazerbationen und Mortalität, Lungenfunktion, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen</p> <p>Suchzeitraum bis 2009</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 18 (n=12.446)</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</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;</li> </ul>

	<p>Post-bronch.:0.04 L, p= 0.0001) gezeigt werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> <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>4. Einschränkungen der Studien:</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>
<p>Puhan, 2009 [35]</p> <p>Inhaled drugs to reduce exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a network meta-analysis</p>	<p>1. 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>2. Methodik</p> <p><u>Population</u> Patienten mit moderater oder schwerer COPD</p> <p><u>Intervention</u> Inhalative Arzneimittel</p> <p><u>Komparator</u>: Plazebo oder Kombinationstherapien (Untersuchte Wirkstoffe: Salmeterol, Fluticason, Tiotropium, Formoterol, Budesonid, Beclomethason)</p> <p><u>Endpunkte</u>: Exazerbationen</p> <p>Studiendauer: ≥ 4 Wochen</p> <p>Suchzeitraum bis 2007</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 35 (n=26.786)</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</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; 95% KI 0.90 - 1.16).</li> <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% pre-</li> </ul>

	<p>dicted lag.</p> <p>4. Kommentare der Autoren</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 von Patientenindividueller Daten (FEV1).</li> </ul>
<p>Wang, 2011 [46]</p> <p>Comparison of tiotropium plus formoterol to tiotropium alone in stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis</p>	<p>1. 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>2. Methodik</p> <p><u>Population</u> COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)</p> <p><u>Intervention</u> Tiotropium plus Formoterol oder Arformeterol</p> <p><u>Komparator</u> Tiotropium alleine</p> <p><u>Endpunkte:</u> Lungenfunktion, Dyspnoe, Nebenwirkungen, COPD Exazerbationen</p> <p>Suchzeitraum bis Juli 2010</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):8 (n=1868)</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</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>4. Kommentare der Autoren</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>
<p>Loke, 2010 [28]</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>Our primary objective was to systematically ascertain the risk of</p>

<p>Risk of myocardial infarction and cardiovascular death associated with inhaled corticosteroids in COPD</p>	<p>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>2. Methodik</p> <p><u>Population</u> COPD Patienten mit jeglichem Schweregrad wurden eingeschlossen</p> <p><u>Intervention/Komparator:</u> ICS vs. Plazebo oder ICS + LABA vs. LABA alleine</p> <p><u>Endpunkte:</u> Inzidenz tödlicher und nicht tödlicher Myokardinfarkte und kardiovaskulärer Todesfälle; Kombinationsendpunkt kardiovaskuläre Mortalität (tödliche Myokardinfarkte, tödliche Schlaganfälle, plötzlicher Tod, Herzstillstand, tödliche Herzrhythmusstörungen), Gesamtmortalität (da keine der RCTs Mortalität als primären Endpunkt untersucht haben).</p> <p>Suchzeitraum bis Mai 2008</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 23 (n=23396)</p> <p>(Zusätzlich werden 12 Beobachtungsstudien beschrieben; es erfolgt keine Darstellung der Ergebnisse)</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>RCTs: Eine ICS Gabe war nicht mit einer stat. signifikanten Risikoreduktion von Myokardinfarkten, kardiovaskulärer Todesfälle oder Mortalität assoziiert:</p> <p><u>Myokardinfarkte:</u> ICS use was not associated with a significant effect on the risk of MI; 105 (1.0%) out of 10,222 versus 107 (1.2%) out of 8,951 for control; RR 0.95 (95% CI 0.73–1.23); p=0.68</p> <p><u>kardiovaskulärer Todesfälle:</u> ICS use was not associated with a significant effect on the risk of CV death; 149 (1.8%) out of 8,274 versus 145 (1.9%) out of 7,705 for control; RR 1.02 (95% CI 0.81–1.27) p=0,89</p> <p><u>Mortalität:</u> ICS use was not associated with a significant effect on the risk of mortality; 580 (5.2%) out of 11,241 versus 596 (5.8%) out of 10,211 for control; RR 0.96 (95% CI 0.86–1.07); p=0.43)</p> <p>4. Kommentare der Autoren</p> <p>Bei den Beobachtungsstudien war die Studienanzahl beschränkt auf publizierte Studien, während bei den RCTs auch unpublizierte Daten zugezogen wurden.</p>
<p>Rodrigo, 2012 [40]</p> <p>Comparison of three</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The objective of this systematic review is to assess the efficacy of these therapeutic combinations compared with tiotropium mono-</p>

combined pharmacological approaches with tiotropium monotherapy in stable moderate to severe COPD: A systematic review	therapy in COPD patients.
	<p>2. Methodik</p> <p><u>Population</u> Patienten mit einer moderaten bis schweren COPD</p> <p><u>Intervention/Komparator</u>: Tiotropium+LABA („Dualtherapie“) oder LABA+ICS („Kombinationstherapie“) oder Triotropium+LABA+ICS („Dreifachkombinationstherapie“) vs. Tiotropium Monotherapie</p> <p><u>Endpunkte</u>: Lungenfunktion (FEV1), Notwendigkeit einer Notfallmedikation, Lebensqualität, Dyspnoe, COPD Exazerbationen, Gesamtmortalität, Studienabbrüche, schwere Nebenwirkungen</p> <p>Suchzeitraum bis 2011</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 20 (n=6803)</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</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: <math>p=0.0003</math> /Kombinationstherapie: <math>p=0.01</math>) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Dualtherapie: <math>p=0.006</math> /Kombinationstherapie: <math>p=0.0001</math>), nicht aber hinsichtlich des Risiko an COPD Exazerbationen.</li> <li>• Stat. signifikante Vorteile hinsichtlich Dyspnoe zeigte sich unter einer Dualtherapie (Dualtherapie: <math>p=0.0007</math>).</li> <li>• Unter einer Kombinationstherapie wurde ein stat. signifikant erhöhtes Risiko an schweren Nebenwirkungen identifiziert (<math>p=0.02</math>).</li> <li>• Die Dreifachkombinationstherapie war einer Monotherapie stat. signifikant hinsichtlich der Lungenfunktion (<math>p=0.0001</math>) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (<math>p=0.0005</math>) überlegen.</li> <li>• Zusätzlich zeigte sich ein nicht stat. signifikanter Trend hinsichtlich einer Reduktion der COPD Exazerbationen.</li> </ul>
	<p>4. Kommentare der Autoren</p> <p>Unterschiede zwischen den Studien in: Studiendauer, Stichprobenumfang, Endpunkte (primär/sekundär).</p>

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

<p>Liu, 2014 [27]</p> <p>Benefits of adding fluticasone propionate/salmeterol to tiotropium in COPD: a meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>This meta-analysis was conducted to verify whether the efficacy of tiotropium plus FSC is superior to tiotropium alone in COPD patients.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: Patients with COPD</p> <p>Intervention: tiotropium plus fluticasone propionate/salmeterol</p> <p>Komparator: tiotropium alone</p> <p>Endpunkt: Lung function, exacerbations of COPD, HRQoL, Safety</p> <p>Suchzeitraum : bis Dez 2013</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 6 (n=1.268)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: k.A.</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><b><u>Lung function</u></b> (6 trials)</p> <p>“triple therapy” (tiotropium plus FSC) was associated with significant increases in mean change in trough FEV1 from baseline to the end of follow-up (WMD 54.64 mL; 95% CI 51.76 to 57.52 mL; P &lt; 0.001)</p> <p><b><u>Exacerbations</u></b> of COPD (proportion of patients who experienced at least 1) (4 trials)</p> <p>The proportion was lower in the Tio + FSC group (OR 0.73; 95% CI 0.55 to 0.96; p= 0.03)</p> <p><b><u>Health-related quality of life</u></b> (with SGRQ) (4 trials)</p> <p>Combination therapy with tiotropium plus FSC improved SGRQ total score significantly more than did therapy with tiotropium alone (WMD 4.63; 95% CI 4.26 to 5.01; P &lt; 0.001)</p> <p><b><u>Safety</u></b> (5 trials)</p> <p>Overall cumulative incidence of adverse events was 39.4% in the Tio + FSC group and 34.3% in the Tio group. The overall analysis showed no statistically significant increase in total adverse events in the Tio+FSC group (OR 1.24; 95% CI 0.98 to 1.57; p = 0.07)</p> <p>No statistically significant difference in serious adverse events between the two groups (OR 0.95; 95% CI 0.59 to 1.52; p = 0.83)</p>
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FSC added to tiotropium provided greater improvement in lung function, quality of life and COPD exacerbations in patients with stable COPD. And the use of “triple therapy” did not increase the risk of adverse events.</li> <li>• Long-term randomized controlled trials comparing this combined pharmacological approach with tiotropium are required to confirm the extent of these benefits and to assess the new and emerging pharmacological options for maintenance treatment.</li> </ul>
--	--

## Monotherapie

<p>Cope, 2011 [5]</p> <p>Comparative efficacy of indacaterol 150 µg and 300 µg versus fixed-dose combinations of formoterol + budesonide or salmeterol + fluticasone for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease - a network meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>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).</p>
	<p>2. Methodik</p> <p><u>Population</u> Erwachsene mit COPD (Schweregrad: schwere oder sehr schwere COPD)</p> <p><u>Intervention</u> Indacaterol (150 µg &amp; 300 µg)</p> <p><u>Komparator</u>: Formoterol + Budesonide oder Salmeterol + Fluticasone oder Plazebo</p> <p><u>Endpunkte</u>: Lungenfunktion (FEV1); Lebensqualität; TDI Score</p> <p>Suchzeitraum bis 2010</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 15 (n=10211)</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung :</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: <input type="checkbox"/>0.13 / 9/320 µg: (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 eine vorteilhaften Effekt hinsichtlich des</li> </ul>

	<p>FEV1 im Vergleich zu beiden Formoterol/Budesonid Dosierungen zeigt und vergleichbar ist gegenüber der Kombination Salmeterol/Fluticason (beide Dosierungen).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Indacaterol 150 µg und 300 µg zeigten eine Vergleichbarkeit im TDI Score gegenüber Salmeterol/Fluticason (beide Dosierungen).</li> </ul>
	<p>4. Kommentare der Autoren</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/ Budesonid 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>Halpin, 2009 [12]</p> <p>Patient-level pooled analysis of the effect of tiotropium on COPD exacerbations and related hospitalisations</p>	<p>1. 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>2. Methodik: Pooled Patient-level Analysis</p> <p><u>Population</u> COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)</p> <p><u>Intervention</u> Tiotropium</p> <p><u>Komparator</u> Plazebo</p> <p><u>Endpunkte</u>: Exazerbationen; Krankenhauseinweisungen aufgrund Exazerbationen</p> <p>Studiendauer: &gt; 24 Wochen</p> <p>Suchzeitraum: es wurden RCT eingeschlossen, die bis Feb 2006 abgeschlossen waren</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 9 (n=6171, 2.862 in Plazebogruppe; 3.309 in Tiotropiumgruppe)</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</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. Hinweis: Der Effekt von Tiotropium war konsistent mit Hinblick auf u.a. Unterschiede in z.B.: Alter, Geschlecht, oder Krankheitsschwere.</li> </ul> <p>4. Kommentare der Autoren</p> <p>Unterschiede u.a.in: Zeit zwischen den Visiten, Studiendauer, Defi-</p>

	<p>tion von Exazerbationen und der Population.</p>
<p>Wang, 2012 [47] Effect of long-acting beta-agonists on the frequency of COPD exacerbations: a meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung This meta-analysis was performed to evaluate the effect of long-acting beta-agonists on the frequency of exacerbations.</p> <hr/> <p>2. Methodik <u>Population:</u> COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend ) <u>Intervention:</u> LABAs: Salmeterol, Formoterol, Indacaterol <u>Komparator:</u> Plazebo <u>Endpunkte:</u> Exazerbationen („moderate“=(Einsatz von Antibiotika oder systemische Steroide) –„schwere“= Krankenhauseinweisung); Therapieabbruch aufgrund Exazerbation) Suchzeitraum bis Dez. 2010 Studiendauer: mind. 24 Wochen Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 17 (n=11871) Qualitätsbewertung der Studien: nach Cochrane Handbook</p> <hr/> <p>3. Ergebnisse <b><u>COPD exacerbations (16 studies) LABA vs placebo</u></b> salmeterol vs placebo (8 trials): OR 0.79 (95% CI 0.7 to 0.9) formoterol vs placebo (7 trials): OR 0.83 (95% CI 0.73 to 0.96) indacaterol vs placebo (3 trials): OR 0.82 (95% CI 0.69 to 0.97)  <b><u>LABA vs placebo (total):</u></b> OR 0.81 (95% CI 0.75 to 0.88)</p> <hr/> <p>4. Kommentare der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In den meisten Studien waren Exazerbationen nicht der primäre Endpunkt.</li> <li>• Begleitmedikation in Indacaterol Studien erlaubt (wahrer Effekt der Monotherapie?).</li> <li>• When both arms were not exposed to ICS, there was no significant reduction in exacerbations for formoterol compared with placebo.</li> <li>• Salmeterol, but not formoterol, decreased exacerbations significantly in the absence of ICS.</li> </ul>
<p>Kaplan, 2010 [19]</p>	<p>1. Fragestellung The aim of this study was to review systematically the literature on</p>

<p>Effect of tiotropium on quality of life in COPD: a systematic review</p>	<p>the effect of the LAAC tiotropium on disease specific health-related QoL (HRQoL).</p> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population</u> Patienten mit COPD (Schweregrad unklar)</p> <p><u>Intervention</u>: Tiotropium</p> <p><u>Komparator</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Plazebo</li> <li>b) Ipratropium</li> <li>c) Salmeterol</li> <li>d) Salmeterol/Fluticason</li> <li>e) Tiotropium plus einem anderen AM</li> <li>f) Tiotropium plus zwei andere AM</li> </ul> <p><u>Endpunkte</u>: Lebensqualität (SGRQ und TDI Score)</p> <p>Suchzeitraum bis 2009</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 24 (n=dddd)</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung :</p> <p>Tiotropium vs. Plazebo (16 trials)</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). 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 Kombinationstherapien) (7 trials)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stat. signifikante Verbesserung hinsichtlich der Lebensqualität (3.3 Einheiten, p=0.004; nicht klinisch relevant) und TDI (0.9 Einheiten; p=0.001) unter Tiotropium gegenüber Ipratropium (3.3 Einheiten, p=0.004) 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). 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</li> </ul>

	<p>zeigt additive Effekte auf sowohl Lebensqualität als auch auf den TDI-Index.</p> <p>4. Kommentare der Autoren</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 [45]</p> <p>Does tiotropium lower exacerbation and hospitalization frequency in COPD patients: results of a meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The purpose of this study is to estimate the effect of tiotropium, a long-acting anticholinergic inhalant, on exacerbation and hospitalization frequency.</p> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population:</u> COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)</p> <p><u>Intervention:</u> Tiotropium</p> <p><u>Komparator:</u> Plazebo, Salmeterol, Ipratropium</p> <p><u>Endpunkte:</u> Anzahl der Exazerbationen und Anzahl der Krankenhauseinweisungen</p> <p>Suchzeitraum bis Nov 2008</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 9 (n=13.103)</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tiotropium vs. Plazebo (8 trials): 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 (1 trial): 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 (1 trials): 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>4. Kommentare der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Möglichkeit auf Publikationsbias (Studien mit weniger vorteilhaften Ergebnissen nicht publiziert).</li> <li>• Unvollständige Daten (Salmeterol Studien)</li> <li>• Keine stratifizierten Ergebnisse hinsichtlich der unterschiedlichen Schweregrade.</li> </ul>
Rodrigo, 2009 [37]	<p>1. Fragestellung</p> <p>To evaluate the safety of regular use of inhaled tiotropium bromide</p>

<p>Tiotropium and risk for fatal and nonfatal cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review with meta-analysis</p>	<p>in patients with any severity of COPD.</p> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population</u> Patienten mit stabiler COPD</p> <p><u>Intervention</u> Tiotropium</p> <p><u>Komparator</u> Plazebo oder einer anderen aktiven Therapie</p> <p><u>Endpunkte</u>: Kombinationsendpunkt aus: bedeutsamen/unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen, kardiovaskulärer Mortalität, und nicht tödlichem Myokardinfarkt oder Schlaganfall während der Behandlungsperiode, Gesamtmortalität</p> <p>Suchzeitraum bis 2009</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 19 (n=18.111)</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 15 trials (n=15,695) (davon 13 trials 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>4. Kommentare der Autoren</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 [41]</p> <p>Budesonide and the risk of pneumonia: a</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>We aimed to establish the effects of inhaled budesonide on the risk of pneumonia in such patients.</p> <p>2. Methodik</p>

<p>meta-analysis of individual patient data</p>	<p><u>Population</u> COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)</p> <p><u>Intervention</u> Inhalatives Budenosid</p> <p><u>Komparator</u> Kontrolle (Plazebo oder Formoterol)</p> <p><u>Endpunkt</u> Pneumonie als Nebenwirkung oder schwere Nebenwirkung</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): k.A.</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 7 (n=7042)</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>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> <hr/> <p>4. Kommentare der Autoren</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>Yohannes, 2011 [50]</p> <p>Tiotropium for treatment of stable COPD: a meta-analysis of clinically relevant outcomes</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>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> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population:</u> COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)</p> <p><u>Intervention:</u> Tiotropium</p> <p><u>Komparator:</u> Plazebo, Ipratropium, und LABAs</p> <p><u>Endpunkte:</u> Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Dyspnoe, Exazerbationen und Krankenhauseinweisungen</p> <p>Suchzeitraum bis Januar 2010</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 16 (n=16301)</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</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 Dysp-</li> </ul>

	<p>noe wenn verglichen wird mit Plazebo (OR 1.96, 95% KI 1.58–2.44, <math>p &lt; 0.001</math>) und Ipratropium (OR: 2.10, 95% KI 1.28–3.44, <math>p=0 .003</math>).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tiotropium reduzierte stat. signifikant das Risiko auf eine Exazerbation (OR: 0.83, 95% KI 0.72–0.94, <math>p=0 .004</math>) und damit assoziierten Krankenhauseinweisungen (OR 0.89; 95% KI 0.80–0.98, <math>p=0 .02</math>), jedoch nicht schwere unerwünschte Ereignisse (<math>p=0 .19</math>) 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 und Plazebo (2.0%).</li> </ul> <p>4. Kommentare der Autoren:</p> <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> <li>• Möglicherweise des Publikations-Bias.</li> </ul>
<p>Rodrigo, 2012 [39]</p> <p>Comparison of Indacaterol with Tiotropium or twice-daily long-acting beta-agonists for stable COPD: A systematic review</p>	<p>1. 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>2. Methodik</p> <p><u>Population</u> Patienten mit moderater bis schwerer COPD</p> <p><u>Intervention</u> Indacaterol</p> <p><u>Komparator</u> Tiotropium oder LABA (2x täglich)</p> <p><u>Endpunkte</u>: FEV1, Notwendigkeit einer Notfallmedikation, Dyspnoe (TDI Index), Gesundheitszustand (SGRQ), Exazerbationen, Nebenwirkungen (schwere), Studienabbrüche, Mortalität (jede Ursache), andere Vitalaparameter</p> <p>Suchzeitraum bis Dez. 2011</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 5 (n=5920)</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</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, <math>p&lt;0.0001</math>) und Dyspnoe (43% höhere Wahrscheinlich 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,</li> </ul>

	<p>als mit Tiotropium (OR= 1.43; 95% KI:1.22, 1.68; p= 0.00001). 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 Wahrscheinlich den minimal klinisch relevanten Unterschied zu erreichen; p = 0.008), und dem Gesundheitszustand (21% höhere Wahrscheinlich den minimal klinisch relevanten Unterschied zu erreichen; p=0.04).</li> </ul> <p>Allgemein: Vergleichbares Sicherheitsprofil und Verträglichkeit zwischen den Interventionen.</p>
	<p>4. Kommentare der Autoren Kleine Anzahl an Studien.</p>
<p>CADTH, 2012 [1]  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>1. Fragestellung What is the clinical effectiveness of tiotropium compared with ipratropium for the treatment of patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease?</p> <hr/> <p>2. Methodik <u>Population</u> Adults with moderate to severe COPD <u>Intervention</u> Tiotropiumbromid <u>Komparator</u> Ipratropiumbromid  Endpunkte: Clinical effectiveness: pulmonary function, chronic activity related dyspnea, health status  Suchzeitraum : 2009-2012, Update zu einem Report aus 2009  Anzahl eingeschlossene Studien: 1 HTA-Bericht, 1 Syt. Review</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung Tiotropium appears to help improve objective lung function test measures, reduce the proportion of patients with ≥1 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]  Safety and Efficacy of 12-Week or Longer Indacaterol Treatment in Moderate-to-Severe</p>	<p>1. Fragestellung 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> <hr/> <p>2. Methodik <u>Population</u> Patienten mit COPD</p>

<p>COPD Patients: A Systematic Review</p>	<p><u>Intervention</u> Indacaterol</p> <p><u>Komparator</u> Placebo oder andere Bronchodilatoren</p> <p><u>Endpunkt</u>: Bronchodilator Effect FEV1, Breathlessness</p> <p>Studiendauer: ≥ 12 Wochen</p> <p>Suchzeitraum bis Sept. 2012</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 5 (n=5952)</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung:</p> <p>Bronchodilator Effect (Post-Dose Trough FEV1) (2 trials n=1569)</p> <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> <p>Breathlessness</p> <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> <p>As-needed use of salbutamol</p> <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> <p>Health status (SGRQ)</p> <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 tiotropium at 26 weeks; the CIs did not include 0.</li> <li>○ Indacaterol improved St George's Respiratory Questionnaire scores more than placebo and open-label tiotropium, but not formoterol.</li> </ul> <p>Safety</p> <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>
<p>Oba, 2013 [33]</p> <p>Efficacy and safety of roflumilast in patients</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The purpose of this study was to systematically review the clinical effectiveness and safety of roflumilast.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p>

<p>with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis</p>	<p><u>Population</u> Patienten mit COPD</p> <p><u>Intervention</u> Roflumilast</p> <p><u>Komparator</u> placebo</p> <p><u>Endpunkte:</u> FEV1, Exacerbation, Lebensqualität, Mortalität</p> <p>Studiendauer: ≥ 12 Wochen</p> <p>Suchzeitraum bis März 2012</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 8 (n=8698)</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</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>

## Leitlinien

<p>GOLD, 2014 [11]</p> <p>Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Update 2014)</p>	<p>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (=GOLD)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Systematische Literaturrecherche (Suchzeitraum bis Dez. 2013, 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> <p><b>Beta2-agonists</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Regular and as needed use of SABA 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 bronchodilation 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> <p><b>Anticholinergics</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Tiotropium reduces exacerbations and related hospitalizations, improves symptoms and health status (Evidence A), and improves the effectiveness of pulmonary rehabilitation (Evidence B).</li> </ul> <p><b>Methylxanthines</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 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).</li> </ul> <p><b>Combination Bronchodilator Therapy</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 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).</li> </ul> <p><b>Inhaled Corticosteroids</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Regular treatment with inhaled corticosteroids improves symptoms, lung function, and quality of life, and reduces the frequen-</li> </ul>

cy 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 longacting 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

#### Bronchodilators - Recommendations

- For both beta2-agonists and anticholinergics, long-acting formulations are preferred over short-acting formulations (Evidence A).
- 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).
- Based on efficacy and side effects inhaled bronchodilators are preferred over oral bronchodilators (Evidence A).
- 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).

#### Corticosteroids and Phosphodiesterase-4 Inhibitors - Recommendations

- 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.
- 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).
- Long-term monotherapy with oral corticosteroids is not recommended in COPD (Evidence A).

- 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).
- 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.
- 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).

Classification of Severity of Airflow Limitation in COPD (based on Post-Bronchodilator FEV1) In patients with FEV1/FVC < 0.70:

GOLD 1: Mild	FEV1 ≥ 80% predicted
GOLD 2: Moderate	50% ≤ FEV1 < 80% predicted
GOLD 3: Severe	30% ≤ FEV1 < 50% predicted
GOLD 4:Very Severe	FEV1 < 30% predicted

There is only a weak correlation between FEV1, symptoms and impairment of a patient's HRQL within any given category, patients may have anything between relatively well preserved to very poor health status. For this reason, formal symptomatic assessment is also required.

#### Assessment of Exacerbation Risk

The rate at which exacerbations occur varies greatly between patients. The best predictor of having frequent exacerbations (2 or more exacerbations per year) is a history of previous treated events. In addition, worsening airflow limitation is associated with an increasing prevalence of exacerbations and risk of death. Hospitalization for a COPD exacerbation is associated with a poor prognosis with increased risk of death.

There are three methods of assessing exacerbation risk. One is a population-based method using the GOLD Spirometric classification , with GOLD 3 or GOLD 4 categories indicating high risk. The second based on the individual patient's history of exacerbations with two or more exacerbations in the preceding year indicating high risk. The third is a history of hospitalization due to an exacerbation in the preceding year. (If there is a discrepancy between these criteria, the assessment

pointing to the highest risk should be used.)

### Assessment of Symptoms

A simple measure of breathlessness such as the Modified British Medical Research Council (mMRC) Questionnaire was considered adequate for assessment of symptoms, as the mMRC relates well to other measures of health status and predicts future mortality risk. However, it is now recognized that COPD has multiple symptomatic effects.

### COPD Assessment Test (CAT). The COPD Assessment

Test is an 8-item unidimensional measure of health status impairment in COPD<sup>124</sup>. It was developed to be applicable worldwide and validated translations are available in a wide range of languages. The score ranges from 0-40, correlates very closely with the SGRQ, and has been extensively documented in numerous publications

### Model of Symptom/Risk of Evaluation of COPD

When assessing risk, choose highest risk according to GOLD or exacerbation history. One or more hospitalizations for COPD exacerbations should be considered high risk.

Patient category	Characteristics	Spirometric classification	Exacerbations per year	CAT	mMRC
A	Low Risk Less Symptoms	GOLD 1-2	≤1	<10	0-1
B	Low Risk. More Symptoms	GOLD 1-2	≤1	≥10	≥2
C	High Risk. Less Symptoms	GOLD 3-4	≥2	<10	0-1
D	High Risk. More Symptoms	GOLD 3-4	≥2	≥10	≥2

The groups can be summarized as follows:

- Patient Group A- Low Risk, Less Symptoms

Typically GOLD 1 or GOLD 2 (Mild or Moderate airflow limitation); and/or 0-1 exacerbation per year and no hospitalization for exacerbation

	<p>tion; and CAT score &lt; 10 or mMRC grade 0-1</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patient Group B - Low Risk, More Symptoms</li> </ul> <p>Typically GOLD 1 or GOLD 2 (Mild or Moderate airflow limitation); and/or 0-1 exacerbation per year and no hospitalization for exacerbation; and CAT score <math>\geq</math> 10 or mMRC grade <math>\geq</math> 2</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patient Group C -High Risk, Less Symptoms</li> </ul> <p>Typically GOLD 3 or GOLD 4 (Severe or Very Severe airflow limitation); and/or <math>\geq</math> 2 exacerbations per year or <math>\geq</math> 1 with hospitalization for exacerbation; and CAT score &lt; 10 or mMRC grade 0-1</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patient Group D- High Risk, More Symptoms</li> </ul> <p>Typically GOLD 3 or GOLD 4 (Severe or Very Severe airflow limitation); and/or <math>\geq</math> 2 exacerbations per year or <math>\geq</math> 1 with hospitalization for exacerbation; and CAT score <math>\geq</math> 10 or mMRC grade <math>\geq</math> 2</p> <p>Evidence to support this classification system includes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients with a high risk of exacerbations tend to be in GOLD categories 3 and 4 (Severe or Very Severe airflow limitation, and can be identified quite reliably from their own past history</li> <li>• Higher exacerbation rates are associated with faster loss of FEV1 and greater worsening of health status</li> <li>• Hospitalization for a COPD exacerbation is associated with a poor prognosis.</li> <li>• CAT scores <math>\geq</math> 10 are associated with significantly impaired health status</li> </ul> <table border="1" data-bbox="571 1451 1422 2056"> <tr> <td data-bbox="571 1451 719 1921">Group A</td> <td data-bbox="719 1451 1422 1921">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 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.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="571 1921 719 2056">Group B</td> <td data-bbox="719 1921 1422 2056">Patients 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 rec-</td> </tr> </table>	Group A	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 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.	Group B	Patients 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 rec-
Group A	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 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.				
Group B	Patients 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 rec-				

		<p>ommended. 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>	
	Group C	<p>Patients 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. 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>	
	Group D	<p>Patients 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	Short-acting anticholinergic prn or Short-acting beta2-agonist prn	Long-acting anticholinergic or Long-acting beta2-agonist or Short-acting beta2-agonist and short-acting anticholinergic	Theophylline
B	Long-acting anticholinergic or Long-acting beta2-agonist	Long-acting anticholinergic and long-acting beta2-agonist	Short-acting beta2-agonist and/or Short-acting anticholinergic  Theophylline
C	Inhaled corticosteroid + long-acting beta2-agonist  or Long-acting anticholinergic	Long-acting anticholinergic and long-acting beta2-agonist or Long-acting anticholinergic and phosphodiesterase-4 Inhibitor Or Long-acting beta2-agonist and phosphodiesterase-4 Inhibitor	Short-acting beta2-agonist and/or Short-acting anticholinergic  Theophylline
D	Inhaled corticosteroid + long-acting beta2-agonist  and/ or Long-acting anticholinergic	Inhaled corticosteroid + long-acting beta2-agonist and long-acting anticholinergic  or Inhaled corticosteroid + long-acting beta2-agonist and phosphodiesterase-4	Carbocysteine  Short-acting beta2-agonist And/or Short-acting anticholinergic  Theophylline

		<p>inhibitor</p> <p>or</p> <p>Long-acting anticholinergic and long-acting beta2-agonist</p> <p>or</p> <p>long-acting anticholinergic and phosphodiesterase-4 inhibitor</p>																		
<p>* Medications in each box are mentioned in alphabetical order, and therefore not necessarily in order of preference</p> <p>** Medications in this column can be used alone or in combination with other ;options in the Recommended first Choice and Alternative Choice columns.</p>																				
<p>Qaseem, 2011 [36]</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"> <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 and Burden Clearly Outweigh 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 and Burden Clearly Outweigh 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 and Burden Clearly Outweigh 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</li> </ul>																			

	<p>treatment with inhaled bronchodilators (Grade: strong recommendation, moderate-quality evidence).</p> <ul style="list-style-type: none"> <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 FEV1 &lt; 50% predicted. (Grade: weak recommendation, moderate-quality evidence).</li> </ul> <p>ACP, ACCP, ATS, and ERS recommend that clinicians should prescribe continuous oxygen therapy in patients with COPD who have severe resting hypoxemia (PaO2 &lt;55 mm Hg or SpO2 &lt;88%) (Grade: strong recommendation, moderate-quality evidence).</p>
	<p>Anmerkung FBMed: Kein Hinweis zu eosinophiler COPD</p>
<p>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2010 [32] National Clinical Guideline Centre for Acute and Chronic Conditions Chronic obstructive pulmonary disease.</p>	<p>Systematische Literaturrecherche; Suchzeitraum bis Aug. 2009 (Update zu der Version aus 2004) Level of Evidence nach der GRADE Systematik.</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 cor-</li> </ul>

<p>Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care</p>	<p>ticosteroids and be prepared to discuss with patients (GRADE A).</p> <ul style="list-style-type: none"> <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 <math>&lt;</math> 50% predicted: either LABA with 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> <li>•</li> <li>• <u>Oral Therapy:</u></li> <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</li> </ul> </li> </ul>
--	---

	<p>(GRADE D).</p> <ul style="list-style-type: none"> <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>
	<p>Anmerkung FBMed: Kein Hinweis zu eosinophiler COPD</p>
<p>ICSI, 2013 [17] Diagnosis and Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (Updated March 2013)</p>	<p>ICSI =Institute for Clinical Systems improvement</p> <p>ICSI GRADE System: High, if no limitation Moderate, if some limitations Low, if serious limitations</p> <p>Evidence Definitions: High Quality Evidence = Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.</p>

Moderate Quality Evidence = Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.  
 Low Quality Evidence = Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate or any estimate of effect is very uncertain.

Systematische Literaturrecherche (bis September 2012)

Weitere Informationen zu dem methodischen Vorgehen finden sich auf den Internetseiten der ICSI.

Pharmacologic Management

COPD Severity	FEV1% Predicted	FEV1/FVC	Therapy
Mild	≥ 80%	< 0.7	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Short-acting bronchodilators as needed for symptoms</li> </ul>
Moderate	50-79%	< 0.7	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Daily long-acting bronchodilators</li> <li>• Pulmonary rehabilitation</li> <li>• ICS are indicated if hospitalized for frequent COPD exacerbations</li> <li>• Consider adding a PDE4 inhibitor</li> </ul>
Severe	30-49%	< 0.7	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Daily long-acting bronchodilators as above plus inhaled corticosteroids to reduce exacerbations</li> <li>• Oral steroid bursts for exacerbations</li> </ul>
Very severe	<30% or <50% plus chronic respiratory failure	< 0.7	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Combination therapy as above</li> <li>• Oral steroids as needed</li> </ul>

	Anmerkung FBMed: Kein Hinweis zu eosinophiler COPD
--	---

### Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

**Cochrane Library** (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database) **am 24.07.2014**

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Pulmonary Disease, Chronic Obstructive] explode all trees
2	(chronic NEXT obstructive NEXT pulmonary NEXT disease):ti,ab,kw or (COPD):ti,ab,kw
3	(#1 or #2)
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
5	(#3 or #4)
6	#5 from 2009 to 2014

### SR, HTAs in Medline (PubMed) am 24.07.2014

#	Suchfrage
1	"Pulmonary Disease, Chronic Obstructive/drug therapy"[Majr]
2	("chronic obstructive pulmonary disease"[Title/Abstract]) OR copd[Title/Abstract] OR (chronic[Title/Abstract] AND obstructive[Title/Abstract] AND (pulmonary[Title/Abstract] OR lung[Title/Abstract]) AND disease[Title/Abstract])
3	(((((drug[Title/Abstract]) OR (drug therap*)[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract]) OR treat[Title/Abstract]) OR treatment*[Title/Abstract])
4	(#2) AND #3
5	(#1) OR #4
6	(#5) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
7	(#5) AND ((((((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])))
8	(#6) OR #7
9	(#8) AND ("2009/07/01"[PDAT] : "2014/07/24"[PDAT])

### Leitlinien in Medline (PubMed) am 24.07.2014

#	Suchfrage
15	"Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[Majr]

16	("chronic obstructive pulmonary disease"[Title/Abstract] OR copd[Title/Abstract] OR (chronic[Title/Abstract] AND obstructive[Title/Abstract] AND (pulmonary[Title/Abstract] OR lung[Title/Abstract] AND disease[Title/Abstract]))
17	(#15) OR #16
18	(#17) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] or guideline*[Title] OR recommendation*[Title])
19	(#18) AND ("2009/07/01"[PDAT] : "2014/07/24"[PDAT])

## Literatur:

1. 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.):
2. Cheyne L, Irvin Sellers MJ, White J. Tiotropium versus ipratropium bromide for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013; (9):
3. Chong J, Karner C, Poole P. Tiotropium versus long-acting beta-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2012; (9): CD009157.
4. Chong J, Leung B, Poole P. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013; (11):
5. Cope S, Capkun-Niggli G, Gale R, Jardim JR, Jansen JP. Comparative efficacy of indacaterol 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.
6. De Coster DA, Jones M, Thakrar N. Beclometasone for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013; (10.):
7. Gaebel K, Blackhouse G, Robertson D, Xie F, Assasi N, McIvor A, Hernandez P, Goeree R. Triple Therapy for Moderate-to-Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2010; [Technology report no 127].
8. 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): G-BA 2004; <https://www.g-ba.de/downloads/62-492-21/2004-12-22-RSAV11.pdf>, Zugriff am 24.07.2014.
9. 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 - Acclidiniumbromid vom 21.03.2013. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss 2013; [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.

10. 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 - Indacaterol/Glycopyrronium vom 08. Mai 2014. Berlin (Ger): G-BA 2014; [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1982/2014-05-08\\_AM-RL-XII\\_Indacaterol-Glycopyrronium\\_2013-11-15-D-081\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1982/2014-05-08_AM-RL-XII_Indacaterol-Glycopyrronium_2013-11-15-D-081_BAnz.pdf), Zugriff am 24.07.2014.
11. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (Update 02/2014). Vancouver, WA (USA): Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2014; [http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD\\_Report2014\\_Feb07.pdf](http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report2014_Feb07.pdf), Zugriff am 25.07.2014.
12. 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.
13. 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.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Acclidiniumbromid - 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\\_Aclidiniumbromid\\_Nutzenbewertung\\_35a\\_SGB\\_V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A12-13_Aclidiniumbromid_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf), Zugriff am 28.07.2014.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP chronisch obstruktive Lungenerkrankung. Abschlussbericht, Vers.1.0, Stand: 05.11.2013. Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013; IQWiG-Berichte - Nr. 194 [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), Zugriff am 07.01.2014.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Indacaterol/Glycopyrronium - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung [A13-40]). Köln (Ger): IQWiG 2014; IQWiG-Berichte - Nr. 205.[https://www.iqwig.de/download/A13-40\\_Indacaterol-Glycopyrronium\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A13-40_Indacaterol-Glycopyrronium_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf), Zugriff am 24.07.2014.
17. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). Diagnosis and Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Ninth edition: March 2013. Bloomington, MN (USA): ICSI 2013; [https://www.icsi.org/\\_asset/yw83gh/COPD.pdf](https://www.icsi.org/_asset/yw83gh/COPD.pdf), Zugriff am 28.07.2014.
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 Syst Rev 2011; (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 Syst Rev 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 Syst Rev 2012; (4): CD008989.
23. Karner C, Chong J, Poole P. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014; (7): CD009285.
24. Kew KM, Mavergames C, Walters JA. Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2013; 10 CD010177.
25. Kew KM, Seniukovich A. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014; (3): CD010115.
26. 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.
27. Liu Y, Shi H, Sun X, Zhang D, Zhang Y, Yang K, Mi L, Li M. Benefits of adding fluticasone propionate/salmeterol to tiotropium in COPD: a meta-analysis. *Eur J Intern Med* 2014; 25 (5): 491-5.
28. 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.
29. Nannini LJ, Poole P, Milan SJ, Holmes R, Normansell R. Combined corticosteroid and long-acting beta2-agonist in one inhaler versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2013; 11 CD003794.
30. Nannini LJ, Poole P, Milan SJ, Kesterton A. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus inhaled corticosteroids alone for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2013; 8 CD006826.
31. 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 Syst Rev 2012; (9): CD006829.
32. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care (partial update). Review decision date: June 2013. London (UK): NICE 2010; -NICE clinical guideline 101. <https://www.nice.org.uk/Guidance/CG101#>, Zugriff am 24.07.2014.
33. 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.

34. Poole P, Black PN, Cates CJ. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012; (8): CD001287.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. Rodrigo GJ, Neffen H. Comparison of indacaterol with tiotropium or TWICE-DAILY LONG-ACTING BETA-AGONISTS FOR STABLE COPD: A SYSTEMATIC REVIEW. *Chest* 2012;
40. 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.
41. Sin DD, Tashkin D, Zhang X, Radner F, Sjobring U, Thoren A, Calverley PM, Renard SI. Budesonide and the risk of pneumonia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2009; 374 (9691): 712-9.
42. 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.
43. 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.
44. Spencer S, Karner C, Cates CJ, Evans DJ. Inhaled corticosteroids versus long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Stand: 2011. Cochrane Database Syst Rev* 2011; (12): CD007033.
45. 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.

46. 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.
47. 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* 2012; 37 (2): 204-11.
48. Welsh EJ, Cates CJ, Poole P. Combination inhaled steroid and long-acting beta2-agonist versus tiotropium for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 5 CD007891.
49. Yang IA, Clarke MS, Sim Esther HA, Fong KM. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (7): CD002991.
50. 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.

