



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

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

**Umeclidinium**

Vom 21. Juli 2016

**Inhalt**

<b>A. Tragende Gründe und Beschluss</b> .....	<b>3</b>
1. Rechtsgrundlage .....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3. Bürokratiekosten .....	14
4. Verfahrensablauf .....	14
5. Beschluss .....	16
6. Anhang .....	21
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	21
<b>B. Bewertungsverfahren</b> .....	<b>25</b>
1. Bewertungsgrundlagen .....	25
2. Bewertungsentscheidung .....	25
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	25
2.2 Nutzenbewertung .....	25
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	25
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen .....	25
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	25
2.2.4 Therapiekosten .....	25
<b>C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens</b> .....	<b>26</b>
3. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	27
4. Ablauf der mündlichen Anhörung .....	31
5. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	32
6. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	32
7. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens .....	33

7.1	Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG .....	33
7.2	Stellungnahme des Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa).....	95
7.3	Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH.....	99
7.4	Stellungnahme von Prof. Paul Jones.....	102
7.5	Stellungnahme von Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG.....	107
<b>D.</b>	<b>Anlagen.....</b>	<b>112</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	112
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	121

## **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 Umeclidinium ist der 1. Februar 2016. 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 29. Januar 2016 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Mai 2016 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 Umeclidinium gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren 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 vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Umeclidinium 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 Umeclidinium (Incruse®) gemäß Fachinformation (Zulassung vom 28. April 2014):

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

### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Umeclidinium als bronchialerweiternde Dauertherapie bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) ist:

- ab einem mittleren Schweregrad<sup>2</sup> ( $50 \% \leq FEV1^3 < 80 \%$  Soll):  
langwirksame Beta-2-Sympathomimetika 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 (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.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

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

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

<sup>3</sup> FEV1: expiratorische Einsekundenkapazität.

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: Aclidinium, Glycopyrronium, Ipratropium, Tiotropium
- Corticosteroide: Beclometason, Budesonid, Fluticason, Methylprednisolon, Prednison, 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:

- Aclidiniumbromid – Beschluss vom 21. März 2013 (Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist 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 ist nicht belegt)
- Aclidiniumbromid/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)
- Tiotropium/Olodaterol – Beschluss vom 4. Februar 2016 (Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten ab einem mittleren Schweregrad: Hinweis für einen geringen Zusatznutzen; für Patienten mit darüber hinausgehendem Schweregrad und  $\geq 2$  Exazerbationen pro Jahr: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen)
- Aclidiniumbromid – Beschluss vom 7. April 2016 (Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten in Stufe II: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt; für Patienten in Stufe III mit  $< 2$  Exazerbation pro Jahr: Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen; für alle weiteren Patienten: Zusatznutzen gilt als 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 das zur bronchialerweiternden Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung kontinuierlich einzusetzenden Umeclidinium nicht in Betracht. Theophyllin hat 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 hier 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 zur Verfügung.

Nach dem Beschluss des G-BA vom 17. Juli 2014 über eine Festbetragsgruppenbildung für die Wirkstoffklasse der langwirksamen selektiven Beta-2-Sympathomimetika (Beta-2-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 (Beta-2-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 ( $30\% \leq FEV1 < 50\%$  Soll bzw.  $FEV1 < 30\%$  oder respiratorische Insuffizienz) 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.

Die Auswahl der Therapie obliegt grundsätzlich der Entscheidung des Arztes unter Abwägung patientenindividueller Voraussetzungen. Vom vorliegenden Anwendungsgebiet sind sowohl Patienten umfasst, bei denen langwirksame Beta-2-Sympathomimetika und langwirksame Anticholinergika (Tiotropiumbromid) in einem Alternativverhältnis stehen, also beide Wirkstoffgruppen gleichermaßen zweckmäßig und geeignet sind, als auch Patienten, bei denen die Therapieoptionen der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie in einem Ergänzungsverhältnis stehen (als Einzel- oder Kombinationstherapie).

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden die unterschiedlichen Therapiestufen der COPD berücksichtigt. Im vorliegenden Anwendungsgebiet von Umeclidinium liegt keine Einschränkung hinsichtlich der Schweregrade der COPD vor. Jedoch wird eine Behandlung mit Umeclidinium 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 Umeclidinium wie folgt bewertet:

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

## Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens schließt der pharmazeutische Unternehmer die doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie 201316 ein, in welcher Umeclidinium + Placebo gegenüber Tiotropium + Placebo verglichen wurde. Die Studie wurde zur selben Zeit und an 99 Zentren weltweit durchgeführt und schloss 509 Patienten im Umeclidinium-Arm und 508 Patienten im Tiotropium-Arm ein. Die Patienten mussten bei Studieneinschluss ein Alter von mindestens 40 Jahren mit einer Raucheranamnese von mindestens 10 Packungsjahren und eine mittelgradige bis sehr schwere COPD (GOLD-Schweregrade II bis IV) mit einem Dyspnoe Wert  $\geq 2$  auf der Modified Medical Research Council (mMRC) Dyspnoe Skala aufweisen.

Die Patienten erhielten in der Studie 201316 entweder 62,5  $\mu\text{g}$  Umeclidinium (Inhalator: Ellipta) oder 18  $\mu\text{g}$  Tiotropium (Inhalator: HandiHaler) jeweils einmal täglich. Da sich das Aussehen und die Anwendung der Inhalatoren unterscheidet, wurde die Studie im Double-Dummy-Design durchgeführt.

Neben der Studienmedikation stand den Patienten das kurzwirksame Beta-2-Sympathomimetikum Salbutamol als Notfallmedikation zur Verfügung. Patienten mit einer bereits bestehenden inhalativen Corticosteroid (ICS) Behandlung, konnten diese in einer konstanten Dosierung ( $\leq 1000 \mu\text{g}/\text{Tag}$  Fluticason oder äquivalent) über die gesamte Studiendauer hinweg fortsetzen.

Darüber hinaus konnten COPD-Exazerbationen über einen kurzen Zeitraum ( $\leq 14$  Tage) mit Antibiotika und systemischen Corticosteroiden behandelt werden, jedoch war eine längerfristige Behandlung der Patienten mit diesen Medikamenten nicht erlaubt. Nicht erlaubte Medikation waren: lang- und kurzwirksame Bronchodilatoren mit und ohne Kombination mit einem ICS, ICS mit einer Dosierung von  $> 1000 \mu\text{g}/\text{Tag}$  Fluticason oder äquivalent, Phosphodiesterase (PDE) 4-Inhibitoren sowie Theophyllin. Diese mussten vor Studienbeginn abgesetzt werden.

Die Dauer der Studie 201316 betrug ursprünglich 12 Wochen, jedoch wurde vor Einschluss des ersten Patienten durch ein Protokoll-Amendment die Studiendauer auf 24 Wochen für alle in Deutschland eingeschlossenen Patienten verlängert.

Für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sind für die Patientenpopulation a) „Erwachsene Patienten mit COPD ab einem mittleren Schweregrad ( $50 \% \leq \text{FEV}_1 < 80 \% \text{ Soll}$ )“ nur die Patienten, die keine Dauermedikation mit ICS erhielten und 24 Wochen lang behandelt wurden, relevant. Da jedoch ein Teil der Patienten bereits vor Beginn und auch während der Studie 201316 dauerhaft mit ICS behandelt wurde, und nur die deutschen Patienten 24 Wochen behandelt wurden, umfasst die im Rahmen der Nutzenbewertung betrachtete Teilpopulation nur jeweils 39 Patienten pro Behandlungs-Arm. Weiterhin ist anzumerken, dass in dieser Studie nur Patienten mit  $\text{FEV}_1 \leq 70 \%$  eingeschlossen wurden, sodass für die Patientenpopulation a) nur Aussagen für Patienten mit einer  $\text{FEV}_1 \leq 70 \%$  getroffen werden können. Darüber hinaus wurden keine Patienten mit COPD-Schweregrad IV eingeschlossen. Die Patientenpopulation b) „Bei darüberhinausgehenden Schweregraden ( $30 \% \leq \text{FEV}_1 < 50 \% \text{ Soll}$  bzw.  $\text{FEV}_1 < 30 \% \text{ Soll}$  oder respiratorische Insuffizienz) mit  $\geq 2$  Exazerbationen pro Jahr“ beinhaltet nur einen Patienten, welcher den Vorgaben des G-BA entsprechend 24 Wochen lang behandelt wurde. Aus diesem Grund stellt der pharmazeutische Unternehmer keine Daten dar.

In der Studie 201316 waren die Kapseln mit Tiotropium mit dem Aufdruck des Warenzeichens versehen. Obwohl die Studie in einem Double-Dummy-Design durchgeführt wurde, bestehen Unsicherheiten über die korrekte Verblindung. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial für die patientenberichteten Endpunkte „COPD-Symptomatik“, „gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ)“ und den Endpunkt „Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen“ als hoch eingeschätzt, wohingegen das Verzerrungspotenzial für die weiteren Endpunkte („Gesamtüberleben“, „schwere Exazerbationen“ und „schwere unerwünschte Er-

eignisse“) als niedrig eingeschätzt wird. Des Weiteren wird auf Studienebene das Verzerrungspotential als gering eingeschätzt.

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

Zu den Ergebnissen der Studie 201316 für die beschriebene Teilpopulation:

### **Mortalität - Gesamtmortalität**

In der Studie traten in der relevanten Teilpopulation weder im Tiotropium-Arm noch im Umeclidinium-Arm Todesfälle auf. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Umeclidinium im Vergleich zu Tiotropium für den Endpunkt „Gesamtmortalität“.

### **Morbidität**

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

Zum Zeitpunkt 24 Wochen wurde dieser Endpunkt nicht mehr erhoben. Folglich ist für den Endpunkt „TDI-Responder“ ein Zusatznutzen von Umeclidinium im Vergleich zu Tiotropium nicht belegt.

#### *COPD-Symptomatik (CAT-Responder)*

Der COPD Assessment Test (CAT) erhebt die COPD-Symptomatik und die damit verbundenen Beeinträchtigungen im Alltag des Patienten. Der Endpunkt „CAT-Responder“ stellt die Patienten mit einer Reduktion des CAT-Scores um  $\geq 2$  Punkte dar. Im Umeclidinium-Arm zeigten 51 % und im Tiotropium-Arm etwa 41 % der Patienten eine Verbesserung des Zustandes. Diese Ergebnisse sind nicht statistisch signifikant unterschiedlich (RR 1,25 [0,77; 2,03];  $p = 0,528$ ) und ein Zusatznutzen von Umeclidinium im Vergleich zu Tiotropium ist für den Endpunkt „CAT-Responder“ nicht belegt.

#### *Exazerbationen*

Für den Endpunkt „Exazerbationen (moderat und schwer)“ waren zum Zeitpunkt der Dossierreichung keine Auswertungen vorhanden. Der pharmazeutische Unternehmer gibt in seiner schriftlichen Stellungnahme an, dass im Umeclidinium-Arm bei etwa 21 % und im Tiotropium-Arm bei etwa 15 % der Patienten eine Exazerbation auftrat<sup>4</sup>. Diese Ergebnisse sind nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Ein Zusatznutzen von Umeclidinium im Vergleich zu Tiotropium für den Endpunkt „Exazerbationen“ ist damit nicht belegt.

#### *Schwere Exazerbationen*

In der Studie 201316 traten bei 2 Patienten im Umeclidinium-Arm und bei keinem Patienten im Tiotropium-Arm schwere Exazerbationen auf. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR 5,00 [0,25; 100,89];  $p = 0,208$ ). Damit ist ein Zusatznutzen vom Umeclidinium verglichen mit Tiotropium für den Endpunkt „schwere Exazerbationen“ nicht belegt.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität - SGRQ-Responder**

Der St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) ist ein Erhebungsinstrument der Lebensqualität von Patienten mit Atemwegserkrankungen, welches die Beeinträchtigung bei (Alltags-)Aktivitäten und die empfundene Belastung durch Krankheitsaspekte wie Symptoma-

<sup>4</sup> Aus der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers.

tik und psychosoziale Probleme abbildet. Der Endpunkt „SGRQ-Responder“ bildet die Patienten ab, die eine Reduktion des SGRQ-Scores um mindestens 4 Punkte zeigen. Im Umeclidinium-Arm wiesen dabei etwa 38 % und im Tiotropium-Arm etwa 49 % der Patienten eine Verbesserung der Lebensqualität auf. Jedoch sind diese Ergebnisse nicht statistisch signifikant unterschiedlich (RR 0,79 [0,47; 1,32];  $p = 0,528$ ). Ein Zusatznutzen von Umeclidinium im Vergleich zu Tiotropium ist damit für den Endpunkt „SGRQ-Responder“ nicht belegt.

### **Nebenwirkungen - SUE und Abbruch wegen UE**

Bei den Endpunkten „Schwere unerwünschte Ereignisse (SUE)“ und „Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen (UE)“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen von Umeclidinium verglichen mit Tiotropium ist damit für beide Endpunkte nicht belegt.

### Fazit:

Zusammengenommen zeigten sich keine Vorteile von Umeclidinium hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte in der Patientenpopulation a) „Erwachsene Patienten mit COPD ab einem mittleren Schweregrad ( $50 \% \leq FEV1 < 80 \%$  Soll)“. Ein Zusatznutzen von Umeclidinium gegenüber Tiotropium ist damit bei dieser Patientenpopulation nicht belegt.

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

Da diese Patientenpopulation nur einen Patienten umfasst, legt der pharmazeutische Unternehmer keine Daten im Dossier vor. Damit ist ein Zusatznutzen von Umeclidinium verglichen mit Tiotropium für „Patienten mit darüberhinausgehenden Schweregraden ( $30 \% \leq FEV1 < 50 \%$  Soll bzw.  $FEV1 < 30 \%$  Soll oder respiratorische Insuffizienz) mit  $\geq 2$  Exazerbationen pro Jahr“ nicht belegt.

## 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 im Dossier angegebenen Patientenzahlen sind aufgrund der Verwendung von regionalen Quellen aus den Jahren 1991-1993 und 2005 mit Unsicherheiten behaftet. Unter Berücksichtigung anderer Beschlüsse im Indikationsgebiet sowie der genannten Unsicherheiten ergibt sich für die Patientenpopulation a) „Erwachsene Patienten mit COPD ab einem mittleren Schweregrad ( $50 \% \leq FEV1 < 80 \%$  Soll)“ eine Spanne von ca. 2.160.000 bis 2.550.000 Patienten und bei der Patientenpopulation b) „Bei darüberhinausgehenden Schweregraden ( $30 \% \leq FEV1 < 50 \%$  Soll bzw.  $FEV1 < 30 \%$  Soll oder respiratorische Insuffizienz) mit  $\geq 2$  Exazerbationen pro Jahr“ eine Spanne von ca. 182.000 bis 215.000 Patienten.

## 2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu In-

cruse® (Wirkstoff: Umeclidinium) unter folgenden Links frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15. Juni 2016):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002809/WC500167430.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002809/WC500167430.pdf)

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Juli 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>				
Umeclidinium	1 x täglich	kontinuierlich	365	365
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>a) <u>Erwachsene Patienten mit COPD ab einem mittleren Schweregrad (50 % ≤ FEV1 &lt; 80 % Soll)</u></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) <u>Bei darüberhinausgehenden Schweregraden (30 % ≤ FEV1 &lt; 50 % Soll bzw. FEV1 &lt; 30 % Soll oder respiratorische Insuffizienz) mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr:</u></b>				
<b>zusätzlich inhalative Corticosteroide<sup>5</sup></b>				
Beclometason	2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Fluticason	2 x täglich	kontinuierlich	365	365

### Verbrauch:

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

<sup>5</sup> Darstellung der Behandlungsdauer, des Verbrauchs und der Kosten der Therapie mit inhalativen Corticosteroiden exemplarisch für Beclometason und Fluticason.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Wirkstärke (µg)	Menge pro Packung <sup>6</sup> (Einzeldosen <sup>7</sup> )	Jahresdurchschnittsverbrauch (Einzeldosen)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Umeclidinium	1 x 55 µg	55	90	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
a) <u>Erwachsene Patienten mit COPD ab einem mittleren Schweregrad (50 % ≤ FEV1 &lt; 80 % Soll)</u>				
Tiotropium <sup>8</sup>	1 x 18 µg	18	90 30	335 30
Und/oder langwirksame Beta-2-Sympathomimetika <sup>9</sup>				
Formoterol	2 x 12 µg	12	180	730
Indacaterol	1 x 150 µg	150	90	365
	1 x 300 µg	300	90	365
Olodaterol	1 x 5 µg	2,5	180	730
Salmeterol	2 x 50 µg	25	240	1 460
b) <u>Bei darüberhinausgehenden Schweregraden (30 % ≤ FEV1 &lt; 50 % Soll bzw. FEV1 &lt; 30 % Soll oder respiratorische Insuffizienz) mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr:</u>				
zusätzlich inhalative Corticosteroide <sup>9</sup>				
Beclometason <sup>10</sup>	2 x 200 µg	200	400	730
Fluticason	2 x 500 µg	500	120	730

#### Kosten:

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. Für die Beta-2-Sympathomimetika und die inhalativen Corticosteroide wurde der jeweilige Festbetrag zugrunde gelegt.

<sup>6</sup> Jeweils größte Packung.

<sup>7</sup> Kapseln zur Inhalation (Pulverinhalator) bzw. Hübe (Druckgasinhalator).

<sup>8</sup> Für Tiotropium fällt einmal jährlich die Kombinationspackung mit 30 Einzeldosen und Inhalator an (Fachinformation Spiriva®; Stand: November 2014).

<sup>9</sup> Darstellung der gemäß Fachinformation empfohlenen Dosierung ohne Berücksichtigung ggf. möglicher Maximaldosierungen.

<sup>10</sup> Exemplarische Berechnung für 2 Sprühstöße täglich à 0,2 mg.

## Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Umeclidinium	151,30 €	141,76 € [1,77 € <sup>11</sup> ; 7,77 € <sup>12</sup> ]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
a) <u>Erwachsene Patienten mit COPD ab einem mittleren Schweregrad (50 % ≤ FEV1 &lt; 80 % Soll)</u>		
Tiotropium	176,30 €  69,15 €	160,37 € [1,77 € <sup>11</sup> ; 14,16 € <sup>12</sup> ]  62,39 € [1,77 € <sup>11</sup> ; 4,99 € <sup>12</sup> ]
Und/oder langwirksame Beta-2-Sympathomimetika <sup>13</sup>		
Formoterol	86,18 €	78,46 € [1,77 € <sup>11</sup> ; 5,95 € <sup>12</sup> ]
Indacaterol	65,85 €  97,39 €	64,08 € [1,77 € <sup>11</sup> ; 0,00 € <sup>12</sup> ]  95,62 € [1,77 € <sup>11</sup> ; 0,00 € <sup>12</sup> ]
Olodaterol	135,05 €	133,28 € [1,77 € <sup>11</sup> ; 0,00 € <sup>12</sup> ]
Salmeterol <sup>14</sup>	79,22 €	72,05 € [1,77 € <sup>11</sup> ; 5,40 € <sup>12</sup> ]
b) <u>Bei darüberhinausgehenden Schweregraden (30 % ≤ FEV1 &lt; 50 % Soll bzw. FEV1 &lt; 30 % Soll oder respiratorische Insuffizienz) mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr:</u>		
zusätzlich inhalative Corticosteroide <sup>13</sup>		
Beclometason	65,52 €	59,44 € [1,77 € <sup>11</sup> ; 4,31 € <sup>12</sup> ]
Fluticason	45,22 €	40,74 € [1,77 € <sup>11</sup> ; 2,71 € <sup>12</sup> ]

Stand Lauer-Taxe: 1. Juli 2016

### 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 sons-

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

<sup>12</sup> Rabatt nach § 130a SGB V.

<sup>13</sup> Festbetrag Stufe II.

<sup>14</sup> Für die Kostenberechnung wurde die Darreichungsform Dosieraerosol berücksichtigt.

tiger Leistungen bestehen. Regelhafte 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 dem Schreiben vom 7. April 2014 eingegangen am 8. April 2014 eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 29. April 2014 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 8. Mai 2014 statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 21. Dezember 2015 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 VerfO eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dossiers vorgenommen.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 26. Januar 2016 die zweckmäßige Vergleichstherapie geändert und den pharmazeutischen Unternehmer mit dem Schreiben vom 27. Januar 2016 über die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie informiert.

Das abschließende Dossier wurde vom pharmazeutischen Unternehmer am 29. Januar 2016 eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 29. Januar 2016 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 Dossiers zum Wirkstoff Umeclidinium beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. April 2016 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Mai 2016 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Mai 2016.

Die mündliche Anhörung fand am 6. Juni 2016 statt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 12. Juli 2016 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. Juli 2016 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	29. April 2014	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	26. Januar 2016	Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	31. Mai 2016	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. Juni 2016	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	14. Juni 2016 28. Juni 2016	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. Juli 2016	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	21. Juli 2016	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 21. Juli 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



# Beschluss

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

Vom 21. Juli 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. Juli 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 16. Juni 2016 (BAnz AT 01.08.2016 B5), wie folgt zu ändern:

**I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Umeclidinium wie folgt ergänzt:**

## Umeclidinium

Beschluss vom: 21. Juli 2016  
In Kraft getreten am: 21. Juli 2016  
BAnz AT 01.08.2016 B5

### Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 28. April 2014):

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

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

- c) Erwachsene Patienten mit COPD ab einem mittleren Schweregrad ( $50 \% \leq \text{FEV1}^{15} < 80 \% \text{ Soll}$ )<sup>16</sup>:

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- d) Bei darüberhinausgehenden Schweregraden ( $30 \% \leq \text{FEV1} < 50 \% \text{ Soll}$  bzw.  $\text{FEV1} < 30 \% \text{ Soll}$  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 der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

<sup>15</sup> FEV1: expiratorische Einsekundenkapazität.

<sup>16</sup> Diese Population enthält Patienten mit COPD-Schweregrad II (keine Einschränkung hinsichtlich der Anzahl an 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):

### Studie 201316 (Woche 24)

Endpunkt-kategorie Endpunkt	Interventions- gruppe Umeclidinium + Placebo		Kontrollgruppe Tiotropium + Placebo		Intervention vs. Kontrolle  RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	N	Patienten mit Ereig- nis n (%)	N	Patienten mit Ereig- nis n (%)	
<b>Mortalität</b>					
Gesamtmortalität	39	0 (0)	39	0 (0)	n. b.
<b>Morbidität</b>					
COPD-Symptomatik					
TDI-Responder	Endpunkt wurde zum Zeitpunkt 24 Wochen nicht erhoben.				
CAT-Responder <sup>b</sup>	39	20 (51)	39	16 (41)	1,25 [0,77; 2,03]; 0,528
Exazerbationen <sup>c</sup>	Keine Angaben <sup>d</sup>				
Schwere Exazerba- tionen	39	2 (5)	39	0 (0)	5,00 [0,25; 100,89] <sup>e</sup> ; 0,208
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
SGRQ-Responder <sup>f</sup>	39	15 (38)	39	19 (49)	0,79 [0,47; 1,32]; 0,528
<b>Nebenwirkungen</b>					
UE	39	22 (56)	39	19 (49)	
SUE <sup>g</sup>	39	2 (5)	39	0 (0)	5,00 [0,25; 100,89] <sup>e</sup> ; 0,208
Abbruch wegen UE <sup>h</sup>	39	1 (3)	39	1 (3)	1,00 [0,06; 15,43] <sup>i</sup> ; > 0,999
<p>a: Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Andrés et al., 1994).</p> <p>b: Patienten mit einer Reduktion des CAT Scores um <math>\geq 2</math> Punkte (eine Reduktion des Scores bedeutet eine Verbesserung).</p> <p>c: Umfasst moderate und schwere Exazerbationen.</p> <p>d: Aus den vorliegenden Angaben lässt sich schließen, dass 7 bis 9 Patienten im Umeclidinium-Arm ein Ereignis für den Endpunkt Exazerbationen (moderat und schwer) erlitten, gegenüber 6 Patienten im Tiotropium-Arm. Weder für 7 vs. 6 Patienten noch für 9 vs. 6 Patienten zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis.</p> <p>e: Berechnung des IQWiG mit Stetigkeitskorrektur.</p> <p>f: Patienten mit einer Reduktion des SGRQ-Scores um <math>\geq 4</math> Punkte (eine Reduktion des Scores bedeutet eine Verbesserung).</p> <p>g: Die Auswertung der SUE wurde getrennt für fatal und non-fatal durchgeführt, es traten keine tödlichen SUE auf. Die Erhebung der SUE berücksichtigte auch Exazerbationen. Im Umeclidinium-Arm erlitten 2 der insgesamt 4 Patienten mit SUE ausschließlich das SUE Exazerbation. Diese Patienten fließen nicht in die Auswertung der SUE ein.</p> <p>h: Die Erhebung der Abbrüche wegen UE berücksichtigte auch Exazerbationen. Im Umeclidinium-Arm brach einer der beiden Patienten die Studie wegen einer Exazerbation ab. Dieser Patient fließt nicht in die Auswertung der Abbrüche wegen UE ein.</p> <p>i: Berechnung des IQWiG.</p> <p>CAT: COPD Assessment Test; COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechnet; RR: relatives Risiko; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TDI: Transition-Dyspnea-Index; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>					

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

Es wurden keine Daten vorgelegt.

## 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.  $FEV1 < 30 \%$  Soll oder respiratorische Insuffizienz) mit  $\geq 2$  Exazerbationen pro Jahr:  
ca. 182.000 bis 215.000

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu In-cruise® (Wirkstoff: Umeclidinium) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15. Juni 2016):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002809/WC500167430.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002809/WC500167430.pdf)

## 4. Therapiekosten

### Jahrestherapiekosten<sup>17</sup>:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Umeclidinium	574,92 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
a) Erwachsene Patienten mit COPD ab einem mittleren Schweregrad ( $50 \% \leq FEV1 < 80 \%$ Soll)	
Tiotropium	659,32 €
Und/oder langwirksame Beta-2-Sympathomimetika	
Formoterol	318,21 €

<sup>17</sup> Arzneimittelkosten abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte. Stand Lauer-Taxe: 1. Juli 2016.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Indacaterol	259,88 € - 387,79 €
Olodaterol	540,52 €
Salmeterol	438,32 € <sup>18</sup>
b) Bei darüberhinausgehenden Schweregraden ( $30\% \leq \text{FEV1} < 50\%$ Soll bzw. $\text{FEV1} < 30\%$ Soll oder respiratorische Insuffizienz) mit $\geq 2$ Exazerbationen pro Jahr	
zusätzlich inhalative Corticosteroide	
Beclometason	108,47 €
Fluticason	247,85 €

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

**II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 21. Juli 2016 in Kraft.**

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

Berlin, den 21. Juli 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

<sup>18</sup> Für die Kostenberechnung wurde die Darreichungsform Dosieraerosol berücksichtigt.

## **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)  
Umeclidinium**

Vom 21. Juli 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. Juli 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 16. Juni 2016 (BAnz AT 01.08.2016 B5), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Umeclidinium wie folgt ergänzt:

**Umeclidinium**

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 28. April 2014):

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

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

a) Erwachsene Patienten mit COPD ab einem mittleren Schweregrad (50 % ≤ FEV1<sup>1</sup> < 80 % Soll)<sup>2</sup>:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Tiotropium:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Bei darüber hinausgehenden Schweregraden (30 % ≤ FEV1 < 50 % Soll bzw. FEV1 < 30 % Soll oder respiratorische Insuffizienz) mit ≥ zwei 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 der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

**Studienergebnisse**

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

Studie 201316 (Woche 24)

Endpunktkategorie Endpunkt	Interventionsgruppe Umeclidinium + Placebo		Kontrollgruppe Tiotropium + Placebo		Intervention vs. Kontrolle  RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>2</sup>
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Mortalität</b>					
Gesamt mortalität	39	0 (0)	39	0 (0)	n. b.

<sup>1</sup> FEV1: expiratorische Einsekundenkapazität.

<sup>2</sup> Diese Population enthält Patienten mit COPD-Schweregrad II (keine Einschränkung hinsichtlich der Anzahl an Exazerbationen) und Patienten mit COPD-Schweregraden ≥ III mit < zwei Exazerbationen pro Jahr.

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur gemäß § 2 Nr. 3 Signaturgesetz (SigG) versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



Endpunktkategorie Endpunkt	Interventionsgruppe Umeclidinium + Placebo		Kontrollgruppe Tiotropium + Placebo		Intervention vs. Kontrolle  RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Morbidität					
COPD-Symptomatik					
TDI-Responder	Endpunkt wurde zum Zeitpunkt 24 Wochen nicht erhoben.				
CAT-Responder <sup>b</sup>	39	20 (51)	39	16 (41)	1,25 [0,77; 2,03]; 0,528
Exazerbationen <sup>c</sup>	Keine Angaben <sup>d</sup>				
Schwere Exazerbationen	39	2 (5)	39	0 (0)	5,00 [0,25; 100,89] <sup>e</sup> ; 0,208
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
SGRQ-Responder <sup>f</sup>	39	15 (38)	39	19 (49)	0,79 [0,47; 1,32]; 0,528
Nebenwirkungen					
UE	39	22 (56)	39	19 (49)	
SUE <sup>g</sup>	39	2 (5)	39	0 (0)	5,00 [0,25; 100,89] <sup>e</sup> ; 0,208
Abbruch wegen UE <sup>h</sup>	39	1 (3)	39	1 (3)	1,00 [0,06; 15,43] <sup>i</sup> ; > 0,999

a: Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Andrés et al., 1994).

b: Patienten mit einer Reduktion des CAT Scores um  $\geq$  zwei Punkte (eine Reduktion des Scores bedeutet eine Verbesserung).

c: Umfasst moderate und schwere Exazerbationen.

d: Aus den vorliegenden Angaben lässt sich schließen, dass sieben bis neun Patienten im Umeclidinium-Arm ein Ereignis für den Endpunkt Exazerbationen (moderat und schwer) erlitten, gegenüber sechs Patienten im Tiotropium-Arm. Weder für sieben vs. sechs Patienten noch für neun vs. sechs Patienten zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis.

e: Berechnung des IQWiG mit Stetigkeitskorrektur.

f: Patienten mit einer Reduktion des SGRQ-Scores um  $\geq$  vier Punkte (eine Reduktion des Scores bedeutet eine Verbesserung).

g: Die Auswertung der SUE wurde getrennt für fatal und non-fatal durchgeführt, es traten keine tödlichen SUE auf. Die Erhebung der SUE berücksichtigte auch Exazerbationen. Im Umeclidinium-Arm erlitten zwei der insgesamt vier Patienten mit SUE ausschließlich das SUE Exazerbation. Diese Patienten fließen nicht in die Auswertung der SUE ein.

h: Die Erhebung der Abbrüche wegen UE berücksichtigte auch Exazerbationen. Im Umeclidinium-Arm brach einer der beiden Patienten die Studie wegen einer Exazerbation ab. Dieser Patient fließt nicht in die Auswertung der Abbrüche wegen UE ein.

i: Berechnung des IQWiG.

CAT: COPD Assessment Test; COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechnet; RR: relatives Risiko; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TDI: Transition-Dyspnea-Index; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

- b) Bei darüber hinausgehenden Schweregraden ( $30 \% \leq FEV1 < 50 \%$  Soll bzw.  $FEV1 < 30 \%$  Soll oder respiratorische Insuffizienz) mit  $\geq$  zwei Exazerbationen pro Jahr:

Es wurden keine Daten vorgelegt.

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 darüber hinausgehenden Schweregraden ( $30 \% \leq FEV1 < 50 \%$  Soll bzw.  $FEV1 < 30 \%$  Soll oder respiratorische Insuffizienz) mit  $\geq$  zwei Exazerbationen pro Jahr:

ca. 182 000 bis 215 000

**3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Incruse® (Wirkstoff: Umeclidinium) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15. Juni 2016):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002809/WC500167430.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002809/WC500167430.pdf)

**4. Therapiekosten****Jahrestherapiekosten<sup>3</sup>**

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>	
Umeclidinium	574,92 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>	
a) Erwachsene Patienten mit COPD ab einem mittleren Schweregrad ( $50 \% \leq FEV1 < 80 \%$ Soll)	
Tiotropium	659,32 €
Und/oder langwirksame Beta-2-Sympathomimetika	
Formoterol	318,21 €
Indacaterol	259,88 € – 387,79 €
Olodaterol	540,52 €
Salmeterol	438,32 € <sup>4</sup>
b) Bei darüber hinausgehenden Schweregraden ( $30 \% \leq FEV1 < 50 \%$ Soll bzw. $FEV1 < 30 \%$ Soll oder respiratorische Insuffizienz) mit $\geq$ zwei Exazerbationen pro Jahr	
zusätzlich inhalative Corticosteroide	
Beclometason	108,47 €
Fluticason	247,85 €

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

**II.**

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 21. Juli 2016 in Kraft. Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 21. Juli 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

<sup>3</sup> Arzneimittelkosten abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte. Stand Lauer-Tabax: 1. Juli 2016.

<sup>4</sup> Für die Kostenberechnung wurde die Darreichungsform Dosieraerosol berücksichtigt.

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 29. Januar 2016 ein Dossier zum Wirkstoff Umeclidinium eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. Mai 2016 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.

### **3. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens**

Sie sind hier:

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



Nutzenbewertung

zur [Übersicht](#)

## Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Umeclidinium

### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Umeclidinium
- **Handelsname:** Incruse®
- **Therapeutisches Gebiet:** COPD (Krankheiten des Atmungssystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** GlaxoSmithKline GmbH & Co KG

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.02.2016
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen  
Stellungnahmeverfahrens:** 02.05.2016
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.05.2016
- **Beschlussfassung:** Ende Juli 2016
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

### Bemerkungen

Für die Nutzenbewertung werden die nach der Verfahrensordnung des G-BA 5. Kapitel § 17 Abs. 1 Satz 5 VerfO als erforderlich bezeichneten angeforderten Angaben vom pharmazeutischen Unternehmer berücksichtigt.

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2016-02-01-D-210)

- [Modul 1 \(472.1 kB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1321/2016-01-28\\_Modul1\\_Umeclidinium.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1321/2016-01-28_Modul1_Umeclidinium.pdf))
- [Modul 2 \(278.8 kB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1322/2016-01-28\\_Modul2\\_Umeclidinium.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1322/2016-01-28_Modul2_Umeclidinium.pdf))

- [Modul 3 \(765.7 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1323/2016-01-28_Modul3A_Umeclidinium.pdf)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1323/2016-01-28\\_Modul3A\\_Umeclidinium.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1323/2016-01-28_Modul3A_Umeclidinium.pdf))
- [Modul 4 \(4.9 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1324/2016-01-28_Modul4A_Umeclidinium.pdf)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1324/2016-01-28\\_Modul4A\\_Umeclidinium.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1324/2016-01-28_Modul4A_Umeclidinium.pdf))
- [Unterlage nach 5. Kapitel § 17 Abs. 1 VerO \(228.7 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1325/Unterlage%20nach%205.%20Kapitel%20%C2%A7%2017%20Abs.%201%20VerO_Umeclidinium.pdf)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1325/Unterlage%20nach%205.%20Kapitel%20%C2%A7%2017%20Abs.%201%20VerO\\_Umeclidinium.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1325/Unterlage%20nach%205.%20Kapitel%20%C2%A7%2017%20Abs.%201%20VerO_Umeclidinium.pdf))

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(664.1 kB, PDF\)](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1327/2016-05-02_Informationen-zVT_Umeclidinium.pdf) ([https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1327/2016-05-02\\_Informationen-zVT\\_Umeclidinium.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1327/2016-05-02_Informationen-zVT_Umeclidinium.pdf))

### Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Umeclidinium (Incruse<sup>®</sup>):

„Incruse<sup>®</sup> ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt“

### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Umeclidinium als bronchialerweiternde Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) ist:

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

Stand der Information: Januar 2016

*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 02.05.2016 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(469.7 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1326/2016-04-28_Nutzenbewertung-IQWiG_Umeclidinium.pdf)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1326/2016-04-28\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Umeclidinium.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1326/2016-04-28_Nutzenbewertung-IQWiG_Umeclidinium.pdf))

## Stellungnahmeverfahren

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.05.2016
- Mündliche Anhörung: 06.06.2016

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/)

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) zu übermitteln.

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 Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften 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 **23.05.2016** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>). Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich

([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Umeclidinium%20-%202016-02-01-D-210>) mit

**Betreffzeile *Stellungnahme - Umeclidinium - 2016-02-01-D-210***. 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 06.06.2016 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 30.05.2016 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: Ende Juli 2016). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

#### 4. Ablauf der mündlichen Anhörung

**Gemeinsamer Bundesausschuss**



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 06.06.2016 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

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

Stand: 31.05.2016

#### 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)

## 5. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	23.05.2016
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.05.2016
Novartis Pharma GmbH	11.05.2016
Prof. Paul Jones	23.05.2016
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	23.05.2016

## 6. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
<b>GlaxoSmithKline GmbH &amp; Co. KG</b>						
Mohrlang, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Welte, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Westermayer, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Schwarz, Fr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.</b>						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>Novartis Pharma GmbH</b>						
Mailänder, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Wilmer, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG</b>						
Geier, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Penske, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

## 7. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

### 7.1 Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Datum	23.05.2016
Stellungnahme zu	Umeclidinium – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V
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>Zusammenfassung</b></p> <p>Incruse® (Umeclidinium), ein langwirksamer Muscarinrezeptor-Antagonist, ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt.</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für die Substanz Umeclidiniumbromid als bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) wie folgt bestimmt:</p> <p><i>„Ab einem mittleren Schweregrad (<math>50\% \leq FEV_1 &lt; 80\%</math> Soll): langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol) oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropiumbromid) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen. Bei darüberhinausgehenden Schweregraden (<math>30\% \leq FEV_1 &lt; 50\%</math> Soll bzw. <math>FEV_1 &lt; 30\%</math> oder respiratorische Insuffizienz) mit <math>\geq 2</math> Exazerbationen pro Jahr: zusätzlich inhalative Kortikosteroide“.</i></p> <p>Diese ZVT wurde im Beratungsgespräch vom 08. Mai 2014 festgelegt. Zudem wurde Folgendes ergänzt: <i>„Vom vorliegenden Anwendungsgebiet sind sowohl Patienten umfasst, bei denen langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol) und langwirksame Anticholinergika (Tiotropiumbromid) in einem Alternativverhältnis stehen, also beide Wirkstoffgruppen gleichermaßen zweckmäßig und geeignet sind, als auch Patienten, bei denen die Therapieoptionen der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie in einem Ergänzungsverhältnis stehen (als Einzel- oder Kombinationstherapie)“</i> (1Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)</p>	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2014).</p> <p>Dies entspricht auch den Tragenden Gründen zum G-BA Beschluss zu der Wirkstoffkombination Umeclidinium/Vilanterol, dessen Anwendungsgebiet dem von Umeclidinium entspricht (<sup>2</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015).</p> <p>Entsprechend der vom G-BA definierten ZVT wurde für die Nutzenbewertung eine direkt vergleichende Studie, 201316, zwischen Umeclidinium (62,5 µg) im Ellipta<sup>®</sup>-Inhalator und Tiotropium (18 µg) im HandiHaler<sup>®</sup>-Inhalator eingereicht. Die Studiendauer war im Protokoll vom 3. April 2014, im Einklang mit der EMA COPD Guideline vom 1. Sept 2012, mit 12 Wochen geplant (<sup>3</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2014). Um den G-BA Anforderungen zu entsprechen wurde diese Studie für die in Deutschland rekrutierten Patienten auf 24 Wochen verlängert. Im Dossier wurden sowohl die 12 Wochen als auch die 24 Wochen Daten dargestellt. Im Vergleich zu Tiotropium, ist Umeclidinium in allen dargestellten patientenrelevanten Endpunkten zumindest gleichwertig und hinsichtlich dem COPD Assessment Test (CAT) sogar überlegen (<sup>4</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2016).</p> <p>Der CAT ist ein Fragebogen, der für die Erhebung von Lebensqualität entwickelt wurde. In der Nutzenbewertung teilt das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) diesen Endpunkt unter Morbidität ein. Für den Endpunkt CAT gab es einen statistisch signifikanten Vorteil für Umeclidinium vs. Tiotropium nach 12 Wochen. Der positive Effekt zugunsten von Umeclidinium lag auch nach 24 Wochen vor, ist aber auf Grund der geringen Patientenzahlen statistisch nicht signifikant. In der Nutzenbewertung wurde vom IQWiG kein Zusatznutzen festgestellt, da ausschließlich die 24 Wochen Daten in Betracht gezogen wurden und die 12 Wochen Daten unberücksichtigt blieben. Das IQWiG begründet dies mit den Empfehlungen der Food and Drug Administration (FDA) und der European Medicines Agency (EMA). Beide Behörden halten es zwar für möglich,</p>	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Effekte auf COPD-Symptome in Studien mit einer Dauer von 12 bis 24 Wochen zu zeigen, ob es sich aber um einen dauerhaften Effekt handelt, sei nur in Studien mit einer Dauer von mindestens einem Jahr zu zeigen.</p> <p><b>Gesamtbetrachtung</b></p> <p>Wir stimmen überein, dass langfristige Daten für eine chronische Erkrankung wie COPD optimal sind. Aus unserer Sicht sollten für eine frühe Nutzenbewertung alle verfügbaren Daten, inklusive der 12 Wochen Daten berücksichtigt werden. Die für die Nutzenbewertung herangezogene Studie 201316 wurde im Einklag mit den Vorgaben der EMA geplant und durchgeführt, dabei wurden international anerkannte Methoden und Vorgaben angewandt. Auch in anderen Ländern mit Health Technology Assessment (HTA) Organisationen wurden die 12 Wochen Daten von Umeclidinium berücksichtigt (z.B. Schottland, Vereinigtes Königreich, Schweden, Österreich, Frankreich, Italien, Spanien, und Kanada). Darüber hinaus bezieht sich die Studiendauer in der EMA-Guideline auf Lungenfunktion, dem primären Endpunkt der Studie 201316, und Symptome, wobei es für Lebensqualitätsparameter, zu denen der CAT aus unserer Sicht gehört, keine konkreten Vorgaben gibt. Um den Vorgaben aus den bisherigen Verfahren der Nutzenbewertung im Indikationsgebiet COPD zu entsprechen, wurde die Studie für die deutsche Studienpopulation verlängert. Für den Endpunkt CAT gab es einen statistisch signifikanten Vorteil nach 12 Wochen. Die Ergebnisse für die 24 Wochen Daten bestätigen diesen Vorteil für Umeclidinium.</p>	
<p><b>Inhaltsverzeichnis</b></p> <p><u>Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten</u> .....2</p>	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Zusammenfassng</u> .....	2
<u>Gesamtbetrachtung</u> .....	4
<u>Inhaltsverzeichnis</u> .....	5
<u>Tabellenverzeichnis</u> .....	6
<u>Abbildungsverzeichnis</u> .....	8
<u>Einleitung</u> .....	8
<u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u> .....	9
<u>Studiendauer / CAT-Responder</u> .....	10
<u>Endpunktkategorie des CATs</u> .....	17
<u>Endpunkt Exazerbationen</u> .....	18
<u>Endpunkt Notfallmedikation / FEV1</u> .....	20
<u>Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</u> .....	21
<u>Endpunkt Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)</u> .....	23
<u>Endpunkt UE von besonderem Interesse</u> .....	24
<u>Subgruppenanalysen</u> .....	26
<u>Verblindung</u> .....	28
<u>Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext</u> .....	30
<u>Patientencharakteristika</u> .....	31
<u>Eigene Berechnungen durch das IQWiG – Stetigkeitskorrektur</u> .....	35
<u>Prävalenz</u> .....	36
<u>Anzahl der COPD-Patienten getrennt nach COPD-Schweregrad</u> .....	37
<u>Behandlungsmodus: Beclometason und Budesonid</u> .....	39

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Medizinisch-fachliche Beratung</u> .....41	
<u>Stellungnahme zu spezifischen Aspekten</u> .....42	
<u>Literaturverzeichnis</u> .....42	
<u>Anhang</u> .....48	
<u>Anhang A.1 Charakteristika der in der Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel</u> .....48	
<u>Anhang A1.1 Studiendesign und Studienpopulationen</u> .....48	
<u>Anhang A.2 Studienabbruch</u> .....50	
<u>Anhang A.2.1 Endpunkt Studienabbruch</u> .....50	
<u>Anhang A.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen – Endpunkte RCT</u> .....52	
<u>Anhang A.3.1 Endpunkt: CAT Responder</u> .....52	
<u>Anhang A.3.2 Endpunkt: COPD Exazerbationen</u> .....57	
<u>Anhang A.3.3 Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse</u> .....59	
<b>Tabellenverzeichnis</b>	
Tabelle 1: CAT Auswertungen für alle vorliegenden Zeitpunkten .....46	
Tabelle 2: COPD Exazerbationen (moderat und schwer) .....51	
Tabelle 3: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich, ohne Exazerbationen).....53	
Tabelle 4: Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen (ohne Exazerbationen).....55	
Tabelle 5: Charakterisierung der Studienpopulation (Raucherstatus und Packungsjahre).....63	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Tabelle 6: Studienabbrecher .....65	
Tabelle 7 (Anhang): Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....80	
Tabelle 8 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Studienabbruch - ITT-Non-ICS-Population .....82	
Tabelle 9 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Studienabbruch - ITT-Non-ICS-Population - Abbruchgründe.....82	
Tabelle 10 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Studienabbruch - ITTG-Non-ICS-Population .....83	
Tabelle 11 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Studienabbruch - ITTG-Non-ICS-Population - Abbruchgründe.....83	
Tabelle 12 (Anhang): Ergebnisse für CAT Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zu Woche 4) – ITT-Non-ICS-Population ...85	
Tabelle 13 (Anhang): Ergebnisse für CAT Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zu Woche 4, 12, 16, 20) – ITTG-Non-ICS-Population.....86	
Tabelle 14 (Anhang): Ergebnisse für CAT Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Repeated Measurement Modell bis Woche 4 und bis Woche 12) – ITT-Non-ICS-Population .....88	
Tabelle 15 (Anhang): Ergebnisse für CAT Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Repeated Measurement Modell bis Woche 4, Woche 12, Woche 16, Woche 20, Woche 24) – ITTG-Non-ICS-Population.....88	
Tabelle 16 (Anhang): Ergebnisse für COPD Exazerbationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - ITT-Non-ICS-Population .....90	
Tabelle 17 (Anhang): Ergebnisse für COPD Exazerbationen aus RCT mit	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>dem zu bewertenden Arzneimittel - ITTG-Non-ICS-Population .....90</p> <p>Tabelle 18 (Anhang): Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich, ohne Exazerbationen) bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - ITT-Non-ICS-Population .....92</p> <p>Tabelle 19 (Anhang): Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich, ohne Exazerbationen) bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - ITTG-Non-ICS-Population.....92</p> <p>Tabelle 20 (Anhang): Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen (ohne Exazerbationen) bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Non-ICS-Population ...93</p> <p>Tabelle 21(Anhang): Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen (ohne Exazerbationen) bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITTG-Non-ICS-Population.93</p> <p><b>Abbildungsverzeichnis</b></p> <p>Abbildung 1: CAT Responder im Zeitverlauf.....48</p>	
<p><b>Einleitung</b></p> <p>Incruse® (Umeclidinium), ein langwirksamer Muscarinrezeptor-Antagonist und ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt. Das Verfahren zu der Nutzenbewertung begann mit der Einreichung des Dossiers am 01.02.2016. Die Bewertung des IQWiG wurde am 02.05.2016 veröffentlicht. Im Folgenden wird auf einzelne Punkte der IQWiG Bewertung eingegangen.</p>	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für die Substanz Umeclidiniumbromid als bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) wie folgt bestimmt:</p> <p><i>„Ab einem mittleren Schweregrad (<math>50\% \leq FEV_1 &lt; 80\%</math> Soll): langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol) oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropiumbromid) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen. Bei darüberhinausgehenden Schweregraden (<math>30\% \leq FEV_1 &lt; 50\%</math> Soll bzw. <math>FEV_1 &lt; 30\%</math> oder respiratorische Insuffizienz) mit <math>\geq 2</math> Exazerbationen pro Jahr: zusätzlich inhalative Kortikosteroide“</i></p> <p>Diese ZVT wurde im Beratungsgespräch vom 08. Mai 2014 festgelegt. Zudem wurde Folgendes ergänzt:</p> <p><i>„Vom vorliegenden Anwendungsgebiet sind sowohl Patienten umfasst, bei denen langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol) und langwirksame Anticholinergika (Tiotropiumbromid) in einem Alternativverhältnis stehen, also beide Wirkstoffgruppen gleichermaßen zweckmäßig und geeignet sind, als auch Patienten, bei denen die Therapieoptionen der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie in einem Ergänzungsverhältnis stehen (als Einzel- oder Kombinationstherapie)“</i> (<sup>1</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014).</p> <p>Dies entspricht auch den Tragenden Gründen zum G-BA Beschluss zu der Wirkstoffkombination Umeclidinium/Vilanterol, dessen Anwendungsgebiet dem von Umeclidinium entspricht (<sup>2</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015).</p> <p>Zum Verhältnis der in der zweckmäßigen Vergleichstherapie genannten</p>	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Substanzen führte der G-BA folgendes aus:</p> <p><i>„Sofern Wirkstoffklassen in einem Ergänzungsverhältnis stehen, so lassen sich für bestimmte Patientengruppen die Wirkstoffe nicht gleichermaßen austauschen. Die konkrete Abgrenzung dieser Patientenpopulation obliegt dem pharmazeutischen Unternehmer und ist im Dossier darzulegen und zu begründen“</i> (<sup>1</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014).</p> <p>Entsprechend der vom G-BA definierten ZVT wurde für die Nutzenbewertung eine direkt vergleichende Studie, 201316, zwischen Umeclidinium (62,5 µg) im Ellipta<sup>®</sup>-Inhalator und Tiotropium (18 µg) im HandiHaler<sup>®</sup>-Inhalator eingereicht.</p>	
<p><b>Studiendauer/ CAT-Responder</b></p> <p>Das IQWiG stellt in seiner Bewertung zum Thema Studiendauer fest:</p> <p><i>„Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein. Abweichend basiert die Nutzenbewertung allerdings nur auf den 24-Wochen Daten der Studie 201316. Der pU zieht zusätzlich Daten zum Zeitpunkt 12 Wochen heran“</i> (Seite 8).</p> <p><i>„Der pU gibt an, Studien mit einer Mindeststudiendauer von 12 Wochen einzuschließen. Er begründet seine Entscheidung damit, dass sich Endpunkte wie beispielsweise die gesundheitsbezogene Lebensqualität ab einer Behandlungsdauer von mindestens 12 Wochen verlässlich dokumentieren ließen. Darüber hinaus sei nach den Leitlinien der European Medicines Agency [8] eine Studiendauer von 6 bis 12 Wochen für Bronchodilatoren akzeptabel.</i></p> <p><i>Diesem Vorgehen wurde nicht gefolgt. Da es sich bei COPD um eine chronische Erkrankung handelt, wird für die Bewertung des Zusatznutzens eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen als notwendig erachtet, vergleichbar zu anderen chronischen Erkrankungen wie beispielsweise Diabe-</i></p>	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>tes mellitus [9]. Darüber hinaus empfehlen sowohl die US-amerikanische Zulassungsbehörde Food and Drug Administration als auch die European Medicines Agency in ihren entsprechenden Leitlinien für Arzneimittelstudien zu COPD-Symptomen eine Mindeststudiendauer von 6 Monaten, zur Untersuchung eines Effekts auf Exazerbationen eine Dauer von einem Jahr [8,10]. Beide Behörden halten es zwar für möglich, Effekte auf COPD-Symptome in Studien mit einer Dauer von 12 bis 24 Wochen zu zeigen; ob es sich aber um einen dauerhaften Effekt handele, sei nur in Studien mit einer Dauer von mindestens einem Jahr zu zeigen [8,10]. Vor diesem Hintergrund wurde für diese Nutzenbewertung eine Studiendauer von mindestens 6 Monaten herangezogen“ (Seite 29).</i></p> <p>Laut der G-BA Verfahrensordnung wird festgestellt, ob eine therapeutische Verbesserung dem allgemeinen anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Zu den medizinischen Erkenntnissen zählen dabei:</p> <p><i>„[1] arzneimittelgesetzliche Zulassung, [2] Fachinformationen [3] sowie Publikationen von Zulassungsbehörden und [4] Bewertung von klinischen Studien nach methodischen Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin, soweit diese allgemein verfügbar sind oder gemacht werden und ihre Methodik internationalen Standards entspricht“ (5Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014).</i></p> <p>Gemäß der wissenschaftlichen Leitlinie der europäischen Zulassungsbehörde ist zur Entwicklung von Arzneimitteln zur Behandlung der COPD die Studiendauer abhängig vom dem zu untersuchenden Endpunkt zu wählen. So kann der Effekt auf Symptome und Lungenfunktion in 12- bis 24 wöchigen Studien gezeigt werden (6European Medicine Agency (EMA) 2012). Damit entspricht das Design der vorliegenden Studie hinsichtlich der Studiendauer den Vorgaben der EMA Guideline. Darüber hinaus wird auch in der Diskussion des Designs im Studienprotokoll ausgeführt (Protokoll, Abschnitt 3.2), dass eine Durchsicht verschiedener aktueller Studiendesigns</p>	<p>In Empfehlungen zur Entwicklung von Arzneimitteln in der Behandlung der COPD der EMA wird zur Untersuchung eines Effektes auf Exazerbationen eine Studiendauer von mindestens 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>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ergab, dass eine Dauer von 12 Wochen für die Untersuchung der Lungenfunktion bei Behandlung mit langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika (LABAs) und langwirksamen Anticholinergika (LAMAs) ausreichend ist. Als Beispiel wurde hier das Phase III Programm von Indacaterol herangezogen, in dem der FEV<sub>1</sub> (Talspiegel) als primärer Wirksamkeitsendpunkt über eine Studiendauer von 12 Wochen robust und objektiv die bronchodilatatorische Wirksamkeit und Wirkungsdauer (<sup>7</sup>Dahl et al. 2010; <sup>8</sup>Donohue et al. 2010; <sup>9</sup>Feldman et al. 2010) zeigt.</p> <p>Laut der G-BA Verfahrensordnung basiert die Bewertung der therapeutischen Verbesserung auf Studien, die international anerkannte Methoden verwenden. Auf Seite 69 und 70 ist der Paragraph „§27 Nachweis der therapeutischen Verbesserung“ zu finden. Unter Absatz 4 steht folgendes:</p> <p><i>„Die therapeutische Verbesserung soll in randomisierten, verblindeten und kontrollierten direkten Vergleichsstudien, deren Methodik internationalen Standards entspricht, nachgewiesen sein und ein therapeutisch bedeutsames Ausmaß aufweisen.“</i> (<sup>5</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014).</p> <p>In anderen Ländern mit HTA-Behörden, z.B. Schottland, Vereinigtes Königreich, Schweden, Österreich, Frankreich, Italien, Spanien, und Kanada wurden 12 Wochen Daten von Umeclidinium berücksichtigt.</p> <p>Zu der Studiendauer für chronische Erkrankungen, die eine lebenslange Behandlung benötigen, führt das IQWiG Methodenpapier aus, dass Studien über mehrere Jahre wünschenswert sind. Das IQWiG weist aber auch darauf hin, dass einzelne Aspekte des Nutzens bzw. Schadens durchaus in kürzeren Studien betrachtet werden können (<sup>10</sup>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2015, Seite 52).</p> <p>Um den Vorgaben aus den bisherigen Verfahren zur Nutzenbewertung im Indikationsgebiet COPD zu entsprechen, wurde die Studie 201316 herangezogen und adaptiert.</p>	<p>In diesem Verfahren wurde vom pharmazeutischen Unternehmer eine Studie mit einer Laufzeit von 12 bzw. für die dt. Patienten mit 24 Wochen und dessen Auswertungen für beide Zeitpunkte vorgelegt.</p> <p>Da der G-BA die Auffassung vertritt, dass die Nachhaltigkeit von Effekten insbesondere bei chronischen Krankheiten zu zeigen ist, sind für die Entscheidung über den Zusatznutzen von Umeclidinium die Ergebnisse nach 24 Wochen hier ausschlaggebend. Eine valide Aussage, inwieweit saisonale Einflüsse eine Rolle spielen und die Vorteile von Umeclidinium hinsichtlich des Endpunkts Exazerbationen über 12 bzw. 24 Wochen hinaus erhalten bleiben, ist auf Grundlage der vorhandenen Daten nicht möglich. Dies wäre angesichts der Chronizität der Erkrankung jedoch von besonderer Bedeutung. Die Ergebnisse zum Zeitpunkt 12 Wochen können vor diesem Hintergrund nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.</p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Studie 201316 ist eine Phase IIIb Studie, die nach der Zulassung am 30. September 2014 gestartet wurde.</p> <p>Die Studiendauer war, gemäß dem Protokoll vom 3. April 2014, ursprünglich mit 12 Wochen geplant (<sup>3</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2014). Mit dem ersten Amendment vom 22. Mai 2014 wurde dann, vor Einschluss des ersten Patienten am 30. September 2014, eine Verlängerung der Studiendauer für die deutschen Patienten auf 24 Wochen eingeführt, um auch längerfristige Daten für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zu generieren (<sup>11</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2014). Die 24 Wochen-Daten der deutschen Studienpatienten, die der ITT-Non-ICS-Population angehören, sind im Dossier ebenfalls dargestellt (ITTG-Non-ICS-Population).</p> <p>In der Studie konnte für den Endpunkt CAT-Responder nach 12 Wochen ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Umeclidinium festgestellt werden; das zugehörige Effektmaß (relatives Risiko) lag bei 1,22 (95% KI: 1,01; 1,46) in der ITT-Non-ICS-Population (n=527). Der positive Effekt besteht auch nach 24 Wochen in der kleineren ITTG-Non-ICS-Population (n=78) und ist von ähnlicher Größe wie der 12-Wochen-Effekt; das zugehörige Effektmaß (relatives Risiko) lag bei 1,25 (95% KI: 0,77; 2,03).</p> <p>Es gibt darüber hinaus keinen medizinischen oder biologischen Grund, warum sich der nach 12 Wochen beobachtete Effekt für den CAT kurzfristig signifikant verändern sollte.</p> <p>Wie bereits in der IQWiG-Bewertung vermerkt, wird in der EMA-Guideline zu COPD eine Studiendauer von 12 bis 24 Wochen empfohlen. Diese Empfehlung bezieht sich allerdings auf den Nachweis von Effekten auf Lungenfunktionsparameter und COPD-Symptome. Im vorliegenden Fall liegt jedoch ein Effekt auf einen Lebensqualitätsendpunkt vor (s.u.). Für die Lebensqualität gibt es von der EMA keine Vorgaben bezüglich der Studiendauer.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
<p>Im Einklang mit der EMA-Guideline wurde der Effekt auf die Lebensqualität mit dem St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) und dem CAT in regelmäßigen Intervallen bestimmt. Somit lagen Lebensqualitätsmessungen für SGRQ und CAT zu folgenden Zeitpunkten vor: Baseline, Woche 4, Woche 12, Woche 16, Woche 20 und Woche 24.</p> <p>Im Rahmen dieser Stellungnahme wurden weitere Analysen für den Endpunkt CAT-Responder, für alle vorliegenden Zeitpunkte durchgeführt - analog zu den im Dossier dargestellten Auswertungen. Dargestellt sind die für die Nutzenbewertung herangezogene ITT-Non-ICS Population (12-Wochen Daten), sowie die Population der deutschen Patienten, ITTG-Non-ICS, die für 24 Wochen in der Studie beobachtet wurden.</p> <p>Tabelle 1: CAT Auswertungen für alle vorliegenden Zeitpunkten</p> <table border="1" data-bbox="147 890 1055 1374"> <thead> <tr> <th>CAT Responder Population</th> <th>Relatives Risiko (95%-Konfidenzintervall)</th> <th>p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3"><b>ITT-Non-ICS-Population (N=527)</b></td> </tr> <tr> <td>Woche 4</td> <td>1,07 (0,88; 1,30)</td> <td>0,539</td> </tr> <tr> <td><b>Woche 12*</b></td> <td><b>1,22 (1,01; 1,46)</b></td> <td><b>0,044</b></td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>ITTG-Non-ICS-Population (N=78)</b></td> </tr> <tr> <td>Woche 4</td> <td>1,33 (0,73; 2,44)</td> <td>0,479</td> </tr> <tr> <td>Woche 12</td> <td>1,82 (1,01; 3,27)</td> <td>0,063</td> </tr> <tr> <td>Woche 16</td> <td>1,08 (0,58; 1,98)</td> <td>&gt;0,999</td> </tr> </tbody> </table>	CAT Responder Population	Relatives Risiko (95%-Konfidenzintervall)	p-Wert	<b>ITT-Non-ICS-Population (N=527)</b>			Woche 4	1,07 (0,88; 1,30)	0,539	<b>Woche 12*</b>	<b>1,22 (1,01; 1,46)</b>	<b>0,044</b>	<b>ITTG-Non-ICS-Population (N=78)</b>			Woche 4	1,33 (0,73; 2,44)	0,479	Woche 12	1,82 (1,01; 3,27)	0,063	Woche 16	1,08 (0,58; 1,98)	>0,999	<p>Der COPD Assessment Test (CAT) erhebt die COPD-Symptomatik und die damit verbundenen Beeinträchtigungen im Alltag des Patienten.</p> <p>Nach 24 Wochen zeigten im Umeclidinium-Arm 51 % und im Tiotropium-Arm etwa 41 % der Patienten eine Verbesserung des Zustandes. Diese Ergebnisse sind nicht statistisch signifikant unterschiedlich (RR 1,25 [0,77; 2,03]; p = 0,528) und ein Zusatznutzen von Umeclidinium im Vergleich zu Tiotropium ist für den Endpunkt „CAT-Responder“ nicht belegt.</p> <p>Die Tabelle zeigt, dass eine Verbesserung der COPD-Symptomatik (mit dem CAT-Responder) ausschließlich für die „ITT-Non-ICS-Population“ zum Zeitpunkt 12 Wochen gezeigt werden konnte.</p>
CAT Responder Population	Relatives Risiko (95%-Konfidenzintervall)	p-Wert																							
<b>ITT-Non-ICS-Population (N=527)</b>																									
Woche 4	1,07 (0,88; 1,30)	0,539																							
<b>Woche 12*</b>	<b>1,22 (1,01; 1,46)</b>	<b>0,044</b>																							
<b>ITTG-Non-ICS-Population (N=78)</b>																									
Woche 4	1,33 (0,73; 2,44)	0,479																							
Woche 12	1,82 (1,01; 3,27)	0,063																							
Woche 16	1,08 (0,58; 1,98)	>0,999																							

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Woche 20	1,23 (0,69; 2,20)	0,640	
Woche 24*	1,25 (0,77; 2,03)	0,496	
<p>*Bereits im Dossier vorgelegte Ergebnisse                      Weitere Details siehe Anhang A.3.1                      ITT-Non-ICS-Population: Patienten, die während der Studie kein ICS erhalten haben und einen COPD-Schweregrad der Stufe II oder einen COPD-Schweregrad der Stufen III-IV mit weniger als 2 Exazerbationen im Jahr vor Studieneinschluss aufweisen (s. Abschnitt 4.3.1.2.1 im Dossier).                      ITTG-Non-ICS-Population: Deutsche Studienpatienten, die der ITT-Non-ICS-Population angehören.</p> <p>Weitere Details und Ergebnisse für die Effektmaße Odds Ratio und Absolute Risikoreduktion sind in dem Dokument (<sup>12</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2016, Tabellen 2.90 bis 2.99) ausführlich dargestellt.</p>			

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

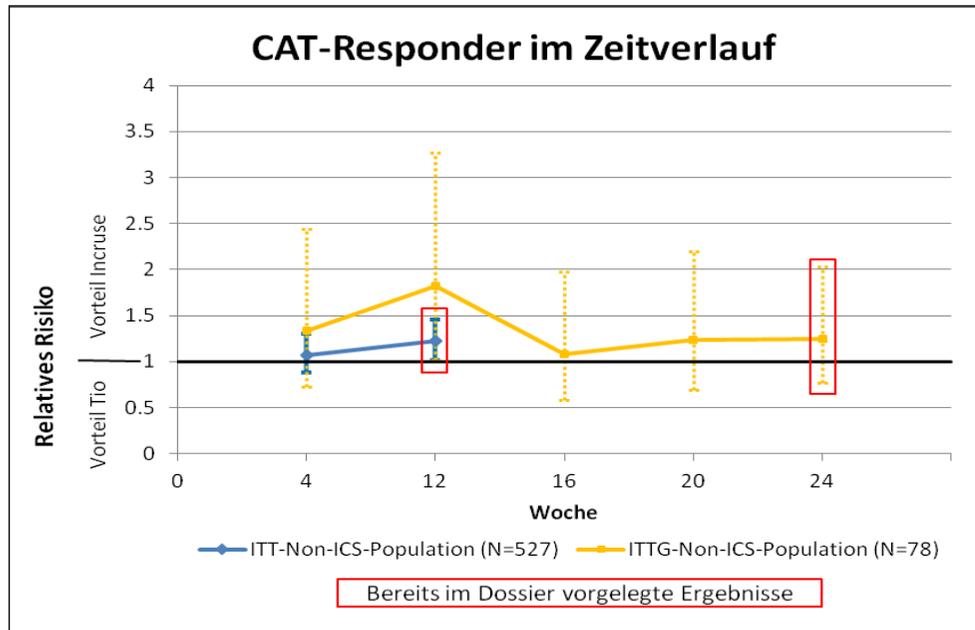


Abbildung 1: CAT Responder im Zeitverlauf

Für beide relevanten Studienpopulationen zeigte sich zu allen untersuchten Zeitpunkten ein positiver Effekt zugunsten von Umeclidinium. Bei der ITTG-Non-ICS-Population ist zu beachten, dass die geringen Fallzahl (n=78) zu einer großen Unsicherheit führt – dies wird durch die weiten Konfidenzintervalle dokumentiert. Darüber hinaus sind bei COPD Patienten Schwankungen der selbstberichteten Lebensqualität typisch. So beschreibt auch GOLD folgendes zu einer typischen COPD: „*The characteristic symptoms of COPD are chronic and progressive dyspnea, cough, and sputum production that can be variable from day-to-day*“ (vgl. <sup>13</sup>Global Initiative for Chronic

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Obstructive Lung Disease (GOLD) 2016). Exemplarisch sei hier auch auf eine Publikation von Kessler et al. (<sup>14</sup>Kessler et al. 2011) aus dem Jahr 2011 verwiesen, die eine Tag für Tag Variation in einer pan-europäischen COPD Kohorte beschrieb. 62,5 % der Patienten berichteten hierbei über eine tägliche oder wöchentliche Änderung der Symptome. Die Korrelation der Symptome mit der Lebensqualität und deren Intensität wurde in zahlreichen Publikationen (<sup>15</sup>Jones et al. 2016; <sup>16</sup>Price et al. 2013; <sup>17</sup>Partridge et al. 2009) beschrieben, dabei spielt auch die unterschiedliche Perzeption des Patienten eine entscheidende Rolle.</p> <p>Eine weitere im Rahmen dieser Stellungnahme durchgeführte Analyse, die alle Messzeitpunkte der CAT-Responderraten in einem statistischen Modell („Repeated Measurement Model“) berücksichtigt, bestätigt ebenfalls die o.g. Ergebnisse (siehe Anhang A.3.1).</p>	
<p><b>Endpunktkategorie des CATs</b></p> <p>Das IQWiG stellt in seiner Bewertung fest</p> <p><i>„Im Gegensatz zum pU wird der Endpunkt allerdings der Kategorie Morbidität und nicht der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet“</i> (Seite 35).</p> <p>Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität hat in der COPD zunehmend an Bedeutung gewonnen, um individualisierte Entscheidungen zur Therapie des einzelnen Patienten zu treffen. Der CAT wurde für die tägliche Routine entwickelt, da sich bereits existierende Fragebögen zur Messung der Lebensqualität, wie der SGRQ, als zu aufwändig in der täglichen Routine erwiesen hatten. Die Entwicklung und Validierung des CAT zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde 2009 von Jones et al. ausführlich beschrieben (<sup>18</sup>Jones et al. 2009; <sup>19</sup>Jones et al. 2009). Seit der Einführung des CAT sind zahlreiche prospektive Studien mit diesem Instrument durchgeführt worden, die die Validität des CAT als</p>	<p>Der COPD Assessment Test (CAT) erhebt den <b>COPD-Gesundheitszustand</b> und die damit verbundenen Beeinträchtigungen im Alltag des Patienten und wird somit der Endpunktkategorie <b>Morbidität</b> zugeordnet.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Messinstrument der gesundheitsbezogenen Lebensqualität belegen. Hierzu sei insbesondere auf einen systematischen Review verwiesen, der 2014 im European Respiratory Journal veröffentlicht wurde und der Zuverlässigkeit, Validität, Ansprechen sowie MCID (Minimal Clinically Important Difference) des CAT auf Basis der vorhandenen Evidenz evaluierte (<sup>20</sup>Gupta et al. 2014).</p> <p>In der EMA-Guideline zu COPD wird der CAT ebenfalls als Endpunkt der Kategorie „Health status and Health related quality of life“ zugeordnet (<sup>6</sup>European Medicine Agency (EMA) 2012, S. 9).</p>	
<p><b>Endpunkt Exazerbationen:</b></p> <p>Das IQWiG stellt in seiner Bewertung fest:</p> <p><i>„Abweichend vom pU wurden aber moderate und schwere Exazerbationen zum Endpunkt „Exazerbationen“ zusammengefasst und gemeinsam betrachtet. Die schweren Exazerbationen wurden aufgrund der Schwere der Symptomatik zusätzlich separat dargestellt. Für die relevante Teilpopulation sind im Dossier des pU keine Daten zum Endpunkt Exazerbationen (moderat und schwer) enthalten. Im Studienbericht sind Ergebnisse lediglich für die deutsche Gesamtpopulation zu 12 Wochen berichtet“ (Seite 36).</i></p> <p>Die gewünschte Methodik der Auswertung von Exazerbationen in der Nutzenbewertung ist unklar, da die geforderte Operationalisierung bei Exazerbationen in den bisherigen COPD-Nutzenbewertungen inkonsistent ist. In zwei von fünf Nutzenbewertungen wurden schwere und moderate Exazerbationen gemeinsam ausgewertet und zusätzlich schwere Exazerbationen getrennt von den moderaten Exazerbationen (<sup>21</sup>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2015; <sup>22</sup>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2015). In den anderen drei Nutzenbewertungen wurden schwere wie auch moderate Exazerbationen getrennt dargestellt. Eine gemeinsame Darstellung der Exazerbationen</p>	<p>Für den Endpunkt „Exazerbationen (moderat und schwer)“ waren zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung keine Auswertungen vorhanden. Der pharmazeutische Unternehmer gibt in seiner schriftlichen Stellungnahme an, dass zum Zeitpunkt 24 Wochen im Umeclidinium-Arm bei etwa 21 % und im Tiotropium-Arm bei etwa 15 % der Patienten eine Exazerbation auftrat. Diese Ergebnisse sind nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Ein Zusatznutzen von Umeclidinium im Vergleich zu Tiotropium für den Endpunkt „Exazerbationen“ ist damit nicht belegt.</p> <p>In der Studie 201316 traten zum Zeitpunkt 24 Wochen bei 2 Patienten im Umeclidinium-Arm und bei keinem Patienten im Tiotropium-Arm schwere Exazerbationen auf. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR 5,00 [0,25; 100,89]; p = 0,208). Damit ist ein Zusatznutzen vom Umeclidinium verglichen mit Tiotropium für den Endpunkt „schwere Exazerbationen“ nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																			
<p>wurde in diesen Verfahren als nicht geeignet erachtet (<sup>23</sup>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2014; <sup>24</sup>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2014; <sup>21</sup>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2015).</p> <p>Für weitere Verfahren würden wir eine standardisierte Bewertungsmethodik begrüßen.</p> <p>Um den IQWiG-Anforderungen zu der Nutzenbewertung von Umeclidinium zu entsprechen, wird im Anhang die gemeinsame Auswertung für moderate und schwere Exazerbationen dargestellt und im Folgenden zusammengefasst:</p> <p>Tabelle 2: COPD Exazerbationen (moderat und schwer)</p> <table border="1" data-bbox="152 826 1093 1284"> <thead> <tr> <th data-bbox="152 826 528 1002"><b>COPD Exazerbationen (moderat und schwer)</b></th> <th data-bbox="528 826 658 1002"></th> <th data-bbox="658 826 981 1002"></th> <th data-bbox="981 826 1093 1002"></th> </tr> <tr> <th data-bbox="152 1002 528 1010">Population (Zeitpunkt)</th> <th data-bbox="528 1002 658 1010">n (%)</th> <th data-bbox="658 1002 981 1010">Relatives Risiko (95%-Konfidenzintervall)</th> <th data-bbox="981 1002 1093 1010">p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="152 1010 528 1026"><b>ITT-Non-ICS (Woche 12)</b></td> <td data-bbox="528 1010 658 1026"></td> <td data-bbox="658 1010 981 1026"></td> <td data-bbox="981 1010 1093 1026"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="152 1026 528 1042">    <b>UMEC 62,5</b></td> <td data-bbox="528 1026 658 1042">25 (10)</td> <td data-bbox="658 1026 981 1042"></td> <td data-bbox="981 1026 1093 1042"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="152 1042 528 1058">    <b>Tiotropium</b></td> <td data-bbox="528 1042 658 1058">21 (8)</td> <td data-bbox="658 1042 981 1058">1,28 (0,73; 2,23)</td> <td data-bbox="981 1042 1093 1058">0,441</td> </tr> <tr> <td data-bbox="152 1058 528 1074"><b>ITTG-Non-ICS (Woche 24)</b></td> <td data-bbox="528 1058 658 1074"></td> <td data-bbox="658 1058 981 1074"></td> <td data-bbox="981 1058 1093 1074"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="152 1074 528 1090">    <b>UMEC 62,5</b></td> <td data-bbox="528 1074 658 1090">8 (21)</td> <td data-bbox="658 1074 981 1090"></td> <td data-bbox="981 1074 1093 1090"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="152 1090 528 1106">    <b>Tiotropium</b></td> <td data-bbox="528 1090 658 1106">6 (15)</td> <td data-bbox="658 1090 981 1106">1,33 (0,51; 3,49)</td> <td data-bbox="981 1090 1093 1106">0,769</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="138 1300 1144 1399">Bei der gemeinsamen Auswertung der moderaten und schweren Exazerbationen zeigte sich, wie auch bei der nach Schweregrad getrennten Auswertung, kein statistisch signifikantes Ergebnis.</p>	<b>COPD Exazerbationen (moderat und schwer)</b>				Population (Zeitpunkt)	n (%)	Relatives Risiko (95%-Konfidenzintervall)	p-Wert	<b>ITT-Non-ICS (Woche 12)</b>				<b>UMEC 62,5</b>	25 (10)			<b>Tiotropium</b>	21 (8)	1,28 (0,73; 2,23)	0,441	<b>ITTG-Non-ICS (Woche 24)</b>				<b>UMEC 62,5</b>	8 (21)			<b>Tiotropium</b>	6 (15)	1,33 (0,51; 3,49)	0,769				
<b>COPD Exazerbationen (moderat und schwer)</b>																																				
Population (Zeitpunkt)	n (%)	Relatives Risiko (95%-Konfidenzintervall)	p-Wert																																	
<b>ITT-Non-ICS (Woche 12)</b>																																				
<b>UMEC 62,5</b>	25 (10)																																			
<b>Tiotropium</b>	21 (8)	1,28 (0,73; 2,23)	0,441																																	
<b>ITTG-Non-ICS (Woche 24)</b>																																				
<b>UMEC 62,5</b>	8 (21)																																			
<b>Tiotropium</b>	6 (15)	1,33 (0,51; 3,49)	0,769																																	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Weitere Details und Ergebnisse für die Effektmaße Odds Ratio und Absolute Risikoreduktion sind im Anhang A.3.2 und dem Dokument (<sup>12</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2016, Tabellen 3.129 bis 3.134) ausführlich dargestellt.</p>	
<p><b>Endpunkt Notfallmedikation / FEV<sub>1</sub></b></p> <p>Das IQWiG stellt in seiner Bewertung fest:</p> <p><i>„Aus der oben genannten Beschreibung wird deutlich, dass der pU den Einschluss des Endpunkts Notfallmedikation mit Surrogateigenschaften für patientenrelevante Endpunkte begründet. Surrogate werden im Rahmen der Nutzenbewertung nur dann in Betracht gezogen, wenn sie zuvor anhand geeigneter statistischer Methoden innerhalb einer hinreichend eingegrenzten Patientenpopulation und innerhalb von vergleichbaren Interventionen validiert wurden [5]. Der pU legt allerdings keine Validierung für den Endpunkt Notfallmedikation als Surrogat für die COPD-Symptomatik vor. Dem Einschluss des Endpunkts Notfallmedikation wurde nicht gefolgt (Seite 26).</i></p> <p>Aus unserer Sicht ist die Notfallmedikation so wie auch das FEV<sub>1</sub> direkt patientenrelevant und kein Surrogatendpunkt.</p> <p>Die Nutzung von Notfallsprays durch den COPD-Patienten ist eine der unmittelbarsten Auswirkungen der Symptomatik der COPD, so wie sie der Patient direkt und über den gesamten Studienverlauf erlebt. Bei dem Endpunkt „Gebrauch von Notfallmedikation“ handelt es sich deshalb aus Sicht von GSK um einen besonders wertvollen patientenrelevanten Endpunkt.</p> <p>a. Der Einsatz des Sprays und damit die Aussage, ob behandlungsbedürftige Symptome bestehen, wird vom Patienten selbst entschieden und hat anschließend unmittelbaren Einfluss auf das Alltagsleben.</p>	<p>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 FEV<sub>1</sub>“ oder der „Einsatz von Notfallmedikation“ auf Mortalität, Morbidität Lebensqualität und Verringerung von Nebenwirkungen auswirken.</p> <p>Die Endpunkte Einsatz von Notfallmedikation und Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>) werden als Surrogatendpunkte beurteilt und fließen nicht mit in die Bewertung ein.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>b. Die Dokumentation erfolgt tagesaktuell durch den Patienten selbst.</p> <p>Neuere Daten konnten eine Korrelation zwischen Notfallmedikation, Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub> Talspiegel) und Lebensqualität gemessen mit dem SGRQ und der Exazerbationsrate zeigen. Eine klinisch relevante Veränderung gegenüber dem Ausgangswert liegt wahrscheinlich zwischen -0,6, und -1,3 Hübren (<sup>25</sup>Jenkins et al. 2015; <sup>26</sup>Sharma et al. 2016; <sup>27</sup>Jones et al. 2011; <sup>28</sup>Westwood et al. 2011).</p> <p>Wir sehen auch FEV<sub>1</sub>, als einen patientenrelevanten Endpunkt an. Die Validierung dieses Surrogatendpunktes wurde in der Nutzenbewertung zu Umeclidinium/Vilanterol dargestellt und mittlerweile publiziert (<sup>29</sup>Tugaut et al. 2016). Für die Validierung wurden 52 Studien mit mehr als 60.000 Patienten betrachtet. Validiert wurde für die patientenrelevanten Endpunkte TDI (Transition Dyspnea Index), SGRQ und Exazerbationen. Es wurde eine Korrelation zwischen 0,6 und 0,7 gezeigt.</p>	
<p><b>Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b></p> <p>Das IQWiG stellt in seiner Bewertung fest:</p> <p><i>„Der pU operationalisiert SUE als nicht tödliche schwerwiegende Ereignisse. Sobald sie das Kriterium eines SUE erreichten, wurden COPD-Exazerbationen in der Studie 201316 zusätzlich auch als solches erfasst. Somit flossen diese Ereignisse mehrfach in die Auswertungen des pU ein. Im Gegensatz zum Vorgehen des pU wurden COPD-Exazerbationen daher nicht in der Auswertung der SUE berücksichtigt“ (Seite 37).</i></p> <p>Der vom IQWiG vorgenommenen Operationalisierung wird mit zusätzlichen Sensitivitätsanalysen gefolgt:</p> <p>Tabelle 3: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich, ohne</p>	<p>Bei dem Endpunkt „Schwere unerwünschte Ereignisse (SUE)“ zeigte sich zum Zeitpunkt 24 Wochen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen von Umeclidinium verglichen mit Tiotropium ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																									
<p>Exazerbationen)</p> <table border="1" data-bbox="152 427 1093 1005"> <thead> <tr> <th data-bbox="161 434 510 577">Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich, ohne Exazerbationen)*</th> <th data-bbox="510 434 622 577">Population (Zeitpunkt)</th> <th data-bbox="622 434 734 577">n (%)</th> <th data-bbox="734 434 958 577">Relatives Risiko (95%-Konfidenzintervall)</th> <th data-bbox="958 434 1084 577">p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="161 625 510 657"><b>ITT-Non-ICS (Woche 12)</b></td> <td data-bbox="161 673 510 705">UMEC 62,5</td> <td data-bbox="510 673 622 705">10 (4)</td> <td data-bbox="734 673 958 705"></td> <td data-bbox="958 673 1084 705"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="161 721 510 753"></td> <td data-bbox="161 721 510 753">Tiotropium</td> <td data-bbox="510 721 622 753">5 (2)</td> <td data-bbox="734 721 958 753">2,15 (0,74; 6,20)</td> <td data-bbox="958 721 1084 753">0,191</td> </tr> <tr> <td data-bbox="161 769 510 801"><b>ITTG-Non-ICS (Woche 24)</b></td> <td data-bbox="161 817 510 849">UMEC 62,5</td> <td data-bbox="510 817 622 849">3 (8)</td> <td data-bbox="734 817 958 849"></td> <td data-bbox="958 817 1084 849"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="161 865 510 896"></td> <td data-bbox="161 865 510 896">Tiotropium</td> <td data-bbox="510 865 622 896">0</td> <td data-bbox="734 865 958 896">7,00 (0,37; 131,07)**</td> <td data-bbox="958 865 1084 896">0,2403**</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="161 912 1084 960">*SUEs mit MedDRA Preferred Term "Chronic obstructive pulmonary disease" fließen nicht in diese Auswertung mit ein</p> <p data-bbox="161 976 1084 1008">**eigene Berechnung (RR und 95% KI mit Stetigkeitskorrektur)</p> <p data-bbox="152 1024 1137 1120">Es zeigt sich für diesen Endpunkt, wie in den unterschiedlich operationalisierten Auswertungen im Dossier und in der Nutzenbewertung des IQWiG, kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p data-bbox="152 1136 1137 1200">Weitere Details zu den Auswertungen finden sich im Anhang A.3.3 und dem Dokument (<sup>12</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2016, Tabellen 3.141 bis 3.146).</p>	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich, ohne Exazerbationen)*	Population (Zeitpunkt)	n (%)	Relatives Risiko (95%-Konfidenzintervall)	p-Wert	<b>ITT-Non-ICS (Woche 12)</b>	UMEC 62,5	10 (4)				Tiotropium	5 (2)	2,15 (0,74; 6,20)	0,191	<b>ITTG-Non-ICS (Woche 24)</b>	UMEC 62,5	3 (8)				Tiotropium	0	7,00 (0,37; 131,07)**	0,2403**	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich, ohne Exazerbationen)*	Population (Zeitpunkt)	n (%)	Relatives Risiko (95%-Konfidenzintervall)	p-Wert																						
<b>ITT-Non-ICS (Woche 12)</b>	UMEC 62,5	10 (4)																								
	Tiotropium	5 (2)	2,15 (0,74; 6,20)	0,191																						
<b>ITTG-Non-ICS (Woche 24)</b>	UMEC 62,5	3 (8)																								
	Tiotropium	0	7,00 (0,37; 131,07)**	0,2403**																						
<p><b>Endpunkt Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE):</b></p> <p>Das IQWiG stellt in seiner Bewertung fest:</p> <p><i>„In der Studie 201316 konnten COPD-Exazerbationen unter dem Endpunkt Exazerbationen sowie bei Erreichen der entsprechenden Kriterien zusätz-</i></p>	<p>Bei dem Endpunkt „Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)“ zeigte sich zum Zeitpunkt 24 Wochen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen von Umeclidinium verglichen mit Tiotropium ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.</p>																									

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																															
<p><i>lich auch als SUE erfasst werden. Im Gegensatz zum Vorgehen des pU wurden COPD-Exazerbationen in der Auswertung der Abbrüche wegen UE nicht berücksichtigt (Seite 37)“</i></p> <p>Der vom IQWiG vorgenommenen Operationalisierung wird mit zusätzlichen Sensitivitätsanalysen gefolgt:</p> <p>Tabelle 4: Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen (ohne Exazerbationen)</p> <table border="1" data-bbox="152 705 1099 1241"> <thead> <tr> <th data-bbox="152 705 517 858">Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen (ohne Exazerbationen)*</th> <th data-bbox="517 705 633 858">n (%)</th> <th data-bbox="633 705 981 858">Relatives Risiko (95%-Konfidenzintervall)</th> <th data-bbox="981 705 1099 858">p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="152 858 517 895"><b>ITT-Non-ICS (Woche 12)</b></td> <td data-bbox="517 858 633 895"></td> <td data-bbox="633 858 981 895"></td> <td data-bbox="981 858 1099 895"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="152 895 517 1002">UMEC 62,5</td> <td data-bbox="517 895 633 1002">10 (4)</td> <td data-bbox="633 895 981 1002"></td> <td data-bbox="981 895 1099 1002"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="152 1002 517 1038">Tiotropium</td> <td data-bbox="517 1002 633 1038">5 (2)</td> <td data-bbox="633 1002 981 1038">1,29 (0,40; 4,17)</td> <td data-bbox="981 1002 1099 1038">0,765</td> </tr> <tr> <td data-bbox="152 1038 517 1075"><b>ITTG-Non-ICS (Woche 24)</b></td> <td data-bbox="517 1038 633 1075"></td> <td data-bbox="633 1038 981 1075"></td> <td data-bbox="981 1038 1099 1075"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="152 1075 517 1139">UMEC 62,5</td> <td data-bbox="517 1075 633 1139">1 (3)</td> <td data-bbox="633 1075 981 1139"></td> <td data-bbox="981 1075 1099 1139"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="152 1139 517 1176">Tiotropium</td> <td data-bbox="517 1139 633 1176">1 (3)</td> <td data-bbox="633 1139 981 1176">1,00 (0,06; 15,43)</td> <td data-bbox="981 1139 1099 1176">1,000</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="152 1193 1099 1241">*UEs mit MedDRA Preferred Term "Chronic obstructive pulmonary disease" fließen nicht in diese Auswertung mit ein</p> <p data-bbox="138 1313 1146 1375">Es zeigt sich für diesen Endpunkt, wie in der unterschiedlich operationalisierten Auswertung im Dossier, kein signifikanter Unterschied zwischen den</p>	Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen (ohne Exazerbationen)*	n (%)	Relatives Risiko (95%-Konfidenzintervall)	p-Wert	<b>ITT-Non-ICS (Woche 12)</b>				UMEC 62,5	10 (4)			Tiotropium	5 (2)	1,29 (0,40; 4,17)	0,765	<b>ITTG-Non-ICS (Woche 24)</b>				UMEC 62,5	1 (3)			Tiotropium	1 (3)	1,00 (0,06; 15,43)	1,000				
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen (ohne Exazerbationen)*	n (%)	Relatives Risiko (95%-Konfidenzintervall)	p-Wert																													
<b>ITT-Non-ICS (Woche 12)</b>																																
UMEC 62,5	10 (4)																															
Tiotropium	5 (2)	1,29 (0,40; 4,17)	0,765																													
<b>ITTG-Non-ICS (Woche 24)</b>																																
UMEC 62,5	1 (3)																															
Tiotropium	1 (3)	1,00 (0,06; 15,43)	1,000																													

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Behandlungsarmen.</p> <p>Weitere Details zu den Auswertungen finden sich im Anhang A.3.3 und dem Dokument (<sup>12</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2016, Tabellen 3.141 bis 3.146).</p>	
<p><b>Endpunkt „UE von besonderem Interesse“</b></p> <p>Das IQWiG stellt in seiner Bewertung fest:</p> <p><i>„Der pU führt UE von besonderem Interesse auf, die in der Studie 201316 als „adverse events of special interest“ definiert wurden: UE aus den Gruppen kardiovaskuläre Ereignisse, Pneumonie sowie Infektion der unteren Atemwege (ohne Pneumonie). Die Auswahl spezifischer UE für die Nutzenbewertung sollte zum einen anhand der in der relevanten Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen und unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz erfolgen. Zum anderen sollten auch spezifische UE ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind. Da der pU in seinem Dossier keine detaillierten Auswertungen zu den Endpunkten zu Nebenwirkungen für die relevante Teilpopulation vorlegt, konnten keine spezifischen UE ausgewählt und auch nicht abschließend beurteilt werden, ob die Auswahl des pU zu UE von besonderem Interesse angemessen ist“ (Seite 37).</i></p> <p>Die unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse wurden nach guter wissenschaftlicher Praxis prospektiv definiert. Wie im Dossier beschrieben, wurden somit die a priori definierten UEs von besonderem Interesse im Zusammenhang mit Umeclidinium ausgewertet, basierend auf der MedDRA Kodierung (<sup>30</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Abschnitt 10.6.3). Soweit vorliegend, wurde für die Zuordnung von MedDRA Preferred Terms zu den verschiedenen Kategorien der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse auf validierte standardised MedDRA Queries (SMQ) zurückgegriffen. Für die Kategorien „Pneumonie“ und „Infektion der unteren</p>	<p>Für die Nutzenbewertung von Umeclidinium wurden keine detaillierten Auswertungen zu dem Endpunkt „UE von besonderem Interesse“ im Dossier vorgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer reicht mit der Stellungnahme detailliertere Übersichten nach, weist jedoch darauf hin, dass sich keine Auffälligkeiten bei den Behandlungsgruppen zeigen. Vor diesem Hintergrund wurden diese Daten weder nachbewertet noch dargestellt.</p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Atemwege (ohne Pneumonie)“ wurden eigene a-priori definierte Listen zur Auswahl MedDRA Preferred Terms verwendet. Eine detaillierte Liste der verwendeten MedDRA-terms lag dem Dossier bei (<sup>31</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2015).</p> <p>Die im Studienprotokoll präspezifizierte Auswahl der UEs basiert auf Ereignissen, die als Klasseneffekte von LAMAs bekannt sind und/oder für deren Relevanz Hinweise aus klinischen oder präklinischen Studien existieren.</p> <p>Wie dem bereits vorgelegten Risk Management Plan (RMP) entnommen werden kann, handelt es sich bei kardiovaskulären und zerebrovaskulären Ereignissen um bekannte klassenspezifische Sicherheitsbedenken. Kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse sind in Zusammenhang mit muskarinergen Antagonisten beobachtet worden, so dass deren Monitoring im Phase II Studienprogramm besondere Bedeutung beigemessen wurde, beispielsweise durch serielle EKGs und Holter- EKG- Erfassungen. (<sup>32</sup>Tashkin 2010; <sup>33</sup>Anthonisen et al. 2002). Diese klassenspezifischen Ereignisse wurden beispielsweise in Studien zu Tiotropium beschrieben. Infektionen der unteren Atemwege und Pneumonien sind für das Krankheitsbild COPD selbst als unerwünschte Ereignisse von besonderer Relevanz, da eine zunehmende Häufigkeit unter dem Einsatz von inhalativen Kortikosteroiden beobachtet werden konnte, darüber hinaus treten respiratorische Infektionen bei der COPD im Allgemeinen gehäuft auf und nehmen mit dem Schweregrad der Erkrankung zu (<sup>34</sup>Benfield et al. 2008).</p> <p>Das verwendete und im Dossier dargestellte Vorgehen mit SMQs ist aus unserer Sicht geeignet, diesen patientenrelevanten Endpunkt verzerrungsfrei zu operationalisieren (s. dazu auch (<sup>35</sup>Mozzicato 2007)).</p> <p>Die vom IQWiG bemängelte Nicht-Darstellung von „detaillierten Auswertungen für die relevante Teilpopulation“ können wir daher nicht nachvollziehen, da in Tabellen 4-68 und 4-69 des Dossiers die unerwünschten Ereignisse</p>	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>von besonderem Interesse für die relevante Teilpopulationen (ITT-Non-ICS-Population, ITTG-Non-ICS-Population) gemäß der oben beschriebenen Vorgehensweises adäquat dargestellt wurden.</p> <p>Darüber hinaus sind wir dem Wunsch des IQWiG nachgekommen und haben im Rahmen dieser Stellungnahme weitere, detaillierte Auswertungen der unerwünschten Ereignisse auf Basis von MedDRA System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) für die relevante Teilpopulation vorgenommen. Die entsprechenden Ergebnisse finden sich in dem Dokument (<sup>12</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2016, Tabellen 3.147 bis 3.150).</p> <p>Es zeigten sich keine Auffälligkeiten in den Häufigkeiten und der Verteilung der unerwünschten Ereignisse auf die beiden Behandlungsarme.</p>	
<p><b>Subgruppenanalysen:</b></p> <p>Das IQWiG stellt in seiner Bewertung fest:</p> <p><i>„Der pU bezieht sich bei der Beschreibung der dargestellten Subgruppenanalysen auf den statistischen Analyseplan der Studie 201316 für die dossierspezifischen Auswertungen [14]. In diesem Dokument sind allerdings zusätzlich zu den vom pU in Modul 4 A genannten Subgruppenanalysen solche zu den Merkmalen Exazerbationshistorie (0; 1; ≥ 2), ICS-Gebrauch sowie zu einer Kombination aus COPD-Schweregrad, ICS Gebrauch und Exazerbationshistorie für das Dossier geplant. Für die relevante Teilpopulation (Patienten ohne ICS) sind die Merkmale ICS-Gebrauch sowie die Kombination aus COPD-Schweregrad, ICS Gebrauch und Exazerbationshistorie nicht relevant. Es bleibt allerdings unklar, warum der pU keine Daten zum Merkmal Exazerbationshistorie darstellt, vor allem, weil die Exazerbationshistorie eines Patienten als prognostischer Faktor eingeschätzt wird [15]“ (Seite 38).</i></p>	<p>Die Exazerbationshistorie wird vom pharmazeutischen Unternehmer im Modul 4, Tabelle 4-14: „Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel“, dargestellt.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gemäß der Dossievorlage sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Geschlecht</li> <li>- Alter</li> <li>- Krankheitsschwere bzw. –stadium</li> <li>- Zentrums- und Ländereffekte</li> </ul> <p>Für den möglichen Effektmodifikator „Krankheitsschwere bzw. –stadium“ wurde das Merkmal GOLD-Kriterien (GOLD Stufe ≤ II; GOLD-Stufe ≥ III) ausgewählt.</p> <p>Auf zusätzliche Subgruppenanalysen mit dem Merkmal „Exazerbationshistorie“ wurde verzichtet, da in der relevanten Teilpopulation der überwiegende Anteil der Patienten keine oder nur eine Exazerbation in den letzten 12 Monaten aufwies (s. Tabelle 4-14 im Dossier). Bei der ITT-Non-ICS-Population lag dieser Anteil bei 96%, bei der vom IQWiG ausschließlich herangezogenen ITTG-Non-ICS-Population lag dieser Anteil bei 97%. Das medizinisch relevante Merkmal „Exazerbationshistorie mit ≥2 Exazerbationen pro Jahr“, das auch bei der Definition der ZVT zur Unterscheidung der Patienten herangezogen wurde, war somit zu wenig informativ.</p> <p>Die, wie vom IQWiG korrekt festgestellt, im Analyseplan für das Dossier vorgesehenen Subgruppenanalysen zu den Merkmalen Exazerbationshistorie (0; 1; ≥2), ICS-Gebrauch sowie zu einer Kombination aus COPD-Schweregrad, ICS Gebrauch und Exazerbationshistorie bezogen sich jedoch nur auf eine Auswertung für die Charakteristika der Studienpopulationen (siehe <sup>30</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Abschnitt 4.1.1). Diese wurden im Dossier wie geplant dargestellt.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Verblindung</b></p> <p>Das IQWiG stellt in seiner Bewertung fest:</p> <p><i>„Die Verblindung von Tiotropium war in der Studie 201316 nicht vollständig gewährleistet, weil die Kapseln mit Tiotropium im Gegensatz zu denen mit Placebo einen Aufdruck des Warenzeichens hatten. Das Verzerrungspotenzial für die patientenberichteten Endpunkte COPD-Symptomatik (CAT), gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ) und den Endpunkt Abbruch wegen UE wurde folglich als hoch eingeschätzt (siehe Abschnitt 2.6.2.4.2). Im Gegensatz dazu bewertet der pU das Verzerrungspotenzial als niedrig“ (Seite 17).</i></p> <p><i>„Abweichend vom pU wurde die unvollständige Verblindung für die vorliegende Bewertung in der Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene berücksichtigt. Denn dadurch, dass die Kapseln, die tatsächlich Tiotropium enthielten, einen Aufdruck des Warenzeichens hatten – im Gegensatz zu den Kapseln, die als Placebo für Tiotropium eingesetzt wurden – hätte beispielsweise eine mit Tiotropium vertraute Person einen Unterschied zwischen Tiotropium und dem entsprechenden Placebo erkennen können.</i></p> <p><i>Ist die Verblindung gegenüber der Studienmedikation nicht sicher gewährleistet, so besteht die Möglichkeit eines Einflusses auf subjektive bzw. subjektiv berichtete Endpunkte. In der Studie 201316 wurden COPD-Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität vom Patienten selbst mittels Fragebögen berichtet. Auch die Entscheidung, die Studie wegen eines UE abzubrechen, konnte von den Patienten selbst getroffen werden. Somit führt die unvollständige Verblindung dazu, dass die Endpunkte COPD-Symptomatik (CAT), Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ) und Abbruch wegen UE entgegen der Einschätzung des pU als potenziell hoch verzerrt erachtet werden“ (Seite 34).</i></p>	<p>In der Studie 201316 waren die Kapseln mit Tiotropium mit dem Aufdruck des Warenzeichens versehen. Obwohl die Studie in einem Double-Dummy-Design durchgeführt wurde, bestehen Unsicherheiten über die korrekte Verblindung. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial für die patientenberichteten Endpunkte „COPD-Symptomatik“, „gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ)“ und den Endpunkt „Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen“ als hoch eingeschätzt, wohingegen das Verzerrungspotenzial für die weiteren Endpunkte („Gesamtüberleben“, „schwere Exazerbationen“ und „schwere unerwünschte Ereignisse“) als niedrig eingeschätzt wird.</p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das Verfahren zur Verblindung von Tiotropium wird im Protokoll der Studie 201316 erläutert (Abschnitt 5.3.1.) (<sup>36</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2014). Lediglich der Aufdruck auf den Kapseln vom Tiotropium-Verum und dem korrespondierenden Placebo waren unterschiedlich. Die Farben der Kapseln waren übereinstimmend.</p> <p>Bei der Studie fand ein doppelblindes Parallelgruppen-Design Anwendung. Damit erhielt ein Patient immer die gleiche Medikation über die gesamte Studie. Für den individuellen Patienten sah die Medikation daher während seiner Teilnahme an der Studie über den Behandlungszeitraum immer gleich aus. Darüber hinaus wurden die Patienten weder über die Unterschiede in der Markierung der Kapseln noch über die Art der Verblindung informiert.</p> <p>Es war am Studienzentrum sicherzustellen, dass die an der Verteilung der Studienmedikation sowie der Überwachung der Anwendung arbeitenden Mitarbeiter, andere waren, als die die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit vornahmen. Hiermit konnte die Verblindung sichergestellt werden.</p> <p>Von der EMA wurde diese Methode zur Verblindung von Tiotropium im Rahmen der Genehmigungsverfahren der Studie 201316, sowie der Zulassung von Umeclidinium/Vilanterol, mit analog vorgenommener Verblindung in einigen Zulassungsstudien, anerkannt (<sup>37</sup>European Medicine Agency (EMA) 2014).</p> <p>Die Limitation ist außerdem nur für Patienten relevant, die vor der Studie schon Tiotropium angewendet hatten, da nur diesen Patienten die Markierung auf der Kapsel hätte bekannt sein können. Bei der Studie 201316 hatten nur 28% der Patienten in ihrer Vorgeschichte Tiotropium erhalten (<sup>38</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2015). Am wichtigsten ist jedoch die oben beschriebene Tatsache, dass die Verblindung gegenüber dem an der Erhe-</p>	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bung der Endpunkte beteiligten Arztes in jedem Fall vollständig ist. Aus diesem Grund sind wir weiterhin der Ansicht, dass das Verzerrungspotential niedrig ist.</p>	
<p><b>Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext</b></p> <p>Das IQWiG stellt in seiner Bewertung fest:</p> <p><i>„Der pU gibt in Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1.2.1 an, dass die Ergebnisse der Studie 201316 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar seien, da sich in den Patientencharakteristika keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen gezeigt hätten. Darüber hinaus umfasse die Studie im Wesentlichen Patienten mit höchstens einer Exazerbation im Vorjahr. Weiterhin schätzt er im Abschnitt 4.4.1 zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise die Studienpopulation als repräsentativ für den deutschen Versorgungsalltag von Patienten mit COPD ein.</i></p> <p><i>Die Argumentation des pU ist unverständlich. Es bleibt beispielsweise unklar, wieso eine Gleichverteilung der Patientencharakteristika zwischen den Behandlungsarmen eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext erklären soll“ (Seite 33).</i></p> <p>Möglicherweise sind aufgrund der Formatierung im Abschnitt 4.3.1.2.1 des Nutzendossiers die Textzusammenhänge nicht klar ersichtlich.</p> <p>Die Argumentation zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext umfasst folgende Textpassage des Dossiers:</p> <p><i>„Die Studie umfasst im Wesentlichen Patienten mit höchstens einer Exazerbation im Vorjahr. Die Studienergebnisse sind somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.“</i></p> <p>In den vorangegangenen Textpassagen wird die Studie 201316 zusammenfassend beschrieben. Der Aspekt „Gleichverteilung der Patientencharakte-</p>	<p>Die Dauer der multizentrischen Studie 201316 betrug ursprünglich 12 Wochen, jedoch wurde vor Einschluss des ersten Patienten durch ein Protokoll-Amendment die Studiendauer auf 24 Wochen für alle in Deutschland eingeschlossenen Patienten verlängert. Nur diese Teilpopulation wurde für die Nutzenbewertung herangezogen.</p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																			
ristika zwischen den Behandlungsarmen“ ist der Studienbeschreibung zuzuordnen.																				
<p><b>Patientencharakteristika</b></p> <p>Das IQWiG stellt in seiner Bewertung fest:</p> <p><i>„Für die Charakteristika Dauer der COPD, Raucherstatus zu Studienbeginn sowie Rauchen (Packungsjahre) lagen für die Teilpopulation keine Angaben vor. Wie viele Patienten der Teilpopulation die Therapie oder die Studie abgebrochen haben, war dem Dossier nicht zu entnehmen“ (Seite 14).</i></p> <p>Die vom IQWiG als fehlend identifizierten Angaben wurden berechnet und sind im Folgenden dargestellt:</p> <p>Tabelle 5: Charakterisierung der Studienpopulation (Raucherstatus und Packungsjahre)</p> <table border="1" data-bbox="152 912 1093 1380"> <thead> <tr> <th data-bbox="152 912 564 1038">Population Charakterisierung der Studienpopulationen</th> <th colspan="2" data-bbox="564 912 1093 1038">Behandlungsarm</th> </tr> <tr> <td></td> <th data-bbox="564 1038 824 1090">UMEC 62,5 mcg</th> <th data-bbox="824 1038 1093 1090">Tiotropium 18 mcg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="152 1090 564 1150"><b>ITT-Non-ICS (N)</b></td> <td data-bbox="564 1090 824 1150"><b>254</b></td> <td data-bbox="824 1090 1093 1150"><b>273</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="152 1150 564 1227">Packungsjahre [1] Mittelwert (Min-Max)</td> <td data-bbox="564 1150 824 1227">43,02 (10,0-115,0)</td> <td data-bbox="824 1150 1093 1227">41,64 (10,0-224,0)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="152 1227 564 1303">Aktuelle Raucher bei Screening n (%)</td> <td data-bbox="564 1227 824 1303">144 (57)</td> <td data-bbox="824 1227 1093 1303">158 (58)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="152 1303 564 1380">Ehemalige Raucher bei Screening n (%)</td> <td data-bbox="564 1303 824 1380">110 (43)</td> <td data-bbox="824 1303 1093 1380">115 (42)</td> </tr> </tbody> </table>	Population Charakterisierung der Studienpopulationen	Behandlungsarm			UMEC 62,5 mcg	Tiotropium 18 mcg	<b>ITT-Non-ICS (N)</b>	<b>254</b>	<b>273</b>	Packungsjahre [1] Mittelwert (Min-Max)	43,02 (10,0-115,0)	41,64 (10,0-224,0)	Aktuelle Raucher bei Screening n (%)	144 (57)	158 (58)	Ehemalige Raucher bei Screening n (%)	110 (43)	115 (42)		
Population Charakterisierung der Studienpopulationen	Behandlungsarm																			
	UMEC 62,5 mcg	Tiotropium 18 mcg																		
<b>ITT-Non-ICS (N)</b>	<b>254</b>	<b>273</b>																		
Packungsjahre [1] Mittelwert (Min-Max)	43,02 (10,0-115,0)	41,64 (10,0-224,0)																		
Aktuelle Raucher bei Screening n (%)	144 (57)	158 (58)																		
Ehemalige Raucher bei Screening n (%)	110 (43)	115 (42)																		

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
<b>ITTG-Non-ICS (N)</b>	39	39	
Packungsjahre [1] Mittelwert (Min-Max)	40,77 (10,0-90,0)	39,67 (10,0-76,0)	
Aktuelle Raucher bei Screening n (%)	27 (69)	29 (74)	
Ehemalige Raucher bei Screening n (%)	12 (31)	10 (26)	
<b>Population</b>			
<b>Dauer der COPD Erkrankung in Jahren*</b>	<b>Behandlungsarm</b>		
	<b>UMEC 62,5 mcg</b>	<b>Tiotropium 18 mcg</b>	
<b>ITT-Non-ICS (N)</b>	<b>254</b>	<b>273</b>	
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
<1	31 (12)	23 (8)	
≥1 - <5	86 (34)	124 (45)	
≥5 - <10	78 (31)	74 (27)	
≥10 - <15	34 (13)	31 (11)	
≥15 - <20	15 (6)	13 (5)	
≥20 - <25	6 (2)	3 (1)	
≥25	4 (2)	5 (2)	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<b>ITTG-Non-ICS (N)</b>	<b>39</b>	<b>39</b>	
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
<1	2 (5)	1 (3)	
≥1 - <5	14 (36)	14 (36)	
≥5 - <10	11 (28)	11 (28)	
≥10 - <15	7 (18)	7 (18)	
≥15 - <20	3 (8)	3 (8)	
≥20 - <25	2 (5)	1 (3)	
≥25	0	2 (5)	
*Die Angaben zur Dauer der COPD Erkrankung wurden nur kategoriell erhoben			
<p>Bei den dargestellten Charakteristika konnten keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden.</p> <p>Weitere Details zu den Auswertungen finden sich in Anhang A.1 und dem Dokument (<sup>12</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2016, Tabellen 1.5 bis 1.12).</p> <p>Der vom IQWiG zusätzlich vorgeschlagene Endpunkt „Studienabbrecher“ wurde ausgewertet und ist im Folgenden dargestellt:</p> <p>Tabelle 6: Studienabbrecher</p>			

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<b>Studienabbrecher</b>				
<b>Population (Zeitpunkt)</b>	<b>n (%)</b>	<b>Relatives Risiko (95%-Konfidenzintervall)</b>	<b>p-Wert</b>	
<b>ITT-Non-ICS (Woche 12)</b>				
UMEC 62,5	20 (8)			
Tiotropium	24 (9)	0,90 (0,51; 1,58)	0,754	
<b>ITTG-Non-ICS (Woche 24)</b>				
UMEC 62,5	4 (10)			
Tiotropium	4 (10)	1,00 (0,27; 3,72)	1,000	
<p>Es zeigt sich für diesen Endpunkt kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Weitere Details zu den Auswertungen finden sich im Anhang A.2 und dem Dokument (<sup>12</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2016, Tabellen 3.135 bis 3.140).</p>				

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Eigene Berechnungen durch das IQWiG - Stetigkeitskorrektur</b></p> <p>Das IQWiG stellt in seiner Bewertung fest:</p> <p><i>„Für die vorliegende Dossierbewertung wurden für einige Endpunkte eigene Effektschätzungen berechnet, beispielsweise wenn keine Effektschätzung durch den pU angegeben war oder die eigene Ermittlung der Anzahl der Patienten mit Ereignis von der des pU abwich (Bereinigung von UE-Endpunkten um Exazerbationsereignisse). In Fällen, in denen in einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten, wurden die Effektschätzung und das zugehörige Konfidenzintervall in einer eigenen Berechnung mit einer Stetigkeitskorrektur von 0,5 in beiden Behandlungsarmen erstellt“ (Seite 30).</i></p> <p>Die vom IQWiG beschriebene und durchgeführte Vorgehensweise wird im Methodenpapier des IQWiG (<sup>10</sup>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2015) im Kapitel zu Meta-Analysen beschrieben. Dort heißt es ebenfalls <i>„Dieses Vorgehen ist adäquat, wenn nicht zu viele Nullzellen vorkommen“.</i></p> <p>Da die entsprechenden Berechnungen im Dossier nicht im Zusammenhang mit einer Meta-Analyse standen, und zusätzlich Unklarheit über die Bedeutung von „zu vielen Nullzellen“ besteht, haben wir von der Stetigkeitskorrektur keinen Gebrauch gemacht – zumal dieses Verfahren wegen einer möglichen Verzerrung durchaus kontrovers diskutiert wird (<sup>39</sup>Bradburn et al. 2007). Die Auswirkungen auf Effektschätzer (inkl. Konfidenzintervalle) sowie p-Werte werden darüber hinaus als marginal eingeschätzt.</p>	<p>Die Entscheidung über die anzuwendende Methodik liegt im Ermessen des IQWiG.</p>
<p><b>Prävalenz</b></p> <p>Das IQWiG stellt in seiner Bewertung fest:</p> <p><i>„Die vom pU getroffene Annahme eines jährlichen Anstiegs der COPD-</i></p>	<p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen sind aufgrund der Verwendung von regionalen Quellen aus den Jahren 1991-1993 und 2005 mit Unsicherheiten behaftet. Unter Berücksichtigung anderer Beschlüsse im Indikati-</p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Prävalenz um 1,38% für die Altersgruppe ≥ 40 Jahren ist nicht nachvollziehbar. Pritzkeleit et al. (2010) [18] projizieren für 5 Lungenerkrankungen, darunter COPD, die jetzigen Morbiditätsverhältnisse auf zukünftige Bevölkerungszahlen bis in das Jahr 2060, um den Einfluss der demografischen Entwicklung auf zukünftige Erkrankungszahlen abzubilden....“ (Seite 45).</i></p> <p><i>„Insgesamt ist nahezu jede einzelne Herleitung der Fallzahlen nachvollziehbar. Jedoch entsteht durch die Verknüpfung von repräsentativen und Studiendaten eine Unsicherheit. Insgesamt bewegen sich die einzelnen Prävalenzangaben des pU auch im Vergleich zu anderen Dossierbewertungen mit der Indikation COPD unter Berücksichtigung der aufgeführten Kritikpunkte in einem plausiblen Bereich“ (Seite 45).</i></p> <p>Basierend auf der Publikation von Pritzkeleit et.al (<sup>40</sup>Pritzkeleit et al. 2010) wurde, wie in Modul 3 auf Seite 32 beschrieben, ein jährlichen Anstieg der COPD-Prävalenz um 1,38% angenommen. Wie in demselben Abschnitt dargestellt, ist diese Annahme sehr unsicher. Jedoch stehen keine anderen Daten zu dieser Fragestellung zur Verfügung. Für die Veränderung der Erkrankungshäufigkeit wurde somit die bestverfügbarste Evidenz verwendet.</p> <p>Da keine Publikationen mit Prävalenzangaben für die Zielpopulation identifiziert werden konnten, musste für die Ermittlung der einzelnen Prävalenzangaben, wie in Modul 3 beschrieben, repräsentative und Studiendaten miteinander verknüpft werden. Für die Ermittlung der Erkrankungshäufigkeit wurde somit die bestverfügbarste Evidenz verwendet. Die einzelnen Prävalenzangaben bewegen sich unter Berücksichtigung der Unsicherheit im Vergleich zu anderen Dossierbewertungen mit der Indikation COPD, wie vom IQWiG dargelegt, in einem plausiblen Bereich.</p>	<p>onsgebiet sowie der genannten Unsicherheiten ergibt sich für die Patientenpopulation a) „Erwachsene Patienten mit COPD ab einem mittleren Schweregrad (50 % ≤ FEV1 &lt; 80 % Soll)“ eine Spanne von ca. 2.160.000 bis 2.550.000 Patienten und bei der Patientenpopulation b) „Bei darüberhinausgehenden Schweregraden (30 % ≤ FEV1 &lt; 50 % Soll bzw. FEV1 &lt; 30 % Soll oder respiratorische Insuffizienz) mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr“ eine Spanne von ca. 182.000 bis 215.000 Patienten.</p>
<p><b>Anzahl der COPD-Patienten getrennt nach COPD-Schweregrad</b></p> <p>Das IQWiG stellt in seiner Bewertung fest:</p>	<p>Ausführungen zu den Patientenzahlen siehe Antwort zum vorangegangenen Punkt.</p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>„Ausgehend von der im Rahmen der BOLD-Studie ermittelten Prävalenz von 0,8 % für die Stufen III und IV, ergibt sich mittels Anteilsverteilung nach Hoogendoorn et al. eine Prävalenz von 0,7 % für COPD-Schweregrad III und 0,1 % für COPD-Schweregrad IV. Die Prävalenz für Schweregrad II entnimmt der pU wieder der BOLD-Studie (5 %). Somit beträgt der Anteil der Patienten mit COPD-Schweregrad II an der Gruppe der Patienten mit COPD-Schweregrade II und III 87,72 %, der Anteil der Patienten mit COPD-Schweregrad III folglich 12,28 %. Übertragen auf die 273 256 Patienten in der Altersgruppe &lt;40 Jahre mit COPD-Schweregraden II und III berechnet der pU 239 699 Patienten mit COPD-Schweregrad II sowie 34 133 Patienten mit COPD-Schweregrad III. An dieser Stelle ist dem pU vermutlich ein Rechenfehler unterlaufen, eine Nachberechnung ergibt statt 34 133 Patienten rund 33 556 Patienten mit COPD-Schweregrad III. Dies führt zu Folgefehlern in allen Berechnungen zur Obergrenze bezogen auf die Zahl der COPD-Patienten mit Schweregrad III“ (Seite 43/44).</p> <p>Der vom IQWiG festgestellte Unterschied in der Anzahl der Patienten in der Altersgruppe &lt;40 Jahre mit COPD Stufe III (IQWiG: 33.556; pU: 34.133) resultiert aus unterschiedlichen Berechnungen und ist mit einer Differenz von &lt;2% sehr gering.</p> <p>Der Anteil der Patienten mit COPD Stufe II in der Gruppe der Patienten mit COPD Stufe II und III beträgt laut IQWiG 87,72%. Um den Anteil der Patienten mit COPD Stufe III zu bestimmen wurde vom IQWiG das Komplementär von 87,72%, sprich 12,28%, verwendet. Dieses Vorgehen berücksichtigt nicht alle verfügbare Evidenz, ist aber rechnerisch leichter nachzuvollziehen.</p> <p>Bei der im Dossier dargestellten Berechnung der Anzahl dieser Patienten wurde noch weitere Evidenz (<sup>41</sup>Hoogendoorn et al. 2006) mit einbezogen. Dieses Vorgehen wurde von uns gewählt, um alle verfügbaren Daten be-</p>	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>rücksichtigen zu können. Dies hat jedoch zur Folge, dass die Summe der Patienten mit COPD Stufe II bzw. III von der zu Grunde liegenden Anzahl der Patienten in den COPD Stufen II und III leicht abweicht.</p> <p>Für eine bessere Verständlichkeit werden im Folgenden die einzelnen Rechenschritte im Detail dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Der Anteil der Patienten mit COPD Stufe II in der Gruppe der Patienten mit COPD Stufe I-IV beträgt 5% (<sup>42</sup>Geldmacher et al. 2008).</li><li>- Der Anteil der Patienten mit COPD Stufe III und IV in der Gruppe der Patienten mit COPD Stufe I-IV beträgt 0,8% (<sup>42</sup>Geldmacher et al. 2008).</li><li>- Der Anteil der Patienten mit COPD Stufe III in der Gruppe der Patienten mit COPD Stufe III und IV beträgt 89% (<sup>41</sup>Hoogendoorn et al. 2006).</li><li>- Anzahl der Patienten in der Altersgruppe &lt;40 Jahre mit COPD Stufe II und III beträgt 273.256</li></ul> <p>→ Der Anteil der Patienten mit COPD Stufe II und III in der Gruppe der Patienten mit COPD Stufe I-IV beträgt <math>5,7\% = 5\% + (0,8\% * 0,89)</math></p> <p>Die Anzahl der Patienten in der Altersgruppe &lt;40 Jahre mit COPD Stufe III wurde unter Verwendung von Hoogendoorn et al. (<sup>41</sup>Hoogendoorn et al. 2006) mit 34.133 (<math>=273.256 * ((0,8\% * 0,89) / 5,7\%)</math>) berechnet.</p> <p>Bei der Berechnung der COPD Schweregradeinteilung nach GOLD Stufe III (Alter &lt;40 Jahren) ist somit kein Rechenfehler unterlaufen. Der Unterschied in der Anzahl der Patienten resultiert aus unterschiedlichen Berechnungen des IQWiG und von GSK. Beide Berechnungen weisen dabei nicht zu vermeidende Limitationen auf.</p>	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Behandlungsmodus: Beclometason und Budesonid</b></p> <p>Das IQWiG stellt in seiner Bewertung fest:</p> <p><i>„Die Angaben des pU zu Beclometason basieren auf einer kontinuierlichen Behandlung von 200 µg, 2-mal täglich. Laut Fachinformation ergibt sich eine Dosierungsspanne von 400 µg bis 800 µg täglich, sowie eine Maximaldosis von 2000 µg [30], beides wird vom pU nicht berücksichtigt.</i></p> <p><i>Entsprechend der minimal bzw. maximal vorgesehenen Dosis laut Fachinformation liegt der Verbrauch für Budesonid bei 200 µg bis 1600 µg täglich [29,31]. Der pU setzt bei seinen Berechnungen der Jahrestherapiekosten eine Dosierungsspanne von 400 µg bis 800 µg täglich“ (Seite 47).</i></p> <p><i>„Für Beclometason gibt der pU Jahrestherapiekosten in Höhe von 108,47 € an, für Budesonid in Höhe von 70,08 € bis 112,32 €. Eine Neuberechnung ergibt folgende Jahrestherapiekosten pro Patient:</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ <i>Beclometason<sup>2</sup> 108,48 € bis 216,96 €</i></li><li>▪ <i>Budesonid<sup>3</sup> 37,36 € bis 224,66 €“ (Seite 47/48).</i></li></ul> <p>In der Regel sind ICS wie Beclometason und Budesonid in Deutschland nicht mehr explizit in der Monotherapie zur Behandlung der COPD zugelassen. Die Indikationen der zitierten Fachinformationen der Beclometasonhaltigen Zulassungen lauten <i>„zur Behandlung von Atemwegserkrankungen, wenn die Anwendung von Glukokortikoiden erforderlich ist, wie z. B. bei: - Asthma bronchiale - chronisch obstruktiver Bronchitis“</i>. Die genannten Dosierungen verweisen alle auf die Indikation Asthma. Es werden keine expliziten Dosierungsempfehlungen für die Behandlung der COPD gegeben.</p> <p>Es entspricht dem Behandlungsstandard beispielsweise im Einklang mit der</p>	<p>Für die Kostenberechnung von ICS wurden im Beschluss zur Nutzenbewertung von Umeclidinium exemplarisch Beclometason und Fluticasonpropionat herangezogen.</p> <p>Für Beclometason wurde exemplarisch von 2 Sprühstößen täglich à 200 µg ausgegangen und es ergeben sich dabei Jahrestherapiekosten in Höhe von 108,48 €.</p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>GOLD-Leitlinie, dass ICS zur Behandlung der COPD nur in Kombination mit langwirksamen Bronchodilatoren (z.B. LABAs) eingesetzt werden. Das GOLD Strategiepapier enthält seit der Überarbeitung 2011 den expliziten Hinweis, dass eine Monotherapie mit ICS nicht empfohlen wird. Darüber hinaus ist im Unterschied zu Asthma für ICS bei der COPD keine Dosis-Wirkungsbeziehung bekannt (<sup>43</sup>Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2012; <sup>13</sup>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2016). Der Einsatz einer höheren oder niedrigeren ICS Dosis z.B. je nach Schweregrad der COPD Erkrankung entspricht deshalb nicht mehr dem gegenwärtigen Stand der Wissenschaft.</p> <p>Eine DIMDI/AMIS Recherche (<sup>44</sup>Deutsches Institut für Medizinische Dokumentaiton und Information (DIMDI) 2016) belegt, dass Beclometasonhaltige Zulassungen zur Behandlung der COPD nur als fixe Kombinationsprodukte mit einem LABA zur Verfügung stehen, die alle eine zugelassene Tagesdosis von 2x täglich 200 µg Belcometason. Exemplarisch sei hier auf die Fachinformation vom FOSTER® NEXThaler® (<sup>45</sup>Chiesi GmbH 2015) Pulver zur Inhalation verwiesen. Ferner entspricht das DDD (defined daily dose) 400 µg (ATC R01AD01). (<sup>46</sup>Wissenschaftliches Institut der AOK (WidO), Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) 2016). Auch in dem G-BA Beschluss von Spiolto® und Duaklir® wurde für die Dosierung von Beclometason die 2 x 200 µg herangezogen (<sup>47</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016; <sup>48</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015).</p> <p>Auch bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten für Budesonid haben wir uns auf die verfügbaren Kombinationen mit einem LABA bezogen, da dies dem Behandlungsstandard der COPD entspricht. So wird Budesonid in Kombination mit Formoterol in einer Dosierung von 2x täglich 400 µg Budesonid zur Behandlung der COPD eingesetzt (<sup>49</sup>AstraZeneca GmbH 2015; <sup>50</sup>AstraZeneca GmbH 2015).</p>	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Medizinisch-fachliche Beratung</b></p> <p>Für die Bewertung von Umeclidinium 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 die Nutzenbewertung auf Basis einer repräsentativen medizinisch-fachlichen Beratung zu gewährleisten, wäre zu fordern, 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. In Deutschland sind hochqualifizierte und national wie international renommierte Experten im Therapiegebiet tätig. Zudem existieren hochprofessionelle Fachgesellschaften. Aus diesem Grund erscheint 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.</p> <p>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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014, *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2014-B-028, Umeclidiniumbromid zur Behandlung der COPD*, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). (eingesehen am 18-5-2016)
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 8-1-2015, "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"  
[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) (eingesehen am 18-5-2016)
3. GlaxoSmithKline (GSK) 2014, *A Randomized, Blinded, Double-dummy, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Umeclidinium (UMEC) 62.5 mcg compared with Tiotropium 18 mcg in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (201316\_App-16.1.1)*, GlaxoSmithKline (GSK). (eingesehen am 18-5-2016)
4. GlaxoSmithKline (GSK) 28-1-2016, "Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Umeclidinium (Incruse®) - Modul 4A"  
[https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1324/2016-01-28\\_Modul4A\\_Umeclidinium.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1324/2016-01-28_Modul4A_Umeclidinium.pdf)  
(eingesehen am 28-1-2016)
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 18-12-2014, "Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses"  
<https://www.g-ba.de/institution/themenschwerpunkte/arzneimittel/nutzenbewertung35a/#abschnitt-5>  
(eingesehen am 17-5-2016)
6. European Medicine Agency (EMA) 21-6-2012, "Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD)"  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/08/WC500130880.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/08/WC500130880.pdf) (eingesehen am 30-4-2014)
7. Dahl, R., Chung, K. F., Buhl, R., Magnussen, H., Nonikov, V., Jack, D., Bleasdale, P., Owen, R., Higgins, M., Kramer, B. 2010, "Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled  $\beta_2$ -agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD", *Thorax*, vol. 65, no. 6, pp. 473-479.
8. Donohue, J. F., Fogarty, C., Löfthall, J., Mahler, D. A., Worth, H., Yorgancioglu, A., Iqbal, A., Swales, J., Owen, R., Higgins, M. 2010, "Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium", *American journal of respiratory and critical care medicine*, vol. 182, no. 2, pp. 155-162.
9. Feldman, G., Siler, T., Prasad, N., Jack, D., Piggott, S., Owen, R., Higgins, M., Kramer, B. 2010, "Efficacy and safety of indacaterol 150  $\mu$ g once-daily in COPD: a double-blind, randomised, 12-week study", *BMC pulmonary medicine*, vol. 10, no. 1, p. 1.
10. 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 22-4-2015)

11. GlaxoSmithKline (GSK) 2014, *A Randomized, Blinded, Double-dummy, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Umeclidinium (UMEC) 62.5 mcg compared with Tiotropium 18 mcg in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (201316-App16.1.1-Amend 1)*, GlaxoSmithKline (GSK). (eingesehen am 18-5-2016)
12. GlaxoSmithKline (GSK) 2016, *201316: Intent-to-treat Non-ICS, Table 1.5 - Summary of Smoking History at Screening*. (eingesehen am 17-5-2016)
13. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2016, "Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Updated 2016)"

<http://goldcopd.org/global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd-2016/>  
(eingesehen am 12-5-2016)

14. Kessler, R., Partridge, M. R., Miravittles, M., Cazzola, M., Vogelmeier, C., Leynaud, D., Ostinelli, J. 2011, "Symptom variability in patients with severe COPD: a pan-European cross-sectional study", *European Respiratory Journal*, vol. 37, no. 2, pp. 264-272.
15. Jones, P. W., Watz, H., Wouters, E. F., Cazzola, M. 2016, "COPD: the patient perspective", *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, vol. 11, no. Spec Iss, p. 13.
16. Price, D., Small, M., Milligan, G., Higgins, V., Gil, E. G., Estruch, J. 2013, "Impact of night-time symptoms in COPD: a real-world study in five European countries", *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*.
17. Partridge, M. R., Karlsson, N., Small, I. R. 2009, "Patient insight into the impact of chronic obstructive pulmonary disease in the morning: an internet survey", *Current medical research and opinion*, vol. 25, no. 8, pp. 2043-2048.
18. Jones, P. W., Harding, G., Berry, P., Wiklund, I., Chen, W. H., Leidy, N. K. 2009, "Development and first validation of the COPD Assessment Test", *European Respiratory Journal*, vol. 34, no. 3, pp. 648-654.
19. Jones, P., Harding, G., Wiklund, I., Berry, P., Leidy, N. 2009, "Improving the process and outcome of care in COPD: development of a standardised assessment tool", *Prim Care Respir J*, vol. 18, no. 3, pp. 208-215.
20. Gupta, N., Pinto, L. M., Morogan, A., Bourbeau, J. 2014, "The COPD assessment test: a systematic review", *European Respiratory Journal* p. erj00252-erj02014.
21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 29-4-2015, "IQWiG-Berichte - Nr. 298 Acclidiniumbromid/Formoterol - Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V"

[https://www.iqwig.de/download/A15-06\\_Aclidiniumbromid-Formoterol\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A15-06_Aclidiniumbromid-Formoterol_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf) (eingesehen am 4-5-2016)

22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 12-11-2015, "IQWiG-Berichte - Nr. 337 Tiotropium/Olodterol - Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V"

[https://www.iqwig.de/download/A15-31\\_Tiotropium-Olodaterol\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A15-31_Tiotropium-Olodaterol_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf) (eingesehen am 4-5-2016)

23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 12-2-2014, "IQWiG-Berichte - Nr. 205 Indacaterol/Glycopyrronium - Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V"

[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) (eingesehen am 4-5-2016)

24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 13-10-2014, "IQWiG-Berichte - Nr. 248 Umeclidinium/Vilanterol - Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V"

[https://www.iqwig.de/download/A14-22\\_Umeclidinium-Vilanterol\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A14-22_Umeclidinium-Vilanterol_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf) (eingesehen am 4-5-2016)

25. Jenkins, C. R., Postma, D. S., Anzueto, A. R., Make, B. J., Peterson, S., Eriksson, G., Calverley, P. M. 2015, "Reliever salbutamol use as a measure of exacerbation risk in chronic obstructive pulmonary disease", *BMC pulmonary medicine*, vol. 15, no. 1, p. 1.
26. Sharma, S., Pahwa, A., Takyar, J., Naya, I., Jones, P. W., & Punekar, Y. S. 2016, "A Systematic Review And Correlation And Regression Analysis Of Rescue Medication Use With Standard COPD Endpoints," in *A41. THE SPECTRUM COPD CARE: FROM IDENTIFICATION TO POLICY*, Am Thoracic Soc, p. A1514.
27. Jones, P. W., Anderson, J. A., Calverley, P. M., Celli, B. R., Ferguson, G. T., Jenkins, C., Yates, J. C., Vestbo, J. +., Spencer, M. D. 2011, "Health status in the TORCH study of COPD: treatment efficacy and other determinants of change", *Respiratory research*, vol. 12, no. 1, p. 71.
28. Westwood, M., Bourbeau, J., Jones, P. W., Cerulli, A., Capkun-Niggli, G., Worthy, G. 2011, "Relationship between FEV1 change and patient-reported outcomes in randomised trials of inhaled bronchodilators for stable COPD: a systematic review", *Respir Res*, vol. 12, no. 40, pp. 10-1186.
29. Tugaut, B., Hennig, M., Lambert, J., Tschiesner, U., Mitra Vahdati-Bolouri, M. R. C. P. 2016, "Relationship Between FEV 1 and Patient-Reported Outcomes Changes: Results of a Meta-Analysis of Randomized Trials in Stable COPD", *Chronic Obstructive Pulmonary Diseases: Journal of the COPD Foundation*, vol. 3, no. 2, pp. 519-538.
30. GlaxoSmithKline (GSK) 2015, *Reporting and Analysis Plan for 201316 German Value Dossier; A Randomized, Blinded, Double-dummy, Parallelgroup Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Umeclidinium (UMEC) 62.5 mcg compared with Tiotropium 18 mcg in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (201316-App16.1.19-RAP)*, GlaxoSmithKline. (eingesehen am 20-7-2015)
31. GlaxoSmithKline (GSK) 2015, *Definition der Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse*. (eingesehen am 7-10-2015)
32. Tashkin, D. P. 2010, "Long-acting anticholinergic use in chronic obstructive pulmonary disease: efficacy and safety", *Current opinion in pulmonary medicine*, vol. 16, no. 2, pp. 97-105.
33. Anthonisen, N. R., Connett, J. E., Enright, P. L., Manfreda, J. 2002, "Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study", *American journal of respiratory and critical care medicine*, vol. 166, no. 3, pp. 333-339.
34. Benfield, T., Lange, P., Vestbo, J. +. 2008, "COPD stage and risk of hospitalization for infectious disease", *CHEST Journal*, vol. 134, no. 1, pp. 46-53.
35. Mozzicato, P. 2007, "Standardised MedDRA Queries", *Drug safety*, vol. 30, no. 7, pp. 617-619.
36. GlaxoSmithKline (GSK) 2014, *A Randomized, Blinded, Double-dummy, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Umeclidinium (UMEC) 62.5 mcg compared with Tiotropium 18 mcg in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (201316-App 16.1.1-Amend 2)*, GlaxoSmithKline. (eingesehen am 8-10-2014)
37. European Medicine Agency (EMA) 28-3-2014, "Assessment Report Anoro"

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR -  
Public assessment report/human/002751/WC500168425.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002751/WC500168425.pdf) (eingesehen am 17-5-2016)

38. GlaxoSmithKline (GSK) 2015, *A Randomized, Blinded, Double-dummy, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Umeclidinium (UMEC) 62.5 mcg Compared with Tiotropium 18 mcg in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (201316-Study Report)*, GlaxoSmithKline. (eingesehen am 18-5-2016)
39. Bradburn, M. J., Deeks, J. J., Berlin, J. A., Russell Localio, A. 2007, "Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events", *Statistics in medicine*, vol. 26, no. 1, pp. 53-77.
40. Pritzkeleit, R., Beske, F., Katalinic, A. 2010, "Erkrankungszahlen in der Pneumologie - Eine Projektion bis 2060", *Pneumologie*, vol. 64, no. 09, pp. 535-540.
41. Hoogendoorn, M., Feenstra, T. L., Schermer, T. R., Hesselink, A. E., Rutten-van Mölken, M. P. 2006, "Severity distribution of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Dutch general practice", *Respiratory medicine*, vol. 100, no. 1, pp. 83-86.
42. Geldmacher, H., Biller, H., Herbst, A., Urbanski, K., Allison, M., BURST, A. S., Hohlfeld, J. M., Welte, T. 2008, "Die Prävalenz der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) in Deutschland: Ergebnisse der BOLD-Studie", *Deutsche medizinische Wochenschrift*, vol. 133, no. 50, pp. 2609-2614.
43. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), and Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2012, "Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) COPD Langfassung Version 1.9 Januar 2012 basierend auf der Fassung vom Februar 2006"

<http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/copd/copd-vers1.9-lang.pdf> (eingesehen am 24-2-2012)

44. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) 13-5-2016, "Suchanfrage Arzneimittel-Informationssystem DIMDI"

<https://portal.dimdi.de/premiumsearch/servlet/FlowController/Search> (eingesehen am 13-5-2016)

45. Chiesi GmbH 2015, *Fachinformation Foster® Nexthaler® 100Mikrogramm/6 Mikrogramm pro Dosis*, Chiesi GmbH. (eingesehen am 13-5-2016)

46. Wissenschaftliches Institut der AOK (WidO) and Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) 2016, "Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen - Amtliche Fassung des ATC-Indexes mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2016"

[http://www.wido.de/amtl\\_atc-code.html](http://www.wido.de/amtl_atc-code.html) (eingesehen am 19-2-2016)

47. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 4-2-2016, "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 - Tiotropium/Olodaterol"

[https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3575/2016-02-04\\_AM-RL-XII\\_Tiotropium\\_Olodaterol\\_2015-08-15-D-175\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3575/2016-02-04_AM-RL-XII_Tiotropium_Olodaterol_2015-08-15-D-175_TrG.pdf) (eingesehen am 12-5-2016)

48. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 16-7-2015, "Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Acclidiniumbromid/Formoterol"

[https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2293/2015-07-16\\_AM-RL-XII\\_Aclidiniumbromid-Formoterol\\_2015-02-01-D-155\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2293/2015-07-16_AM-RL-XII_Aclidiniumbromid-Formoterol_2015-02-01-D-155_BAnz.pdf) (eingesehen am 12-5-2016)

49. AstraZeneca GmbH 2015, "Fachinformation Symbicort® Turbohaler® 160/4,5 Mikrogramm/Dosis Pulver zu Inhalation"

<http://www.fachinfo.de/suche/fi/006746> (eingesehen am 13-5-2016)

50. AstraZeneca GmbH 2015, "Fachinformation Symbicort® Turbohaler® 320/9 Mikrogramm/Dosis Pulver zur Inhalation"

<http://www.fachinfo.de/suche/fi/007354> (eingesehen am 13-5-2016)

## Anhang

### Anhang A.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### Anhang A.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Tabelle 7 (Anhang): Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie (Population) Behandlungsarm	N	Vorgeschichte Rauchverhalten			Raucherstatus	
		Rauchend verbrachte Jahre Mittelwert (SD)	Zigaretten pro Tag Mittelwert (SD)	Packungsjahre [1] Mittelwert (Min-Max)	Aktuelle Raucher bei Screening n (%)	Ehemalige Raucher bei Screening n (%)
<b>201316 (ITT-Non-ICS)</b> 3 UMEC 62,5 mcg 4 Tiotropium 18 mcg	4.	7.	10.	13.	16.	19.
	5.	8. 40,2 (10,40)	11. 21,53 (8,737)	14. 43,02 (10,0- 115,0)	17. 144 (57)	20. 110 (43)
		9. 38,5 (10,80)	12. 21,97 (10,102)	15. 41,64 (10,0- 224,0)	18. 158 (58)	21. 115 (42)
	6.					
<b>201316 (ITTG-Non-ICS)</b> 5 UMEC 62,5 mcg 6 Tiotropium 18 mcg	22.	25.	28.	31.	34.	37.
	23.	26. 38,9 (10,44)	29. 21,65 (10,234)	32. 40,77 (10,0- 90,0)	35. 27 (69)	38. 12 (31)
		27. 39,1 (9,18)	30. 21,03 (9,178)	33. 39,67 (10,0- 76,0)	36. 29 (74)	39. 10 (26)
	24.					

Quelle: (<sup>12</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2016) Tabelle 1.5, 1.6, 1.9, 1.10  
 [1] Packungsjahre = (Anzahl pro Tag geraucher Zigaretten/20) x Anzahl rauchend verbrachte Jahre.

Studie (Population) Behandlungsarm	N	Dauer der COPD Erkrankung in Jahren bei Screening							COPD Typ bei Screening [1]	
		<1 n (%)	≥1 - <5 n (%)	≥5 - <10 n (%)	≥10 - <15 n (%)	≥15 - <20 n (%)	≥20 - <25 n (%)	≥25 n (%)	Chronische Bronchitis n (%)	Emphysem n (%)
<b>201316 (ITT-Non-ICS)</b>	40.	43.	46.	49.	52.	55.	58.	61.	64.	67.
7 UMEC 62,5 mcg	41.	44. 31	47. 86	50. 78	53. 34	56. 15	59. 6	62. 4	65. 189	68. 121
8 Tiotropium 18 mcg		(1 2)	(3 4)	(3 1)	(1 3)	(6 57. 13	(2 60. 3	(2 63. 5	(75) 66. 204	(48) 69. 136
	42.	45. 23	48. 12	51. 74	54. 31	(5)	(1)	(2)	(75)	(50)
		(8)	4 5)	(2 7)	(1 1)					
<b>201316 (ITTG-Non-ICS)</b>	70.	73.	76.	79.	82.	85.	88.	91.	94.	97.
9 UMEC 62,5 mcg	71.	74. 2	77. 14	80. 11	83. 7	86. 3	89. 2	92. 0	95. 24	98. 19
10 Tiotropium 18 mcg		(5)	(3 6)	(2 8)	(1 8)	(8 87. 3	(5 90. 1	(5) 93. 2	(63) 96. 28	(50) 99. 17
	72.	75. 1	78. 14	81. 11	84. 7	(8)	(3)	(5)	(72)	(44)
		(3)	(3 6)	(2 8)	(1 8)					
[1] Mehrfachauswahl möglich Quelle: <sup>(12)</sup> GlaxoSmithKline (GSK) 2016, Tabelle 1.8, 1.12)										

**Anhang A.2 Studienabbruch**  
**Anhang A.2.1 Endpunkt: Studienabbruch**

Tabelle 8 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Studienabbruch - ITT-Non-ICS-Population

Studie	Ergebnisse für Studienabbruch – ITT-Non-ICS-Population		
	11	UMEC 62,5	Tiotropium
201316	12 N	100.254	101.273
13	14 Anzahl Personen, mit vorzeitigem Studienabbruch, n (%)	102.20 (8)	103.24 (9)
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 12</b>			
<b>Odds Ratio</b>			0,89
95% Konfidenzintervall			(0,48; 1,65)
<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>			-0,92
95% Konfidenzintervall			(-5,63; 3,80)
<b>Relatives Risiko</b>			0,90
95% Konfidenzintervall			(0,51; 1,58)
p-Wert			0,754
statistische Methodik			p-Wert: Fisher's Exact Test
Quellen: <sup>(12)</sup> GlaxoSmithKline (GSK) 2016, Tabelle 3.135, 3.136, 3.137)			

Tabelle 9 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Studienabbruch - ITT-Non-ICS-Population - Abbruchgründe

Studie	Ergebnisse für Studienabbruch – ITT-Non-ICS-Population - Abbruchgründe		
	15	UMEC 62,5	Tiotropium
201316	16 N	104.254	105.273
17	18 Anzahl Personen, mit vorzeitigem Studienabbruch, n (%)	106.20 (8)	107.24 (9)
19	<b>Primärer Abbruchgrund</b>		
20	21 Unerwünschtes Ereignis n (%)	108.7 (3)	109.5 (2)
22	23 Fehlende Wirksamkeit n (%)	110.3 (1)	111.4 (1)
24	25 COPD Exazerbation n (%)	112.1 (<1)	113.1 (<1)
26	27 Protokollverletzung n (%)	114.2 (<1)	115.4 (1)
28	29 Lost to follow-up n (%)	116.2 (<1)	117.2 (<1)
30	31 Patientenentscheidung n (%)	118.6 (2)	119.9 (3)
32	33 Belastung durch die Studienprozeduren n (%)	120.0	121.1 (<1)
34	35 Andere Gründe n (%)	122.3 (1)	123.5 (2)

Studie	Ergebnisse für Studienabbruch – ITT-Non-ICS-Population - Abbruchgründe		
	15	UMEC 62,5	Tiotropium
Quellen: ( <sup>12</sup> GlaxoSmithKline (GSK) 2016, Tabelle 1.7)			

Tabelle 10 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Studienabbruch - ITTG-Non-ICS-Population

Studie	Ergebnisse für Studienabbruch – ITTG-Non-ICS-Population		
	36	UMEC 62,5	Tiotropium
201316	37 N	124.39	125.39
38	39 Anzahl Personen, mit vorzeitigem Studienabbruch, n (%)	126.4 (10)	127.4 (10)
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 12</b>			
<b>Odds Ratio</b>			1,00
95% Konfidenzintervall			(0,23; 4,32)
<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>			0,00
95% Konfidenzintervall			(-13,47; 13,47)
<b>Relatives Risiko</b>			1,00
95% Konfidenzintervall			(0,27; 3,72)
p-Wert			1,000
statistische Methodik		p-Wert: Fisher's Exact Test	
Quellen: ( <sup>12</sup> GlaxoSmithKline (GSK) 2016, Tabelle 3.138, 3.139, 3.140)			

Tabelle 11 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Studienabbruch - ITTG-Non-ICS-Population - Abbruchgründe

Studie	Ergebnisse für Studienabbruch – ITTG-Non-ICS-Population - Abbruchgründe		
	40	UMEC 62,5	Tiotropium
201316	41 N	128.39	129.39
42	43 Anzahl Personen, mit vorzeitigem Studienabbruch, n (%)	130.4 (10)	131.4 (10)
44	<b>Primärer Abbruchgrund</b>		
45	46 Unerwünschtes Ereignis n (%)	132.1 (3)	133.1 (3)
47	48 Fehlende Wirksamkeit n (%)	134.0	135.0
49	50 COPD Exazerbation n (%)	136.0	137.0
51	52 Protokollverletzung n (%)	138.0	139.1 (3)
53	54 Lost to follow-up n (%)	140.0	141.0

Studie	Ergebnisse für Studienabbruch – ITTG-Non-ICS-Population - Abbruchgründe		
	40	UMEC 62,5	Tiotropium
55	56 (%)	Patientenentscheidung n 142.3 (8)	143.2 (5)
57	58 (%)	Belastung durch die Studienprozeduren n 144.1 (3)	145.0
59	60 (%)	Andere Gründe n 146.2 (5)	147.1 (3)

Quellen: <sup>(12)</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2016, Tabelle 1.11)

## Anhang A.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen – Endpunkte RCT

### Anhang A.3.1 Endpunkt: CAT Responder

Tabelle 12 (Anhang): Ergebnisse für CAT Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zu Woche 4) – ITT-Non-ICS-Population

Studie	Ergebnisse für CAT Responder – ITT-Non-ICS-Population		
	61	UMEC 62,5	Tiotropium
201316	62 N	148.254	149.273
63	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium zu Woche 4 – Odds Ratio</b>		
64	65 n [1]	150.254	151.273
66	67 Responder n (%) [2]	152.113 (44)	153.114 (42)
68	69 <b>Odds Ratio</b>	154.1,10	
70	71 95% Konfidenzintervall	155.(0,77; 1,57)	
72	73 p-Wert	156.0,617	
74	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium zu Woche 4 – Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko</b>		
75	76 n [3]	157.254	158.273
77	78 Responder n (%) [2]	159.113 (44)	160.114 (42)
79	80 <b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	161.2,73	
81	82 95% Konfidenzintervall	162.(-5,73; 11,19)	
83	84 <b>Relatives Risiko</b>	163.1,07	
85	86 95% Konfidenzintervall	164. (0,88; 1,30)	
87	88 p-Wert [4]	165.0,539	
89	90 statistische Methodik	91 Odds Ratio: Logistische Regression mit den Kovariablen: Medikation, CAT Baselinewert, TFH-Population und Ländergruppe (Amerika, EU, andere).	
		92 [1] Anzahl der Patienten mit Baselinewerten und mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt im logistischen Regression Modell	
		93 [2] Patienten mit einem Baselinewert und einem CAT Score von mindestens 2 Einheiten unter dem Baselinewert. Patienten mit Baselinewerten und fehlenden Werten zu Woche 4 werden als Non-Responder gewertet.	
		94 [3] Anzahl der Patienten mit Baselinewerten	
		95 [4] p-Wert: Fisher's Exact Test	

Quellen: <sup>(12)</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2016, Tabelle 2.90, 2.91)

Tabelle 13 (Anhang): Ergebnisse für CAT Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zu Woche 4, 12, 16, 20) – ITTG-Non-ICS-Population

Studie	Ergebnisse für CAT Responder – ITTG-Non-ICS-Population		
	96	UMEC 62,5	Tiotropium
201316	97	N	166.39
98	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium zu Woche 4 – Odds Ratio</b>		
99	100	n [1]	168.39
101	102	Responder n (%) [2]	170.16 (41)
103	104	<b>Odds Ratio</b>	172.1,66
105	106	95% Konfidenzintervall	173.(0,63; 4,40)
107	108	p-Wert	174.0,305
109	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium zu Woche 4 – Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko</b>		
110	111	n [3]	175.39
112	113	Responder n (%) [2]	177.16 (41)
114	115	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	179.10,26
116	117	95% Konfidenzintervall	180.(-10,91; 31,43)
118	119	<b>Relatives Risiko</b>	181.1,33
120	121	95% Konfidenzintervall	182.(0,73; 2,44)
122	123	p-Wert [4]	183.0,479
124	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium zu Woche 12 – Odds Ratio</b>		
125	126	n [1]	184.39
127	128	Responder n (%) [2]	186.20 (51)
129	130	<b>Odds Ratio</b>	188.2,65
131	132	95% Konfidenzintervall	189.(1,03; 6,79)
133	134	p-Wert	190.0,043
135	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium zu Woche 12 – Absolute Risikoreduktion (%) und Relatives Risiko</b>		
136	137	n [3]	191.39
138	139	Responder n (%) [2]	193.20 (51)
140	141	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	195.23,08
142	143	95% Konfidenzintervall	196.(1,97; 44,18)
144	145	<b>Relatives Risiko</b>	197.1,82
146	147	95% Konfidenzintervall	198.(1,01; 3,27)
148	149	p-Wert [4]	199.0,063
150	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium zu Woche 16 – Odds Ratio</b>		
151	152	n [1]	200.39
153	154	Responder n (%) [2]	202.14 (36)
155	156	<b>Odds Ratio</b>	204.1,19



Tabelle 14 (Anhang): Ergebnisse für CAT Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Repeated Measurement Modell bis Woche 4 und bis Woche 12) – ITT-Non-ICS-Population

Studie	Ergebnisse für CAT Responder – ITT-Non-ICS-Population		
	209	UMEC 62,5	Tiotropium
<b>201316</b>	<b>210</b> N	232.254	233.273
<b>211</b>	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 4 – Odds Ratio</b>		
<b>212</b>	213 n [1]	234.254	235.273
<b>214</b>	215 Responder n (%) [2]	236.113 (44)	237.114 (42)
<b>216</b>	<b>217 Odds Ratio</b>	238.1,10	
<b>218</b>	219 95% Konfidenzintervall	239.(0,77; 1,57)	
<b>220</b>	221 p-Wert	240.0,609	
<b>222</b>	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 12 – Odds Ratio</b>		
<b>223</b>	224 n [1]	241.254	242.273
<b>225</b>	226 Responder n (%) [2]	243.129 (51)	244.114 (42)
<b>227</b>	<b>228 Odds Ratio</b>	245.1,43	
<b>229</b>	230 95% Konfidenzintervall	246.(1,00; 2,04)	
<b>231</b>	232 p-Wert	247.0,047	
	234 statistische Methodik	235 Odds Ratio: MMRM Modell mit den Kovariablen: Medikation, CAT Baselinewert, TFH-Population und Ländergruppe (Amerika, EU, andere), Interaktionsterme für Visite mit Medikation und Visite mit Baseline.	
		236 [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitraum im MMRM Modell	
<b>233</b>		237 [2] Patienten mit einem Baselinewert und einem CAT Score von mindestens 2 Einheiten unter dem Baselinewert. Patienten mit fehlenden Baselinewerten oder Patienten mit vorhandenem Baselinewert und fehlenden Werten zu allen nachfolgenden Zeitpunkten werden als Non-Responder gewertet. Diese Klassifikation erfolgt nicht, wenn der CAT Score zum betrachteten Zeitpunkt fehlt, zu späteren Zeitpunkten jedoch vorhanden ist.	

Quellen: <sup>(12)</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2016, Tabelle 2.100)

1.

Tabelle 15 (Anhang): Ergebnisse für CAT Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Repeated Measurement Modell bis Woche 4, Woche 12, Woche 16, Woche 20, Woche 24) – ITTG-Non-ICS-Population

Studie	Ergebnisse für CAT Responder – ITTG-Non-ICS-Population		
	238	UMEC 62,5	Tiotropium
<b>201316</b>	<b>239</b> N	248.39	249.39
<b>240</b>	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 4 – Odds Ratio</b>		
<b>241</b>	242 n [1]	250.39	251.39
<b>243</b>	244 Responder n (%) [2]	252.16 (41)	253.12 (31)
<b>245</b>	<b>246 Odds Ratio</b>	254.1,67	
<b>247</b>	248 95% Konfidenzintervall	255.(0,61; 4,55)	

Studie	Ergebnisse für CAT Responder – ITTG-Non-ICS-Population	
	238	UMEC 62,5
		Tiotropium
249	250	p-Wert
		256.0,312
251	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 12 – Odds Ratio</b>	
252	253	n [1]
		257.39
254	255	Responder n (%) [2]
		259.20 (51)
256	257	<b>Odds Ratio</b>
		261.2,65
258	259	95% Konfidenzintervall
		262.(1,00; 7,05)
260	261	p-Wert
		263.0,051
262	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 16 – Odds Ratio</b>	
263	264	n [1]
		264.39
265	266	Responder n (%) [2]
		266.14 (36)
267	268	<b>Odds Ratio</b>
		268.1,14
269	270	95% Konfidenzintervall
		269.(0,42; 3,12)
271	272	p-Wert
		270.0,790
273	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 20 – Odds Ratio</b>	
274	275	n [1]
		271.39
276	277	Responder n (%) [2]
		273.16 (41)
278	279	<b>Odds Ratio</b>
		275.1,37
280	281	95% Konfidenzintervall
		276.(0,53; 3,57)
282	283	p-Wert
		277.0,510
284	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 24 – Odds Ratio</b>	
285	286	n [1]
		278.39
287	288	Responder n (%) [2]
		280.20 (51)
289	290	<b>Odds Ratio</b>
		282.1,47
291	292	95% Konfidenzintervall
		283.(0,58; 3,74)
293	294	p-Wert
		284.0,409
	296	statistische Methodik
	297	Odds Ratio: MMRM Modell mit den Kovariablen: Medikation, CAT Baselinewert, TFH-Population, Interaktionsterme für Visite mit Medikation und Visite mit Baseline.
	298	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitraum im MMRM Modell
295	299	[2] Patienten mit einem Baselinewert und einem CAT Score von mindestens 2 Einheiten unter dem Baselinewert. Patienten mit fehlenden Baselinewerten oder Patienten mit vorhandenem Baselinewert und fehlenden Werten zu allen nachfolgenden Zeitpunkten werden als Non-Responder gewertet. Diese Klassifikation erfolgt nicht, wenn der CAT Score zum betrachteten Zeitpunkt fehlt, zu späteren Zeitpunkten jedoch vorhanden ist.
Quellen: <sup>12</sup> GlaxoSmithKline (GSK) 2016, Tabelle 2.101		

## 2.

## Anhang A.3.2 Endpunkt: COPD Exazerbationen

### 3.

Tabelle 16 (Anhang): Ergebnisse für COPD Exazerbationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - ITT-Non-ICS-Population

Studie	Ergebnisse für COPD Exazerbationen – ITT-Non-ICS-Population		
	300		
		<b>UMEC 62,5</b>	<b>Tiotropium</b>
<b>201316</b>	<b>301</b> N	285.254	286.273
	<b>Exazerbationen mit moderatem und schwerem Schweregrad</b>		
<b>302</b>	303 Anzahl Personen mit mindestens einer Exazerbation während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	287.25 (10)	288.21 (8)
<b>304</b>	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 12</b>		
<b>305</b>	<b>306</b> Odds Ratio		289.1,31
<b>307</b>	308 95% Konfidenzintervall		290.(0,71; 2,40)
<b>309</b>	<b>310</b> Absolute Risikoreduktion (%)		291.2,15
<b>311</b>	312 95% Konfidenzintervall		292.(-2,69; 6,99)
<b>313</b>	<b>314</b> Relatives Risiko		293.1,28
<b>315</b>	316 95% Konfidenzintervall		294. (0,73; 2,23)
<b>317</b>	318 p-Wert		295.0,441
<b>319</b>	320 statistische Methodik	321 p-Wert: Fisher's Exact Test	
Quelle: <sup>12</sup> GlaxoSmithKline (GSK) 2016, Tabelle 3.129, 3.130, 3.131)			

Tabelle 17 (Anhang): Ergebnisse für COPD Exazerbationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - ITTG-Non-ICS-Population

Studie	Ergebnisse für COPD Exazerbationen – ITTG-Non-ICS-Population		
	322		
		<b>UMEC 62,5</b>	<b>Tiotropium</b>
<b>201316</b>	<b>323</b> N	296.39	297.39
	<b>Exazerbationen mit moderatem und schwerem Schweregrad</b>		
<b>324</b>	325 Anzahl Personen mit mindestens einer Exazerbation während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	298.8 (21)	299.6 (15)
<b>326</b>	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 24</b>		
<b>327</b>	<b>328</b> Odds Ratio		300.1,42
<b>329</b>	330 95% Konfidenzintervall		301.(0,44; 4,56)
<b>331</b>	<b>332</b> Absolute Risikoreduktion (%)		302.5,13
<b>333</b>	334 95% Konfidenzintervall		303.(-11,87; 22,12)
<b>335</b>	<b>336</b> Relatives Risiko		304.1,33
<b>337</b>	338 95% Konfidenzintervall		305.(0,51; 3,49)

<b>Studie</b>	<b>Ergebnisse für COPD Exazerbationen – ITTG-Non-ICS-Population</b>		
	322		<b>UMEC 62,5</b>
			<b>Tiotropium</b>
<b>339</b>	340	p-Wert	306.0,769
<b>341</b>	342	statistische Methodik	343 p-Wert: Fisher's Exact Test
Quellen: ( <sup>12</sup> GlaxoSmithKline (GSK) 2016 , Tabelle 3.132, 3.133, 3.134)			

### Anhang A.3.3 Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 18 (Anhang): Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich, ohne Exazerbationen) bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - ITT-Non-ICS-Population

Studie	Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* (nicht tödlich, ohne Exazerbationen) – ITT-Non-ICS-Population		
	UMEC 62,5	Tiotropium	
201316	N	254	273
	Anzahl Personen mit mindestens einem SUE (nicht tödlich, ohne Exazerbationen) während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	10 (4)	5 (2)
	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 12</b>		
	<b>Odds Ratio</b>	2,20	
	95% Konfidenzintervall	(0,74; 6,52)	
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	2,11	
	95% Konfidenzintervall	(-0,77; 4,98)	
	<b>Relatives Risiko</b>	2,15	
	95% Konfidenzintervall	(0,74; 6,20)	
	p-Wert	0,191	
	statistische Methodik p-Wert: Fisher's Exact Test		
*SUEs mit MedDRA Preferred Term "Chronic obstructive pulmonary disease" fließen nicht in diese Auswertung mit ein Quellen: <sup>(12)</sup> GlaxoSmithKline (GSK) 2016, Tabelle 3.141, 3.142, 3.143)			

Tabelle 19 (Anhang): Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich, ohne Exazerbationen) bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - ITTG-Non-ICS-Population

Studie	Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* (nicht tödlich, ohne Exazerbationen) – ITTG-Non-ICS-Population		
	UMEC 62,5	Tiotropium	
201316	N	39	39
	Anzahl Personen mit mindestens einem SUE (nicht tödlich, ohne Exazerbationen) während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	3 (8)	0
	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 24</b>		
	<b>Odds Ratio</b>	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	7,69	
	95% Konfidenzintervall	(-0,67; 16,06)	

Studie	Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* (nicht tödlich, ohne Exazerbationen) – ITTG-Non-ICS-Population	
	UMEC 62,5	Tiotropium
	<b>Relatives Risiko</b>	NBB
	95% Konfidenzintervall	NBB
	p-Wert	NB
	statistische Methodik	p-Wert: Fisher's Exact Test

NBB=nicht berechenbar, NB=nicht berechnet

\*SUEs mit MedDRA Preferred Term "Chronic obstructive pulmonary disease" fließen nicht in diese Auswertung mit ein

Quellen: (<sup>12</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2016, Tabelle 3.144, 3.145, 3.146)

Tabelle 20 (Anhang): Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen (ohne Exazerbationen) bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Non-ICS-Population

Studie	Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen* (ohne Exazerbationen) – ITT-Non-ICS-Population	
	UMEC 62,5	Tiotropium
201316	N	254
	Studienabbruch wegen UE (ohne Exazerbationen), n (%)	6 (2)
	<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 12</b>	
	<b>Odds Ratio</b>	1,30
	95% Konfidenzintervall	(0,39; 4,30)
	<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	0,53
	95% Konfidenzintervall	(-1,92; 2,98)
	<b>Relatives Risiko</b>	1,29
	95% Konfidenzintervall	(0,40; 4,17)
	p-Wert	0,765
	statistische Methodik	p-Wert: Fisher's Exact Test

\*UEs mit MedDRA Preferred Term "Chronic obstructive pulmonary disease" fließen nicht in diese Auswertung mit ein

Quellen: (<sup>12</sup>GlaxoSmithKline (GSK) 2016, Tabelle 3.141, 3.142, 3.143)

Tabelle 21 (Anhang): Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen (ohne Exazerbationen) bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITTG-Non-ICS-Population

Studie	Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen* (ohne Exazerbationen) – ITTG-Non-ICS-Population	
	UMEC 62,5	Tiotropium
201316	N	39
	Studienabbruch wegen UE (ohne Exazerbationen), n (%)	1 (3)

Studie	Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen* (ohne Exazerbationen) – ITTG-Non-ICS-Population	
	UMEC 62,5	Tiotropium
<b>Behandlungsunterschied zu Tiotropium bis Woche 24</b>		
<b>Odds Ratio</b>	1,00	
95% Konfidenzintervall	(0,06; 16,58)	
<b>Absolute Risikoreduktion (%)</b>	0,00	
95% Konfidenzintervall	(-7,02; 7,02)	
<b>Relatives Risiko</b>	1,00	
95% Konfidenzintervall	(0,06; 15,43)	
p-Wert	1,000	
statistische Methodik	p-Wert: Fisher's Exact Test	
<p>*UEs mit MedDRA Preferred Term "Chronic obstructive pulmonary disease" fließen nicht in diese Auswertung mit ein            Quellen: (12GlaxoSmithKline (GSK) 2016, Tabelle 3.144, 3.145, 3.146)</p>		

## 7.2 Stellungnahme des Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)

Datum	23.05.2016
Stellungnahme zu	Umeclidinium (Incruse®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch / Dr. Sebastian Werner</i>

## 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 2. Mai 2016 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für Umeclidinium Incruse® von GlaxoSmithKline GmbH &amp; Co KG veröffentlicht.</p> <p>Umeclidinium wird als bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angewendet. Das IQWiG unterscheidet bei der Bewertung zwei Fragestellungen: (1) Patienten mit COPD-Schweregrad II und Patienten mit COPD-Schweregrad <math>\geq</math> III mit <math>&lt;</math> 2 Exazerbationen pro Jahr sowie (2) Patienten mit COPD-Schweregrad <math>\geq</math> III mit <math>\geq</math> 2 Exazerbationen pro Jahr.</p> <p>Für beide Fragestellungen sieht das IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt an. Bei der für (1) vorgelegten direkt vergleichenden Studie gegenüber Tiotropium, zeigten sich nach Aussagen des IQWiG auf keinem der Endpunkte statistisch signifikante Unterschiede. Für Fragestellung (2) hatte der Hersteller nach Angaben des IQWiG keine Daten vorgelegt.</p>	
<p><b>Ausschluss der Ergebnisse zu 12 Wochen</b></p> <p>Aus der ursprünglichen randomisierten Studienpopulation von insgesamt 1017 Patienten (UMEC (N = 509) bzw. TIO (N = 508)) werden in der vorliegenden Nutzenbewertung lediglich 78 Patienten (UMEC (N = 39) bzw. TIO (N = 30)) berücksichtigt.</p> <p>Ausschlaggebend hierfür sind zunächst die Vorgaben des G-BA zur</p>	<p>Siehe Ausführungen zum Punkt „Studiendauer/CAT-Responder“ bei der Stellungnahme von GlaxoSmithKline.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zweckmäßigen Vergleichstherapie, woraus die Fragestellung 1 lediglich Erwachsene mit COPD-Schweregrad II und Erwachsene mit COPD-Schweregrad <math>\geq</math> III mit <math>&lt; 2</math> Exazerbationen pro Jahr ohne ICS-Gebrauch umfasst. Dies wurde vom pU entsprechend den Vorgaben des G-BA im Dossier berücksichtigt. Die im Verfahren so geforderte Reduktion der relevanten Studienpopulationen führt zu einem Power-Verlust. Demzufolge gestaltet es sich schwieriger statistisch signifikante Ergebnisse zu zeigen. Dies bleibt in der Nutzenbewertung unberücksichtigt.</p> <p>Eine weitere Einschränkung der Studienpopulation findet aufgrund der Vorgaben des IQWiG zur Studiendauer von mindestens 24 Wochen statt, wodurch verfügbare Ergebnisse einer größeren Studienpopulation zu 12 Wochen nicht herangezogen und auch nicht ergänzend berichtet werden. Dieses Vorgehen ist nach Auffassung des vfa nicht angemessen. Es erschließt sich aus methodischer Sicht nicht, warum die verfügbare Evidenz nach 12 Wochen als soweit irrelevant eingestuft wird, dass sie nicht erwähnenswert erscheint. Diese Ergebnisse sollten zur ergänzenden Einschätzung der Effekte auf COPD-Symptome herangezogen werden.</p>	

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme.

### 7.3 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	<< 09.05.2016 >>
Stellungnahme zu	<< Umeclidinium / Incruse® >>
Stellungnahme von	<< <i>Novartis Pharma GmbH</i> >>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Berücksichtigung der moderaten Exazerbationen als eigenständiger patientenrelevanter Endpunkt</b></p> <p>Auf den Seiten 35/36 des Bewertungsberichtes gibt das IQWiG bei der Benennung der patientenrelevanten Endpunkte an, für den Endpunkt „Exazerbationen“ die moderaten und schweren Fälle zusammengefasst zu haben. Der Endpunkt „moderate Exazerbationen“ wird allerdings nicht als einzelner Endpunkt betrachtet. Wir stimmen grundsätzlich einer Zusammenfassung zu, der Endpunkt „moderate Exazerbationen“ sollte aufgrund seiner Patientenrelevanz aber auch zusätzlich als eigenständiger patientenrelevanter Endpunkt betrachtet werden.</p>	<p>Für den Endpunkt „Exazerbationen (moderat und schwer)“ waren zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung keine Auswertungen vorhanden. Der pharmazeutische Unternehmer gibt in seiner schriftlichen Stellungnahme an, dass im Umeclidinium-Arm bei etwa 21 % und im Tiotropium-Arm bei etwa 15 % der Patienten eine Exazerbation auftrat. Diese Ergebnisse sind nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Ein Zusatznutzen von Umeclidinium im Vergleich zu Tiotropium für den Endpunkt „Exazerbationen“ ist damit nicht belegt. Die Anzahl der moderaten Exazerbationen wurden nicht separat für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V herangezogen.</p>

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme.

#### 7.4 Stellungnahme von Prof. Paul Jones

Datum	23.05.2016
Stellungnahme zu	Umeclidinium – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V
Stellungnahme von	Prof. Paul Jones  Professor of Respiratory Medicine at St George's, University of London  Global Medical Expert , GlaxoSmithKline, London, UK

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Paul Jones, Global Medical Expert, GSK, London, UK; Prof of Pulmonary Medicine St. George Respiratory Hospital, London

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die IQWiG-Nutzenbewertung enthält folgende Aussage (S.35): “Im Gegensatz zum pU wird der Endpunkt allerdings der Kategorie Morbidität und nicht der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet.“</p> <p>Folgender Text wurde vom englischen Text übersetzt. Das Original ist im Anhang 1 zu finden.</p> <p><b>Entwicklung des CAT als gesundheitsbezogenen Lebensqualität - Fragebogen</b></p> <p>Der COPD Assessment Test (CAT) wurde von einer wissenschaftlichen Arbeitsgruppe unter meiner Leitung als ein kurzer Fragebogen entwickelt, um den Einfluss von COPD auf den Gesundheitsstatus zu quantifizieren (1 Jones et al. 2009).</p> <p>Vorhandene krankheitsspezifische Messinstrumente zur Erfassung des Gesundheitszustands, wie beispielsweise der St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) sind reliabel, validiert und werden sehr häufig in klinischen Studien verwendet. Der SGRQ und die COPD-spezifische Version des SGRQ (SGRQ-C) sind sehr ausführlich und beruhen auf einem Berechnungsalgorithmus, der zu komplex für einen routinemäßigen Gebrauch in der klinischen Praxis ist. Der CAT wurde, unter Einbeziehung von Patienten, einer modernen Fragebogenmethodik aus der</p>	<p>Siehe Ausführungen zum CAT-Responder bei der Stellungnahme von GlaxoSmithKline auf den Seiten 42ff und 49.</p>

Stellungnehmer: Prof. Paul Jones, Global Medical Expert, GSK, London, UK; Prof of Pulmonary Medicine St. George Respiratory Hospital, London

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>psychometrischen Analyse und der Item-Response-Theorie von Rasch, die zur Identifizierung von Items für ein eindimensionales Instrument genutzt wurden, konzipiert. Dieser vom Patienten eigenständig ausgefüllte Fragebogen besteht aus acht Items zur Erfassung der verschiedenen Manifestationen der COPD und stellt damit ein einfaches Messinstrument für den Gesundheitszustand dar. Aufgrund der modernen Methoden, die bei der Fragebogenentwicklung des CAT verwendet wurden, konnte eine möglichst niedrige Anzahl an Items mit der größtmöglichen Reliabilität identifiziert werden, welche benötigt werden, um das gesamte Spektrum der Auswirkungen der COPD auf das Wohlbefinden und das tägliche Leben der Patienten adäquat abbilden zu können. Die auf allen Sprachversionen des Fragebogen getestete Korrelation (<sup>2</sup>Kwon et al. 2013) zwischen SGRQ und CAT ist hoch (typischerweise <math>r &gt; 0,8</math>), mit einem konsistenten Verhältnis bei dem ein SGRQ-Score von 10 einem CAT-Score von 4 entspricht. Mittlerweile gibt es eine große Anzahl an veröffentlichten Publikationen über den CAT (&gt;35), sowie zwei systematische Reviews (<sup>3</sup>Gupta et al. 2014; <sup>4</sup>Karloh et al. 2015). Einer dieser beiden Reviews kommt zu dem Ergebnis, dass die im Review enthaltenen Studien die Reliabilität und Validität des CAT unterstützen und dieser ein Messinstrument mit sensitiven Ansprechen auf Interventionen ist (<sup>3</sup>Gupta et al. 2014).</p> <p>Zusammenfassend messen beide, der CAT und der SGRQ, die Beeinträchtigung des Gesundheitszustandes bei der COPD. Der CAT wird als ein kürzeres und moderneres Messinstrument mit sehr ähnlichen Eigenschaften im Vergleich zum SGRQ angesehen. Der CAT hat den zusätzlichen Vorteil dass er aufgrund seiner Kürze für den Patienten weniger belastend ist und somit von diesem konsistenter ausgefüllt werden kann.</p>	

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme.

## Literaturverzeichnis

1. Jones, P. W., Harding, G., Berry, P., Wiklund, I., Chen, W. H., Leidy, N. K. 2009, "Development and first validation of the COPD Assessment Test", *European Respiratory Journal*, vol. 34, no. 3, pp. 648-654.
2. Kwon, N., Amin, M., Hui, D. S., Jung, K. S., Lim, S. Y., Ta, H. D., Thai, T. T. L., Jones, P. W. 2013, "Validity of the COPD assessment test translated into local languages for Asian patients", *CHEST Journal*, vol. 143, no. 3, pp. 703-710.
3. Gupta, N., Pinto, L. M., Morogan, A., Bourbeau, J. 2014, "The COPD assessment test: a systematic review", *European Respiratory Journal* p. erj00252-erj02014.
4. Karloh, M., Mayer, A. F., Maurici, R., Pizzichini, M. M., Jones, P. W., Pizzichini, E. 2015, "The COPD Assessment Test: what do we know so far?: A systematic review and meta-analysis about clinical outcomes prediction and classification of patients into GOLD stages", *CHEST Journal*.

## 7.5 Stellungnahme von Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Datum	23.05.2016
Stellungnahme zu	Umeclidinium/Incruse®
Stellungnahme von	<i>Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG</i> Binger Str. 173 55216 Ingelheim am Rhein

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 2. Mai 2016 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gem. § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Umeclidinium (Incruse®) (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2016).</p> <p>Das IQWiG kommt darin zusammenfassend zu dem Ergebnis, dass im Vergleich von Umeclidinium gegenüber Tiotropium für Patienten mit COPD-Schweregrad II und COPD-Schweregrad <math>\geq</math> III mit <math>&lt;</math> 2 Exazerbationen pro Jahr kein Zusatznutzen besteht. Für Patienten mit COPD-Schweregrad <math>\geq</math> III mit <math>\geq</math> 2 Exazerbationen pro Jahr sieht das IQWiG ebenfalls einen Zusatznutzen als nicht belegt an, da für diese Patienten seitens des pU keine Daten vorgelegt wurden.</p> <p>Boehringer Ingelheim International GmbH, in Deutschland vertreten durch die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG (nachfolgend BI genannt), ist Zulassungsinhaber der Arzneimittel Tiotropiumbromid (Spiriva®, Spiriva® Respimat) sowie Olodaterolhydrochlorid (Striverdi® Respimat®) und Tiotropiumbromid/Olodaterolhydrochlorid (Spiolto® Respimat®) (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG, 2014; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG, 2016a; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG, 2016b; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG, 2016c) die für die Dauerbehandlung der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) eingesetzt werden, und nimmt im Folgenden Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG.</p>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>1. Beteiligung von medizinisch-fachlichen Beratern und Patientenvertretern</b></p> <p>BI begrüßt ausdrücklich die Einbindung externer Sachverständiger und Patientenvertreter in der frühen Nutzenbewertung. In der vorliegenden Dossierbewertung (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2016) wurde jedoch ausgeführt, dass keine externen Sachverständigen die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen konnten und Anfragen bei Fachgesellschaften bezüglich einer Beteiligung erfolglos blieben. Für BI stellt sich in diesem Zusammenhang die Frage, welche Fachgesellschaften kontaktiert wurden.</p>	<p>Bezüglich der Beteiligung von Experten oder Patientenorganisationen sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht.</p> <p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen 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>
<p><b>2. Umfassende Information aller Teilnehmer in der mündlichen Anhörung</b></p> <p>Die mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA gibt stellungnehmenden Institutionen die Möglichkeit, sich zur Dossierbewertung des IQWiG zu äußern und an der wissenschaftlichen Diskussion teilzunehmen.</p> <p>Um eine umfassende und informierte Diskussion während einer mündlichen Anhörung führen zu können, ist es sinnvoll, dass alle Teilnehmer die Stellungnahmen der teilnehmenden Parteien erhalten. Nur mit gleichem Kenntnisstand in Bezug auf die eingereichten Stellungnahmen ist es möglich, die verschiedenen Themen der Anhörung angemessen zu bewerten und zu erörtern.</p> <p>Deshalb sollten zur Vorbereitung auf die mündliche Anhörung die beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen zum jeweiligen Verfahren an die Teilnehmer der Anhörung im Vorfeld verteilt werden.</p>	

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme.

## Literaturverzeichnis

- [1] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2014. SPIRIVA® 18 Mikrogramm. Verfügbar: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Aufgerufen am 2016-05-17].
- [2] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2016a. Spiriva® Respimat®. Verfügbar: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Aufgerufen am 2016-05-17].
- [3] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2016b. Striverdi® Respimat®. Verfügbar: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Aufgerufen am 2016-05-17].
- [4] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2016c. Spiolto® Respimat® 2,5 Mikrogramm/2,5 Mikrogramm pro Hub Lösung zur Inhalation. Verfügbar: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Aufgerufen am 2016-05-17].
- [5] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2015. 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 2016-05-03].
- [6] 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 2016-05-03].
- [7] 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 2016-05-03].
- [8] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2015a. 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 2016-05-03].
- [9] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2015b. 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 2016-05-03].
- [10] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2015c. IQWiG-Berichte – Nr. 337 Tiotropium/Olodaterol - Nutzenbewertung gemäß § 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 2016-05-03].
- [11] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2016. IQWiG-Berichte – Nr. 384 Umeclidinium – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1326/2016-04-28\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Umeclidinium.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1326/2016-04-28_Nutzenbewertung-IQWiG_Umeclidinium.pdf) [Aufgerufen am 2016-05-03].

## D. Anlagen

### 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**hier: Wirkstoff Umeclidinium**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 6. Juni 2016  
von 11.02 Uhr bis 11.32 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Geier  
Herr Dr. Penske

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

Frau Dr. Mohrlang  
Frau Schwarz  
Herr Dr. Welte  
Herr Westermayer

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

Frau Dr. Mailänder  
Frau Wilmer

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11.02 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, ganz herzlich willkommen zu unserer Anhörung im Rahmen des Verfahrens der frühen Nutzenbewertung von Umeclidinium. Basis der heutigen Anhörung ist die IQWiG-Dossierbewertung vom 28. April 2016. Zu dieser Dossierbewertung haben Stellung genommen GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG als Hersteller, Herr Professor Paul Jones, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Novartis Pharma GmbH und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss für das Protokoll die Anwesenheit feststellen. Ich begrüße Frau Dr. Mohrlang, Herrn Dr. Welte, Herrn Westermayer und Frau Schwarz für GlaxoSmithKline, Frau Geier und Herrn Dr. Penske von Boehringer, Frau Dr. Mailänder und Frau Wilmer von Novartis und Herrn Dr. Rasch für den vfa. Seien Sie uns herzlich willkommen.

Zunächst der übliche geschäftsleitende Hinweis. Wir führen Wortprotokoll, deshalb Name, entsendende Institution oder Unternehmen nennen, wenn Sie das Wort ergreifen, und bitte auch das Mikrofon benutzen.

Wir werden uns heute selbstverständlich mit allen vorgetragenen Punkten beschäftigen, die Sie adressieren. Ich würde zunächst dem pU die Gelegenheit zur einleitenden Stellungnahme geben. Wichtig wäre mir, dass wir uns mit der Endpunktkategorie CAT-Responder beschäftigen. Hier gibt es einige Fragestellungen, die sicherlich einer vertieften Diskussion bedürfen. – Wer möchte für den pharmazeutischen Unternehmer beginnen? – Bitte schön, Frau Dr. Mohrlang.

**Frau Dr. Mohrlang (GSK):** Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr verehrte Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses! Vielen Dank für die einleitenden Worte. Wir werden auf Ihre Punkte unmittelbar im Anschluss an meine Einführung eingehen. Als Erstes möchte ich ergänzend das GSK-Team vorstellen. Alle Kollegen, die hier anwesend sind, haben am Incruse-Dossier mitgearbeitet. Das ist zum einen zu meiner Linken Herr Dr. Welte. Er ist Leiter Neue Produkte und Gesundheitsökonomie. Dann haben wir Herrn Westermayer in der Mitte, er ist Senior Statistiker, und Frau Schwarz, sie ist Manager im Bereich von Herrn Welte im Bereich Gesundheitsökonomie und speziell für die COPD zuständig. Mein Name ist Cordula Mohrlang. Ich bin Internistin und Pneumologin und leite den Bereich Pneumologie.

Bevor wir auf die IQWiG-Bewertung und die wichtigen Punkte eingehen, möchte ich sehr kurz ausführen, dass Umeclidinium ein Vertreter der langwirksamen Anticholinergika ist und aufgrund seiner 24-Stunden-Wirkung einmal am Tag verabreicht wird, und dies zur Behandlung und Symptomkontrolle der COPD. Für die Nutzenbewertung von Umeclidinium haben wir eine direkt vergleichende Studie herangezogen. Komparator war Tiotropium, das über alle Schweregrade der COPD hinweg als GOLD-Standard in der Behandlung der Bronchodilatoren gilt. Primärer Endpunkt in dieser Studie war die Verbesserung der Lungenfunktion. In der Studie gab es dafür einen hoch signifikanten Vorteil von Umeclidinium vs. Tiotropium, und zwar für den Teilwert der Einsekundenkapazität. Neben dem untersuchten Komparator Tiotropium sind ebenso langwirksame Beta-2-Sympathomimetika und die Kombination daraus Bestandteil der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Bei Patienten mit zwei Exazerbationen im Vorjahr können zusätzlich inhalative Kortikosteroide gegeben werden. Zudem wurde vom G-BA ergänzt, dass in dem Anwendungsgebiet sowohl Patienten umfasst sind, bei denen langwirksame Beta-2-Mimetika und langwirksame Anticholinergika

in einem Alternativverhältnis stehen, als auch Patienten, bei denen ein Ergänzungsverhältnis vorliegt.

Wir stimmen mit dem G-BA vollständig überein, dass für eine chronische Erkrankung wie die COPD langfristige Daten wünschenswert sind. Um langfristige Daten auch für Deutschland zu bekommen und damit auch Erfahrungen aus den vergangenen Nutzenbewertungen umzusetzen, wurde die jetzt für das Dossier eingereichte ursprünglich auf 12 Wochen geplante globale Studie für die in Deutschland rekrutierten Patienten auf 24 Wochen verlängert. Leider konnte die Verlängerung der Studie nur für die deutsche Teilpopulation realisiert werden. Die Bedeutung von langfristigen Daten ist auch für uns absolut unbestritten. Uns ist absolut bewusst – das möchten wir hier ganz transparent sagen –, dass der jetzt vorgelegte Evidenzkörper für Umeclidinium nicht ideal ist. Wir sind aber dennoch der Auffassung, dass die vorhandenen Daten einen Hinweis oder zumindest einen Anhaltspunkt für eine Verbesserung der Lebensqualität bieten. Um die Aussagekraft zu erhöhen – damit möchte ich ganz bewusst einen Ausblick geben –, planen wir derzeit eine Studie speziell für patientenrelevante Outcome-Parameter mit einer Laufzeit von 24 Wochen. Wir freuen uns schon jetzt auf die zu dieser Studie noch in dieser Woche stattfindende G-BA-Beratung.

Lassen Sie mich sehr kurz noch auf die IQWiG-Bewertung eingehen. Sie hatten eben erwähnt, dass wir insbesondere über Lebensqualität sprechen wollen. Bevor ich das tue, will ich kurz zusammenfassen. Das IQWiG sieht für Umeclidinium keinen Zusatznutzen. Wir haben in unserem Dossier und in der Stellungnahme jedoch dargelegt, dass wir einen Hinweis für einen geringen Zusatznutzen als gegeben ansehen. Dazu ganz schnell eine Reflexion: einmal die Berücksichtigung von 12-Wochen-Daten. Der positive Effekt von Umeclidinium vs. Tiotropium ist nach 12 Wochen statistisch signifikant und nach 24 Wochen immer noch vorhanden, allerdings aufgrund der sehr geringen Patientenzahl der deutschen Population nicht statistisch signifikant. Dies wird in der Bewertung durch das IQWiG nicht berücksichtigt. Wir sind der Überzeugung, dass für eine vollständige Bewertung die gesamte verfügbare Evidenz einbezogen werden sollte, insbesondere bei der Erhebung der Lebensqualität, da gerade auch bei COPD-Patienten Schwankungen der selbst berichteten Lebensqualität sehr typisch sind und durchaus täglich vorkommen. Auch die Guideline der europäischen Zulassungsbehörde empfiehlt hier zusätzliche und mehrere Erhebungszeitpunkte, wobei es zur Studiendauer bei der Erhebung der Lebensqualität keine direkte Empfehlung gibt.

Mein zweiter Punkt ist der COPD-Assessment-Test. In der Nutzenbewertung konnte für die Lebensqualität ein Vorteil bezüglich des Endpunkts CAT, also COPD-Assessment-Test, gezeigt werden. Der CAT ist ein patientenberichteter Fragebogen, der, wie auch der St. Georgs's Respiratory Questionnaire, zur Erhebung des Gesundheitszustandes als Basis der Bestimmung der Lebensqualität entwickelt wurde. Aus diesem Grunde sind wir der Ansicht, dass beide Endpunkte somit unter Lebensqualität und nicht Morbidität eingeordnet werden sollten. Zu diesem Punkt hatte auch Professor Jones eine Stellungnahme eingereicht. Da möchte ich aus Transparenzgründen sagen, dass Herr Jones weiter klinisch tätig ist, aber seit dem letzten Jahr auch für GSK tätig ist. Entsprechend der EMA-Guideline haben wir ergänzend in unserer Stellungnahme, die Ihnen allen bekannt ist, die Responder-Analysen für alle Erhebungszeitpunkte des CAT nachgereicht. Ich denke, diese Punkte habe ich schon ausgeführt: Wir sind der Überzeugung, dass, auch wenn nach 24 Wochen keine statistische Signifikanz gegeben war, da auf jeden Fall etwas drin ist.

Der dritte und letzte Punkt, der uns, GSK, und auch mir persönlich sehr wichtig ist, ist der Hinweis auf das Inhalationsgerät. Für eine erfolgreiche COPD-Therapie sind nicht nur effektive Wirkstoffe wichtig, sondern auch ein Inhalationsgerät, das vom Patienten gut akzeptiert

wird und dafür sorgt, dass die Wirkstoffe da ankommen, wo sie ihre Wirkung entfalten. Hier zur Ergänzung: Das Umeclidinium wird im sogenannten Ellipta-Inhalator verabreicht, der besonders einfach zu handhaben ist. Unabhängig davon haben wir eine Studie durchgeführt, eine aktuelle Befragung von 200 COPD-Patienten, wo sich auch noch einmal herauskristallisierte, dass eine gute Akzeptanz und eine einfache Handhabung für die Adhärenz des Patienten entscheidend ist. Darüber hinaus bietet der Ellipta auch wenig kritische Fehler und einen geringen Schulungsaufwand. Mir ist vollständig bewusst – deshalb will ich das nicht weiter auswalzen –, dass wir das schon an anderer Stelle, Stichwort „Substitutionsausschlussliste“, dargelegt haben.

Zusammenfassend möchte ich in Bezug auf Umeclidinium betonen, dass wir der Überzeugung sind, dass Tiotropium und Umeclidinium gleichwertig sind, dass wir aber für die Lebensqualität einen positiven Effekt nach 12 Wochen zeigen konnten und dieser nach unserer Auffassung nach 24 Wochen weiterhin besteht. Aufgrund der geringen Patientenzahl der deutschen Teilpopulation war hier keine Signifikanz gegeben. Gegenüber dem GOLD-Standard Tiotropium sehen wir zusätzlich einen Vorteil durch das patientenpräferierte Device, das allerdings nicht Bestandteil der Nutzenbewertung ist. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit. Wir freuen uns sehr auf eine wertvolle Diskussion mit Ihnen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Dr. Mohrlang. – Ich schaue in die Runde. Fragen? – Frau Wieseler.

**Frau Dr. Wieseler:** Vielen Dank für Ihre Ausführungen. Sie haben die Frage des CAT in Abgrenzung zum SGRQ erwähnt. Das ist sicherlich ein Punkt, den wir diskutieren sollten. Die Einstufung von Fragebögen zur Lebensqualität bzw. zur Symptomatik ist nicht immer ganz leicht. Das ist eine Problematik, die nicht schwarz-weiß ist. Wir haben es häufig damit zu tun, dass wir Fragebögen haben, bei denen es fraglich ist, ob sie eher der Lebensqualität oder einer Symptomatik zuzuordnen sind. Die Frage ist, was dann Entscheidungskriterien sind, die uns dazu bringen, das in der einen oder anderen Richtung zu entscheiden.

Wir gehen da von der Definition der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus, die wir so definieren, dass das für uns der Einfluss der Erkrankung und ihrer Behandlung auf das physische, emotionale und soziale Wohlbefinden des Patienten ist. Es geht also um ein multidimensionales Konstrukt. Das ist etwas anderes als die Beschreibung einer Symptomatik im Bereich zum Beispiel COPD, wo es darum geht: Wie ist die Kurzatmigkeit ausgeprägt? Wie schwer ist sie, wie häufig erlebe ich Kurzatmigkeit? In diesem Spektrum bewegen wir uns. Es ist auf der einen Seite eine Beschreibung der Schwere und der Häufigkeit von Symptomen und auf der anderen Seite das multidimensionale Konstrukt von Lebensqualität, wo es sowohl um physisches Wohlbefinden als auch um emotionales und soziales Wohlbefinden geht. In diesem Spektrum versuchen wir sowohl den SGRQ als auch den CAT einzuordnen. Da sind wir auch mit dem SGRQ nicht 100-prozentig glücklich, muss ich sagen. Im Vergleich zu anderen Fragebögen, zum Beispiel den SF-36, der solche Fragen enthält wie: „Inwieweit ist durch Ihre Erkrankung die Interaktion mit Ihrer Familie oder Ihren Freunden eingeschränkt?“, ist der SGRQ auch nicht besonders ausgeprägt, was die Dimension, die nicht die physische Komponente betrifft, angeht. Wir sehen bei dem SGRQ trotzdem Punkte, die sich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zuordnen lassen. Da geht es zum Beispiel darum, dass der Patient seine Erkrankung als belastend in der Öffentlichkeit empfindet, dass er Ängste bezüglich seiner Erkrankung hat, dass er seine Krankheit nicht als unter Kontrolle empfindet und dass ihn das in seinen Aktivitäten des täglichen Lebens einschränkt. Das ist

für uns ein Fragebogen, der sich dem Spektrum der Lebensqualität zuneigt. Das ist beim CAT dann nicht mehr der Fall. Der ist auch viel weniger umfangreich, und die Fragen decken aus unserer Sicht die verschiedenen Dimensionen von Lebensqualität nicht ab, sondern sind einfach schwerpunktmäßig zur Beschreibung der Symptomatik geeignet. Herr Jones beschreibt in seiner Stellungnahme übrigens den Fragebogen als Fragebogen für den Health Status, den Gesundheitszustand. So würden wir ihn auch einschätzen. – Dies noch einmal zur Begründung der Abgrenzung von SGRQ und CAT in unserer Bewertung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Mohrlang.

**Frau Dr. Mohrlang (GSK):** Vielen Dank, Frau Wieseler. – Ich würde dazu noch gerne etwas ausführen. Aufgrund der Entwicklung des CAT sehen wir hier doch eine enge Verbindung. Um noch einmal kurz auszuholen: 1992 wurde der SGRQ als Fragebogen eingeführt und dann 2009 der CAT. Der CAT ist ganz bewusst als kurzes Instrument geschaffen worden, um Lebensqualität auch in der täglichen Praxis, im Alltag, abbilden zu können und ist tatsächlich auch auf Basis des SGRQ geschaffen worden, allerdings schon unter Einschluss moderner Methoden und Einbeziehung von Patienten und Ähnlichem. Aber ganz klar, so hat es meines Erachtens Professor Jones ausgeführt, sind hier die Dimensionen durchaus ähnlich. Beide Instrumente sind definitiv Messinstrumente der Lebensqualität. Sie nannten als sehr gutes Beispiel Angst und wie sich der Patient im Alltag fühlt. Das wird zum Beispiel durch eine der CAT-Fragen genauso abgebildet. Insofern würden wir sagen: Jawohl, SGRQ bildet auch Symptome ab, aber beide Messinstrumente aufeinander aufbauend sind Messinstrumente der Lebensqualität. – Möglicherweise will Herr Westermayer dazu noch etwas ergänzen.

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

**Herr Westermayer (GSK):** Zu den Inhalten. Nach unserer Einschätzung hat der CAT acht Fragen, das heißt, das ist die generelle Liste. Wir sehen davon zwei bei den Symptomen und sechs eher bei der Lebensqualität, wobei von den sechs Fragen, die im CAT zur Lebensqualität aufgeführt sind, fünf auch im SGRQ mehr oder weniger gleichlautend abgefragt werden. Von daher sehen wir schon eine starke Parallelität. Auch wird es generell in der wissenschaftlichen Literatur so gesehen, dass die Instrumente sehr ähnlich sind, gleiches messen und auch eine hohe Korrelation zueinander aufweisen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Westermayer. – Frau Wieseler.

**Frau Dr. Wieseler:** Es ist richtig, dass der CAT aus dem SGRQ heraus entwickelt wurde, so habe ich es auch verstanden. Aus unserer Sicht ist es so, dass Sie bei der Verkürzung des Fragebogens wesentliche Komponenten verloren haben, die das Instrument zu einem Lebensqualitätsinstrument machen. Wie gesagt, wir halten auch den SGRQ nicht für ein optimales Instrument zur Messung der Lebensqualität. Durch die Verkürzung sind aus unserer Sicht diese Komponenten noch stärker verloren gegangen, sodass wir für diesen Fragebogen keine Abbildung von Lebensqualität als multidimensionales Konstrukt mehr sehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Bitte schön, Herr Westermayer.

**Herr Westermayer (GSK):** Der CAT wurde, basierend auf dem SGRQ, entwickelt, jedoch fand die Selektion der Fragen nicht inhaltlich statt, sondern mit statistisch-mathematischen

Methoden, um das Gesamtergebnis möglichst gut widerspiegeln zu können. Mit einer hohen Validität und einer hohen Korrelation zum Gesamtergebnis wurden die einzelnen Fragen ausgewählt. Von daher sehen wir da eher den Zusammenhang zum SGRQ als die einzelnen Fragen, die aufgrund der systematischen Selektion der Fragen übrig geblieben sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich schaue in die Runde: Weitere Fragen? – Herr Nell.

**Herr Dr. Nell:** Ich hätte eine Frage zu einem ganz anderen Thema. Ich war beim Lesen erstaunt, dass es einen Fehler bei der Verblindung gibt. Wie ist es dazu gekommen, bzw. wie war Ihr Vorgehen? Wäre es nicht vermeidbar gewesen? Zudem: Sie haben es in der Stellungnahme als eine niedrige Verzerrung eingeschätzt. Das IQWiG sieht eine hohe Verzerrung. Die sehe ich nach dem Lesen eigentlich auch. Vielleicht könnten Sie dazu kurz etwas sagen, bitte.

**Frau Dr. Mohrlang (GSK):** Ich starte, und dann wird Herr Westermayer eventuell noch etwas ergänzen. Aus unserer Perspektive handelt es sich hierbei nicht um einen Fehler in der Verblindung, sondern es handelte sich um einen Aufdruck auf den Kapseln, die Tiotropium enthalten, wo sehr klein „Tiotropium“ als Name draufstand. Das Vorgehen – es gab Hintergründe der Herstellung und der Verfügbarkeit der Medikation – ist mit der Zulassungsbehörde diskutiert worden. Es ging darum, ob wir Tiotropium mit dem Aufdruck verwenden können. Von der EMA wurde das zustimmend bewertet. Es war folgende Situation für den Patienten gegeben: Wenn der Patient vorher niemals mit Tiotropium behandelt war und natürlich die Information erhalten hat: „Sie enthalten Verum oder Tiotropium“, aber keine weiteren Angaben, was wie beschriftet war, wäre letztlich nur der Patient alarmiert gewesen oder wäre nur dem Patienten aufgefallen, der vorher schon einmal Tiotropium erhalten hat – das waren 25 Prozent der Gesamtpopulation –, dass etwas draufsteht, allerdings ohne Auflösung. Wir geben natürlich zu, dass der aufmerksame Patient vielleicht gesehen hätte: Habe ich schon einmal gesehen. – Andererseits wusste er natürlich, er erhält entweder Placebo oder Verum. Ob nicht alle Kapseln, Placebo wie Verum, den Aufdruck enthalten hätten, war den Patienten natürlich nicht bekannt. Insofern geben wir zu: Es war vielleicht ein Aufmerken da, aber ob daraus zwingend abzuleiten war, dass auch tatsächlich Verum in der mit Tiotropium beschrifteten Kapsel war, war für den Patienten unseres Erachtens nicht so einflussnehmend, dass wir daraus das entsprechend hohe Verzerrungspotenzial gesehen haben. – Das waren unsere Ausführungen.

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

**Herr Dr. Nell:** Aber die Verblindung war dann nicht vollständig. Ich drücke es so aus, wenn Sie mit dem Wort „Fehler“ nicht einverstanden sind. Ich höre immer von dem informierten Patienten, den es auch gibt, und insofern sehe ich da schon eine Ungenauigkeit.

**Herr Westermayer (GSK):** Die Verblindung war schon vollständig. Kein Patient wusste, was er erhält, und konnte es auch nicht sicher aus der vorhandenen Kapsel schließen. Es ist natürlich so, dass ein Patient, der vorher Tiotropium bekommen hat und dann seine Studienmedikation, die entsprechend gelabelt hat, bekommen hat, sieht, dass sie entweder so aussieht wie sein Tiotropium, das er bekommen hat, oder er sieht, es sieht anders aus. Es ist allerdings maximal ein Anhaltspunkt für ihn, zu vermuten, wie wir verblindet haben, ob die

Originalkapsel nicht eben auch Placebo enthalten kann. Da konnte der Patient tatsächlich nur vermuten. Auf der anderen Seite möchte ich noch zu bedenken geben, dass, wenn wir die Verblindung, so wie wir es eigentlich gerne gemacht hätten, mit identischen Kapseln für Verum und Placebo durchgeführt hätten, dieser Punkt genauso bei einem Teil der Patienten je nach Behandlungsgruppe stattgefunden hätte. Verblinden wir alle Kapseln mit dem Aufdruck „Tiotropium“, könnten auch die Patienten, die Tiotropium als Verum bekommen, annehmen, dass sie Verum bekommen, das könnten aber auch die Patienten annehmen, die Placebo bekommen und Tiotropium von vorher kennen, weil die Kapsel identisch ist. Verzichten wir auf den Aufdruck, sind die Annahmen andersherum, aber eine Sicherheit für den Patienten gibt es eigentlich nicht.

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

**Herr Dr. Mayer:** Das kann man natürlich dadurch lösen, dass man einfach in die Patienteninformation hineinschreibt, dass aus Verblindungsgründen in beiden Armen der Aufdruck „Tiotropium“ drauf ist, es aber keinen Anhaltspunkt dafür bietet, was drinsteckt. Das ist mit einem Satz in der Patienteninformation zu erklären, wenn man es so gemacht hätte.

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

**Herr Dr. Welte (GSK):** Ich wollte dazu noch anfügen, wir waren hier absolut transparent. Wir haben schon ins Dossier hineingeschrieben, dass es dieses Thema gibt. Wir sind bei Ihnen, es hätte besser sein können, indem man überhaupt keinen Hinweis hat, was es sein könnte. Aber man muss auch darauf hinweisen, dass die andere Oberbehörde, also die EMA, dem zugestimmt hat und es für die kein Problem war und sie es trotzdem als doppelblind akzeptiert haben. Deshalb haben wir, um eine Konsistenz im Wording zu lassen, das hier auch als doppelblind angegeben, sonst hätten wir uns gegen die EMA gestellt, und das wollten wir auch nicht tun. Aber uns ist wichtig: Wir waren immer transparent und haben es auch klar dargelegt. Ich denke, es war nicht ideal, so wie die ganze Studie nicht ideal war. Deshalb machen wir jetzt noch eine Nachfolgestudie und freuen uns darauf, sie am Mittwoch mit der Geschäftsstelle zu besprechen. – Danke.

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

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ich habe noch eine andere Frage. Sie haben in Ihrer Studie nur Teilpopulationen des gesamten Anwendungsgebiets für die Sprays adressiert, nämlich die Patienten, die mehr als zwei Exazerbationen hatten. Schwere oder mittelschwere COPD ist nicht inbegriffen. Sie sind in diesem Verfahren nicht inbegriffen, waren auch schon im vorherigen Verfahren, bei dem es um die Kombination ging, nicht inbegriffen. Sie sind, wenn ich es richtig sehe, es auch nicht in Ihrer Nachfolgestudie. Gibt es dafür Gründe?

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

**Frau Schwarz (GSK):** Das ist eine Diskussion, die wir schon hatten, und zwar ging es um die ICS-Behandlung. In globalen Studien ist die ICS-Behandlung nicht nach der deutschen Nationalen Versorgungsleitlinie. Das heißt, dass ein großer Teil der Population nicht nach NVL behandelt wurde und auch nicht hätte berücksichtigt werden können. Bei uns waren es 45 Prozent. Dieses Problem werden wir bei globalen Studien weiterhin haben, und genau das gleiche Problem werden wir hier haben. Nach 12 Wochen hatten wir nur 30 Patienten

und nach 24 Wochen eben nur einen Patienten. Daraus kann man natürlich keine Bewertung ableiten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Gibt es Nachfragen? – Nein. Ich schaue in die Runde und in Richtung der anderen Stellungnehmer. Novartis hatte angeführt, dass moderate Exazerbationen als eigenständiger patientenrelevanter Endpunkt hätten betrachtet werden sollen/müssen/können. Wollen Sie das noch irgendwie ausführen, oder nehmen wir das einfach so zur Kenntnis? – Bitte schön, Frau Mohrlang.

**Frau Dr. Mohrlang (GSK):** Wir nehmen es so zur Kenntnis.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Der vfa schreibt, kleine Patientenpopulationen führen zu Powerverlust, die 12-Wochen-Daten der Studie 201316 sollten zur ergänzenden Einschätzung der Effekte auf COPD-Symptome herangezogen werden. – Herr Rasch, spricht auch für sich.

Boehringer schreibt: Es wurden keine externen medizinisch-fachlichen Sachverständigen befragt. – Nehmen wir so zur Kenntnis, okay. Dann sind wir durch. Es gibt keine weiteren Fragen. Dann haben Sie, wenn Sie es wünschen, die Gelegenheit, kurz zusammenzufassen, und dann würden wir das entsprechend zu wägen haben, was ergänzend vorgetragen worden ist. Wer macht das? – Frau Dr. Mohrlang, bitte.

**Frau Dr. Mohrlang (GSK):** Sehr geehrter Herr Vorsitzender, sehr verehrte Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses, ich bedanke mich für die Möglichkeit, abschließende Worte zu geben. Ich fasse nur die wichtigsten Punkte zusammen. Wir sind der Überzeugung, ausgeführt zu haben, dass der COPD-Assessment-Test wie der SGRQ Instrumente zu Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind und der CAT deshalb nicht als Morbiditätsendpunkt eingeordnet werden sollte. Vor diesem Hintergrund halten wir die Berücksichtigung der Gesamtevidenz für die Verbesserung der Lebensqualität für wichtig und entscheidend. Wir sind der Überzeugung, dass Umeclidinium im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie damit einen positiven Effekt auf den Endpunkt CAT zeigen konnte. Ich sagte es schon, wir sind hier ganz transparent. Wir sind der Überzeugung, dass wir hier noch nicht das ideale Evidenzpaket abgeliefert haben, sind aber trotzdem der Auffassung, dass ein Hinweis in Bezug auf die Lebensqualität besteht. – Ich bedanke mich für die Aufmerksamkeit und für die interessante Diskussion. Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. Danke, dass Sie da waren. Wir werden das, wie gesagt, jetzt zu werten haben. Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 11.32 Uhr

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

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

**und**

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

**Vorgang: 2016-02-01-D-210 Umeclidinium**

Stand: August 2015

## Umeclidinium zur Behandlung der COPD

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

#### 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 Abschnitt II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet COPD*

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

Nicht angezeigt

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

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

*siehe systematische Literaturrecherche (COPD)*

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet COPD

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fach-/Gebrauchsinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Umeclidinium Incruse®	„Incruse® ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt“
<b>SABA: Selektive Beta2-Adrenozeptor-Agonisten, kurzwirksame</b>	
Beispielhaft Salbutamol R03AC02 generisch	Zur Verhütung und Behandlung von Atemwegserkrankungen mit reversibler Obstruktion, wie z. B. Asthma bronchiale oder chronische Bronchitis. Hinweis: Eine längerfristige Behandlung soll symptomorientiert und nur in Verbindung mit einer entzündungshemmenden Dauertherapie erfolgen. (Salbutamol CT, Januar 2014)
<b>LABA: Selektive Beta2-Adrenozeptor Agonisten, langwirksame</b>	
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®, Februar 2015)
Formoterol R03AC13 generisch	Prophylaxe und Behandlung der Bronchokonstriktion bei Patienten mit reversibler oder irreversibler COPD einschließlich chronischer Bronchitis und Emphysem. (Foradil®P, August 2014)
Clenbuterol R03AC14 Spiropent®	Symptomatische Behandlung chronisch obstruktiver Atemwegserkrankungen mit reversibler Atemwegsverengung, wie z. B. Asthma bronchiale oder chronisch obstruktive Bronchitis mit und ohne Emphysem. Hinweis: Spiropent Tabletten sind nicht zur symptomorientierten Behandlung des akuten Asthmaanfalls geeignet. Eine Behandlung mit Spiropent Tabletten sollte in Ergänzung zu einer entzündungshemmenden Dauertherapie mit Kortikoiden oder anderen entzündungshemmend wirkenden Substanzen erfolgen. (Spiropent®, März 2014)
Indacaterol R03AC18 Onbrez®	Onbrez® Breezhaler® ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie der Atemwegsobstruktion bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt. (Onbrez® Breezhaler®, Oktober 2014)

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet COPD

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fach-/Gebrauchsinformation)
Bambuterol R03CC12 Bambec®	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®, Juni 2014))
Olodaterol R03AC19 Striverdi® Respimat®	Striverdi Respimat ist indiziert als Bronchodilatator zur Dauerbehandlung bei chronischer obstruktiver Lungenerkrankung (COPD). (Striverdi® Respimat®, November 2013)
<b>SAMA: Anticholinergika, kurzwirksame</b>	
Ipratropiumbromid R03BB01 generisch	Ipratropiumbromid wird zur Therapie von reversiblen Bronchospasmen in Zusammenhang mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) eingesetzt. (Ipratropium Teva®, September 2014)
<b>LAMA: Anticholinergika, langwirksame</b>	
Tiotropiumbromid R03BB04 Spiriva® Respimat®	Tiotropium ist indiziert als dauerhaft einzusetzender Bronchodilatator zur Befreiung von Symptomen bei chronischer obstruktiver Lungenerkrankung (COPD). (Spiriva® Respimat®, November 2014)
Acidiniumbromid R03BB05 Bretaris®/Eklira Genuair®	Bretaris® Genuair® bzw. Eklira® Genuair® werden als bronchodilatatorische Dauertherapie zur Befreiung von Symptomen bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angewendet. (Bretaris® Genuair® April 2015 bzw. Eklira® Genuair® April 2015)
Glycopyrroniumbromid R03BB06 Seebri® Breezhaler®	Seebri® Breezhaler® ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt. (Seebri® Breezhaler®, Mai 2015)
<b>Xanthine</b>	
Beispielhaft Theophyllin R03DA04 generisch	Bronchospasmolytikum/Antiasthmikum 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).

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet COPD

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fach-/Gebrauchsinformation)
	Hinweis: Es wird empfohlen die Dauertherapie dieser Erkrankungen mit Theophyllin in Kombination mit anderen, die Bronchien erweiternden und entzündungshemmenden Arzneimitteln, wie z. B. lang wirksamen $\beta$ -Sympathomimetika und Glukocortikoiden durchzuführen. Arzneimittel mit verzögerter Theophyllin-Freisetzung, wie Theophyllin retard ratiopharm®, sind nicht zur Akutbehandlung des Status asthmaticus oder der akuten Bronchospastik bestimmt. (Theophyllin retard-ratiopharm®, April 2014)
<b>Phosphodiesterase-Inhibitoren</b>	
Roflumilast, oral R03DX07 Daxas®	Daxas® ist indiziert zur Dauertherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerer COPD (chronisch-obstruktive pulmonale Erkrankung, FEV <sub>1</sub> nach Anwendung eines Bronchodilatators weniger als 50% vom Soll) und chronischer Bronchitis sowie häufigen Exazerbationen in der Vergangenheit, begleitend zu einer bronchodilatatorischen Therapie. (Daxas®, April 2015)
<b>Glucokortikosteroide</b>	
Glucokortikosteroide, inhalativ	
Beispielhaft Beclometason R03BA01 generisch	Zur Behandlung von Atemwegserkrankungen, wenn die Anwendung von Glucokortikoiden erforderlich ist, wie z. B. bei – Asthma bronchiale – chronisch obstruktive Bronchitis Hinweis: Beclometason-CT Dosieraerosol ist nicht zur Behandlung von plötzlich auftretenden Atemnotanfällen (akuter Asthmaanfall oder Status asthmaticus) geeignet. (Beclometason-CT, April 2014)
Glucokortikosteroide, oral	
Beispielhaft Prednisolon H02AB06 generisch	- akute Exacerbation einer COPD (DS: b), empfohlene Therapiedauer bis zu 10 Tagen. (Prednisolon-acis®, Mai 2014)
<b>Kombinationen: Selektiver Beta2-Adrenozeptor-Agonist + Anticholinergikum</b>	
Salbutamol + Ipratropiumbromid	Zur Behandlung von Bronchospasmen bei Patienten, die an chronisch obstruktiver Lungenkrankheit (COPD) leiden und eine regelmäßige Behandlung mit Ipratropiumbromid und Salbutamol benötigen.

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet COPD

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fach-/Gebrauchsinformation)
R03AK04	(Ipramol® Teva Steri-Neb, Juli 2014)
Fenoterol + Ipratopiumbromid 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®, April 2015)
Indacaterol + Glycopyrroniumbromid R03AL04	Ultibro Breezhaler ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt. (Ultibro® Breezhaler®, Januar 2015)
Vilanterol + Umeclidiniumbromid R03AL03	ANORO® ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt. (Anoro®, März 2015)
Formoterol + Aclidiniumbromid R03AL05	Brimica® Genuar® ist indiziert als bronchodilatatorische Erhaltungstherapie zur Linderung von Symptomen bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD). (Brimica® Genuar®, Februar 2015)
<b>Kombinationen: Selektiver Beta2-Adrenozeptor-Agonist + Glucokortikosteroid</b>	
Salmeterol + Fluticason R03AK06	Rolenium® wird bei der symptomatischen Behandlung von Patienten mit COPD angewendet, die eine FEV <sub>1</sub> < 60% des vorhergesagten Normwerts (vor Anwendung eines Bronchodilatators) und wiederholt Exazerbationen aufweisen und trotz kontinuierlicher Therapie mit Bronchodilatoren an signifikanten Symptomen leiden. (Rolenium®, Juli 2013)
Formoterol + Budesonid R03AK07	Symptomatische Behandlung von Patienten mit schwerer COPD (FEV <sub>1</sub> < 50% des Normwertes) und wiederholten Exazerbationen in der Vorgeschichte, die trotz einer regelmäßigen Behandlung mit lang wirksamen Bronchodilatoren erhebliche Symptome aufweisen. (Symbicort®, Juni 2014)
Vilanterol + Fluticasonfuroat R03AK10	Relvar® Ellipta® ist angezeigt für die symptomatische Behandlung von Erwachsenen mit COPD mit einem FEV <sub>1</sub> < 70% des Normwerts (nach Anwendung eines Bronchodilatators), die trotz regelmäßiger bronchodilatatorischer Therapie Exazerbationen in der Vorgeschichte aufweisen. (Relvar® Ellipta®, Dezember 2014)

Quellen: Fachinformationen, Lauer-Taxe

# Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

---

## Inhalt

Indikation für die Recherche bei Umeclidinium:.....	7
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien: .....	7
Systematische Recherche: .....	7
IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse .....	10
Cochrane Reviews .....	21
Systematische Reviews.....	51
Leitlinien.....	82
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie: .....	96
Literatur: .....	98
Appendix 1:.....	103

## Indikation für die Recherche bei Umeclidinium:

„Incruse<sup>®</sup> ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt“

## Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

siehe Unterlage zur Beratung in AG: Übersicht zVT, Tabellen „I. Zweckmäßige Vergleichstherapie“ und „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 „**COPD**“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 10.08.2015 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), NVL (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 **962** Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Davon wurden **184** Quellen eingeschlossen. Insgesamt ergab dies **65** Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

### Abkürzungen

AE	adverse event
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
BDP/FM	beclomethasone dipropionate/formoterol
BUD/FM	budesonide/formoterol
CAGR	Cochrane Airways Group Specialised Register of trials
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
CrI	credible interval
CRQ	Chronic Respiratory Questionnaire
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
FDC	fixed-dose combination
FEF25%-75%	forced expiratory flow between 25% and 75% of the vital capacity
FEV1	forced volume in the first second (Lungenfunktion)
FEV1	forced expiratory volume in 1 second
FEV6	forced expiratory volume in 6 s
FF/VI	fluticasone furoate/vilanterol
FP/SAL	fluticasone propionate/salmeterol
FVC	forced vital capacity
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
ICS	inhaled corticosteroid
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
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
OD	once daily
PEF	Peak Flow (engl. peak expiratory flow)

QoL	Quality of Life
QVA149	glycopyrronium
SAAC	short-acting anticholinergic
SABA	short-acting beta2-agonists
SAMA	short-acting muscarinic antagonists
SCVEs	serious cardiovascular events
SGRQ	St. George Respiratory Questionnaire
TDI	Transition Dyspnoea Index
TioH	Tiotropium HandiHaler
TRIP	Turn Research into Practice Database

## IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse

<p><b>IQWiG, 2012 [25].</b> Tiotropiumbromid bei COPD (Abschlussbericht A05-18)</p>	<p><b>Tiotropium vs. Placebo</b></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 gesundheits-bezogenen 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. Zur Bewertung des Nutzens von Tiotropium standen Studien mit einer Dauer von 6 bis 12 Monaten zur Verfügung und – mit Ausnahme der beiden Endpunkte COPD-Symptome sowie COPD-assoziierte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität – zusätzlich 2 <b>Langzeitstudien mit einer Dauer von 2 und 4 Jahren.</b></p> <p>- 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.</p>
---	---

	<ul style="list-style-type: none"> <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. Zusatznutzen von Tiotropium</li>   <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 Krankenhaus-aufenthalten wegen Exazerbationen. Es gibt einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Tiotropium im Vergleich zu dem LABA Indacaterol (Dosierung 300 µg) bei COPD-Symptomen. Es gibt einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Tiotropium im Vergleich zu dem LABA Indacaterol hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</li>   <li>- Tiotropium vs. Ipratropium Es gibt einen Beleg für einen Zusatznutzen von Tiotropium gegenüber Ipratropium hinsichtlich der Häufigkeit von Exazerbationen. Es gibt einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Tiotropium gegenüber Ipratropium bei COPD-Symptomen. Zur Bewertung des Zusatznutzens von Tiotropium standen Studien mit einer Dauer von 6 bis 12 Monaten zur Verfügung.</li>   <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><b>IQWiG, 2013 [26].</b>  Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion relevanter Empfehlungen für das DMP chronische obstruktive Lungenerkrankung. (z.B. Nutzenbewertung, Leitliniensynopse)</p>	<p><b>Kurzfassung - Ergebnisse:</b>  <i>Versorgungsaspekt „Medikamentöse Maßnahmen“ (1.5.7 der DMP-Richtlinie)</i>  <u>Allgemeine Aussagen der eingeschlossenen Leitlinien</u>  Mehrere Leitlinien geben mit überwiegend mittlerer / niedriger GoR- / LoE-Kategorie Empfehlungen zu allgemeinen Aspekten der medikamentösen Therapie. Die Empfehlungen stimmen im Wesentlichen mit der DMP-Richtlinie überein. Es ergibt sich kein Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf.</p> <p><u>Bronchodilatoren</u>  Eine Leitlinie gibt mit hoher LoE-Kategorie die Empfehlung, dass <u>bevorzugt inhalative Zubereitungen</u> in der medikamentösen Therapie eingesetzt werden sollen. Die Leitlinie beinhaltet im Vergleich zur DMP-Richtlinie eine zusätzliche Empfehlung. <u>Ein potenzieller Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf kann diskutiert werden.</u>  Eine Leitlinie gibt mit hoher LoE-Kategorie die Empfehlung, dass <u>lang wirksame Anticholinergika und Beta-2-Sympathomimetika kurz wirksamen vorgezogen</u> werden sollen. Die Leitlinie beinhaltet im Vergleich zur DMP-Richtlinie eine zusätzliche Empfehlung. <u>Ein potenzieller Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf kann diskutiert werden.</u>  Eine Leitlinie gibt mit mittlerer GoR-Kategorie eine Empfehlung zur <u>Bedarfstherapie mit kurz wirksamen Beta-2-Sympathomimetika oder Anticholinergika</u>. Die Empfehlung stimmt im Wesentlichen mit der DMP-Richtlinie überein. Es ergibt sich kein Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf.  Eine Leitlinie gibt mit hoher GoR-Kategorie eine Empfehlung zur <u>Dauertherapie mit lang wirksamen Beta-2-Sympathomimetika oder lang wirksamen Anticholinergika</u>. Die Empfehlung stimmt im Wesentlichen mit der DMP-Richtlinie überein. Es ergibt sich <u>kein Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf.</u>  Eine Leitlinie gibt ohne Angaben zu GoR und nicht zuordenbarem LoE eine Empfehlung zur <u>Dauertherapie mit lang wirksamen Anticholinergika</u>. Die Empfehlung stimmt im Wesentlichen mit der DMP-Richtlinie überein. Es ergibt sich <u>kein Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf.</u>  Eine Leitlinie gibt mit hoher LoE-Kategorie eine Empfehlung zur <u>Kombinationstherapie von kurz wirksamen Beta-2-Sympathomimetika mit kurz wirksamen Anticholinergika</u>. Die Empfehlung stimmt im Wesentlichen mit der DMP-Richtlinie überein. Es ergibt sich <u>kein Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf.</u>  2 Leitlinien geben mit uneinheitlicher GoR- / LoE-Kategorie</p>
---	---

und eine Leitlinie ohne Angaben zu GoR und nicht zuordenbarem LoE Empfehlungen zur Kombinationstherapie von lang wirksamen Beta-2-Sympathomimetika mit lang wirksamen Anticholinergika. Die Leitlinien beinhalten im Vergleich zur DMP-Richtlinie zusätzliche Empfehlungen. Ein potenzieller Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf kann diskutiert werden.

Eine Leitlinie gibt mit mittlerer / niedriger GoR-Kategorie und eine weitere Leitlinie ohne Angaben zu GoR und nicht zuordenbarem LoE Empfehlungen zur Kombinationstherapie von lang wirksamen Beta-2-Sympathomimetika (mit oder ohne lang wirksame Anticholinergika) mit inhalativen Kortikosteroiden. Die Leitlinien beinhalten im Vergleich zur DMP-Richtlinie zusätzliche Empfehlungen. Aufgrund der mittleren / niedrigen GoR-Kategorie ergibt sich kein Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf.

2 Leitlinien geben mit überwiegend niedriger GoR-Kategorie Empfehlungen zur Monotherapie mit Theophyllin. Die Empfehlungen stimmen im Wesentlichen mit der DMP-Richtlinie überein, sind aber differenzierter bezüglich der Indikationsstellung. Es ergibt sich kein Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf.

Eine Leitlinie gibt mit hoher GoR-Kategorie Empfehlungen zum Einsatz von Theophyllin in Kombination mit Beta-2-Sympathomimetika oder Anticholinergika, wenn die Monotherapie mit Bronchodilatoren nicht zur Verbesserung der Symptomatik führt. Die Leitlinie beinhaltet im Vergleich zur DMP-Richtlinie zusätzliche Empfehlungen. Ein potenzieller Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf kann diskutiert werden.

#### Kortikosteroide

Eine Leitlinie gibt mit hoher LoE-Kategorie Empfehlungen zum Einsatz von inhalativen Kortikosteroiden bei Patienten mit (sehr) schwerer COPD und häufigen Exazerbationen zur Langzeittherapie. Die Empfehlungen stimmen mit der DMP-Richtlinie im Wesentlichen überein. Es ergibt sich kein Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf.

Eine Leitlinie gibt mit hoher LoE-Kategorie eine negative Empfehlung für die alleinige Monotherapie mit inhalativen Kortikosteroiden. Die Leitlinie enthält im Vergleich zur DMP-Richtlinie eine zusätzliche Empfehlung. Ein potenzieller Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf kann diskutiert werden.

Eine Leitlinie gibt mit hoher LoE-Kategorie eine negative Empfehlung zum Einsatz von oralen Kortikosteroiden zur

	<p><u>Langzeittherapie.</u> Die Leitlinie beinhaltet im Vergleich zur DMP-Richtlinie eine zusätzliche Empfehlung. Ein <u>potenzieller Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf kann diskutiert werden.</u></p> <p>Eine Leitlinie gibt mit hoher GoR-Kategorie eine <u>negative Empfehlung zum Einsatz von Kortikosteroiden im Reversibilitätstest zur Voraussage des wahrscheinlichen Therapie-ansprechens.</u> Es handelt sich hierbei um eine im Vergleich zur DMP-Richtlinie zusätzliche Empfehlung. Ein <u>potenzieller Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf kann diskutiert werden.</u></p> <p><i>Weitere medikamentöse Maßnahmen</i></p> <p><u>Phosphodiesterasehemmer</u></p> <p>Eine Leitlinie gibt mit hoher LoE-Kategorie eine Empfehlung zur <u>Verwendung von Roflumilast.</u> Hierbei handelt es sich im Vergleich zur DMP-Richtlinie um eine zusätzliche Empfehlung. Ein <u>potenzieller Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf kann diskutiert werden.</u></p> <p><u>Mukopharmaka</u></p> <p>Eine Leitlinie gibt mit überwiegend mittlerer / niedriger GoR-Kategorie <u>Empfehlungen zu schleimlösenden Medikamenten.</u> Die Empfehlungen stimmen im Wesentlichen mit der DMP-Richtlinie überein. Es ergibt sich <u>kein Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf.</u></p> <p><u>Versorgung von Patienten mit Cor pulmonale</u></p> <p>Eine Leitlinie gibt mit überwiegend mittlerer GoR-Kategorie <u>negative Empfehlungen zu verschiedenen Medikamenten in der Versorgung von Patienten mit Cor pulmonale.</u> Die Leitlinie enthält im Vergleich zur DMP-Richtlinie zusätzliche Empfehlungen. Es ergibt sich aufgrund der überwiegend mittleren GoR-Kategorie <u>kein Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf.</u></p> <p><u>Antitussiva</u></p> <p>Eine Leitlinie gibt mit niedriger GoR-Kategorie eine <u>negative Empfehlung zum Antitussiva-Einsatz.</u> Hierbei handelt es sich im Vergleich zur DMP-Richtlinie um eine zusätzliche Empfehlung. Es ergibt sich aufgrund der niedrigen GoR-Kategorie <u>kein Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf.</u></p>
<p><b>G-BA, 2014 [20].</b> Beschluss des Gemeinsamen</p>	<p><b>I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff „Olodaterol“ wie folgt ergänzt:</b> „Olodaterol</p>

<p>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</p> <p>Vom 17. Juli 2014</p>	<p>Ein medizinischer Zusatznutzen als therapeutische Verbesserung entsprechend § 35 Absatz 1b Satz 1 bis 5 SGB V von Olodaterol gegenüber den anderen Wirkstoffen der Festbetragsgruppe „Beta2-Sympathomimetika, inhalativ oral, Gruppe 1“ in Stufe 2 gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 4 und 5 SGB V als nicht belegt.“</p> <p><b>II. In Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie wird die Festbetragsgruppe „Beta2-Sympathomimetika, inhalativ oral, Gruppe 1“ in Stufe 2 wie folgt gefasst:</b></p> <p>„Stufe: 2  Wirkstoffgruppe: Beta2-Sympathomimetika, inhalativ oral  Festbetragsgruppe Nr.: 1  Status: verschreibungspflichtig  Wirkstoffe und Vergleichsgrößen:  Formoterol (Formoterol hemifumarat-(x)-Wasser): 19  Indacaterol (Indacaterol maleat): 197,5  Olodaterol (Olodaterol hydrochlorid): 2,5  Salmeterol (Salmeterol xinofoat): 75,8  Gruppenbeschreibung: inhalative Darreichungsformen  Darreichungsformen: Druckgasinhalation Lösung/Suspension, einzeldosiertes Pulver zur Inhalation, Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation, Lösung zur Inhalation, Pulver zur Inhalation“</p>				
<p><b>G-BA, 2014[16].</b>  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 Kombinationen von Glucocorticoiden mit langwirksamen Beta2-Sympathomimetika, Gruppe 1, in Stufe 3 nach § 35a Absatz 3 in Verbindung mit Absatz 4 Satz 1 SGB V</p> <p>Vom 20. März 2014</p>	<p><b>I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um die Wirkstoffkombination „Fluticason furoat / Vilanterol“ wie folgt ergänzt:</b></p> <p>„Fluticason furoat / Vilanterol</p> <p>Ein medizinischer Zusatznutzen als therapeutische Verbesserung entsprechend § 35 Absatz 1b Satz 1 bis 5 SGB V der Kombination von Fluticason furoat und Vilanterol gegenüber den anderen Wirkstoffkombinationen der Festbetragsgruppe „Kombinationen von Glucocorticoiden mit langwirksamen Beta2-Sympathomimetika, Gruppe 1“ in Stufe 3 gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 4 und 5 SGB V als nicht belegt.“</p> <p><b>II. In Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie wird die Festbetragsgruppe „Kombinationen von Glucocorticoiden mit langwirksamen Beta2-Sympathomimetika, Gruppe 1“ in Stufe 3 wie folgt gefasst:</b></p> <table border="1" data-bbox="584 1809 1401 2013"> <tr> <td>„Stufe:</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Wirkstoffgruppe:</td> <td>Kombinationen von Glucocorticoiden mit langwirksamen Beta2-Sympathomimetika</td> </tr> </table>	„Stufe:	3	Wirkstoffgruppe:	Kombinationen von Glucocorticoiden mit langwirksamen Beta2-Sympathomimetika
„Stufe:	3				
Wirkstoffgruppe:	Kombinationen von Glucocorticoiden mit langwirksamen Beta2-Sympathomimetika				

	Festbetragsgruppe Nr.:		1	
	Status:		verschreibungspflichtig	
	Wirkstoffe und Vergleichsgrößen:	Wirkstoffe	Vergleichsgrößen	
	Beclometasondipropionat + Formoterol Beclometasondipropionat, wasserfreies Formoterol hemifumarat-(x)-Wasser	200	9,82	
	Budesonid + Formoterol Formoterol hemifumarat-(x)-Wasser	501	12,64	
	Fluticason furoat + Vilanterol Vilanterol trifenatat	150	25	
	Fluticason propionat + Formoterol Fluticason 17-propionat Formoterol hemifumarat-(x)-Wasser	283,34	10,92	
	Fluticason propionat + Salmeterol Fluticason 17-propionat Salmeterol xinafoat	523,78	92,24	
	Gruppenbeschreibung:		inhalative Darreichungsformen	
	Darreichungsformen:		Druckgasinhalation Lösung / Suspension, einzeldosiertes Pulver zur Inhalation, Pulver zur Inhalation“	
<b>G-BA, 2014 [19].</b> 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 Indacaterol/ Glycopyrronium	<b>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</b> Ultibro® Breezhaler®/Xoterna® Breezhaler® ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch- obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt.  <b>a) Patienten mit COPD Stufe II</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: <u>Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen</u>			

<p>Vom 8. Mai 2014</p>	<p><b>b) Patienten mit COPD Stufe III mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr</b></p> <p>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:  <u>Hinweis für einen geringen Zusatznutzen</u></p> <p><b>c) Patienten mit COPD Stufe IV mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr</b></p> <p>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:  <u>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</u></p> <p><b>d) Patienten mit COPD Stufe III und Stufe IV mit <math>\geq 2</math> Exazerbationen pro Jahr</b></p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Therapie mit langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol) oder langwirksamen Anticholinergika (Tiotropium) oder der Kombination beider Wirkstoffklassen zusätzlich inhalative Corticosteroide:  <u>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</u></p>
<p><b>G-BA, 2013 [18].</b>  Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Acridiniumbromid</p> <p>Vom 21. März 2013</p>	<p><b>Zugelassenes Anwendungsgebiet (Stand: 20.Juli 2012)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bretaris Genuair / Eklira Genuair wird als bronchodilatatorische Dauertherapie bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angewendet, um deren Symptome zu lindern.“</li> <li>•</li> <li>• <b>a) Patienten ab Therapiestufe II</b></li> <li>• zVT: langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol, Salmeterol) und/oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropiumbromid)</li> </ul> <p>Das Stufenschema der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) COPD, Version 1.9, Januar 2012 ist zu berücksichtigen.  Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens:  <u>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</u></p> <p><b>b) Patienten ab Therapiestufe III/IV mit mehr als zwei Exazerbationen</b></p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zVT: langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol, Salmeterol) und/oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropiumbromid) und zusätzlich inhalative Corticosteroide</li> <li>• Das Stufenschema der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) COPD, Version 1.9, Januar 2012 ist zu berücksichtigen.</li> </ul> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens:  <u>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</u></p>
<p><b>G-BA, 2004 [17].</b>  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)  vom 22. Dezember 2004</p>	<p><b>Medikamentöse Maßnahmen</b>  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><b>G-BA, 2015 [21].</b>  Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von</p>	<p><b>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</b>  Acclidiniumbromid/Formoterol (Duaklir® Genuair® / Brimica® Genuair®) ist angezeigt zur bronchodilatatorischen Erhaltungstherapie zur Linderung von Symptomen bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD).</p> <p><b>Teilpopulation a)</b>  <b>Patienten mit COPD mit einem mittleren Schweregrad 50 % ≤ FEV1 &lt; 80 % Soll (entspricht Stufe II)</b></p>

<p>Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Aclidiniumbromid/Formoterol</p> <p>Vom 16. Juli 2015</p>	<p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: – langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol) oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropium) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Therapie mit dem langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika Formoterol: <u>Hinweis für einen geringen Zusatznutzen</u></p> <p><b>Teilpopulation b)</b> <b>Patienten mit COPD mit &lt; 2 Exazerbationen pro Jahr, 30 % ≤ FEV1 &lt; 50 % Soll (entspricht Stufe III)</b> Zweckmäßige Vergleichstherapie: – langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol) oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropium) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Therapie mit dem langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika Formoterol: <u>Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen</u></p> <p><b>Teilpopulation c)</b> <b>Patienten mit COPD mit &lt; 2 Exazerbationen pro Jahr, ≤ FEV1 &lt; 30 % Soll oder respiratorische Insuffizienz (entspricht Stufe IV)</b> Zweckmäßige Vergleichstherapie: – langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol) oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropium) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Therapie mit dem langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika Formoterol: <u>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt</u></p> <p><b>Teilpopulation d)</b> <b>Patienten mit einer über einen mittleren Schweregrad hinausgehenden COPD 30 % ≤ FEV1 &lt; 50 % Soll bzw. FEV1 &lt; 30 % oder respiratorische Insuffizienz (entspricht Stufe III und IV) mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr</b> Zweckmäßige Vergleichstherapie: – langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol) oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropium) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen, zusätzlich inhalative Corticosteroide (ICS) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Therapie mit dem langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika Formoterol und zusätzlich ICS: <u>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt</u></p>
--	---

**G-BA, 2015 [22].**

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

Vom 8. Januar 2015

**Zugelassenes Anwendungsgebiet:**

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

**a) Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) ab einem mittleren Schweregrad ( $50 \% \leq FEV1 < 80 \%$  Soll)**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Wirkstoffkombination Umeclidinium/Vilanterol als bronchodilatatorische Dauertherapie bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) ab einem mittleren Schweregrad ( $50 \% \leq FEV1 < 80 \%$  Soll), ist:

- langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol)

oder

- langwirksame Anticholinergika (Tiotropium)

oder

- die Kombination beider Wirkstoffklassen

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Umeclidinium/Vilanterol gegenüber Tiotropium:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

**b) Patienten mit COPD mit darüberhinausgehenden (siehe a)) Schweregraden ( $30 \% \leq FEV1 < 50 \%$  Soll bzw.  $FEV1 < 30 \%$  oder respiratorische Insuffizienz) mit  $\geq 2$**

**Exazerbationen pro Jahr**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Wirkstoffkombination Umeclidinium/Vilanterol als bronchodilatatorische Dauertherapie bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) mit darüberhinausgehenden (Siehe a)) Schweregraden ( $30 \% \leq FEV1 < 50 \%$  Soll bzw.  $FEV1 < 30 \%$  oder respiratorische Insuffizienz) mit  $\geq 2$  Exazerbationen pro Jahr, ist:

- zusätzlich inhalative Corticosteroide (zu langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika [Formoterol oder Salmeterol] oder langwirksamen Anticholinergika [Tiotropium] oder der Kombination beider Wirkstoffklassen)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Umeclidinium/Vilanterol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gilt als nicht belegt.

**Cochrane Reviews**  
**Kombinationstherapie**

<p><b>Karner C et al., 2011 [31].</b>          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;</li> </ul>

	<p>95%KI: 0.33-0.86), gezeigt.</p> <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). Eine Studie wies eine signifikant klinisch relevante Verbesserung unter der Kombinationstherapie hinsichtlich der Lebensqualität (p=0.016) auf.</li> </ul> <p><b>Tiotropium + LABA/ICS vs LABA/ICS (basierend auf einer Pilot Studie; N=60):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es konnte eine signifikante Verbesserung unter der Kombinationstherapie Tiotropium + LABA/ ICS hinsichtlich der Lungenfunktion (FEV1) gezeigt werden (MD: 0.05; 95%KI: 0.00-0.09).</li> <li>• Alle anderen Endpunkte wurden entweder nicht untersucht, traten nicht auf oder erreichten keine statistische Signifikanz.</li> </ul>
	<p>4. Anmerkungen 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><b>Nannini LJ et al., 2012 [42].</b> Combined corticosteroid and long-acting beta2-agonist in one inhaler versus long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary</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</p>

disease.	<p>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><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>
	<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 Budesonid/Formoterol gefunden.</li> <li>• Es wurde kein Unterschied hinsichtlich der Mortalität und Krankenhauseinweisungen gezeigt.</li> <li>• Pneumonien traten signifikant häufiger unter der Kombinationstherapie auf (12 Studien, N=11.076 Pat; OR: 1.55; 95%KI: 1.20-2.01).</li> </ul> <p>Unter der Kombinationstherapie wurde eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität (keine gepoolten Ergebnisse) sowie der Lungenfunktion (FEV1) gezeigt (keine gepoolten Ergebnisse).</p>
	<p>4. Anmerkungen 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>
<b>Nannini LJ et al., 2013</b>	1. Fragestellung

<p><b>[44].</b> Combined corticosteroid and long-acting beta2-agonist in one inhaler versus inhaled corticosteroids alone for chronic obstructive pulmonary disease</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 (FP)</li> <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), Suchzeitraum bis Juni 2013</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 15 (n=7814)</p> <hr/> <p>3. Ergebnisse</p> <p><b>Exacerbation rates</b> (6 studies: n = 5601) - Pooled results for FPS, BDF and MF/F versus ICS alone  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  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  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 der Autoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In participants with moderate and severe COPD, clinical benefit is evident when LABA and ICS are co-administered rather than ICS alone.</li> <li>• 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.</li> </ul>								
<p><b>Nannini LJ et al., 2013 [43].</b> 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> <p>2. Methodik Population: Adult patients with known, stable COPD Intervention: Fluticasone propionate/salmeterol (FPS), Budesonide/ formoterol (BDF), Mometasone furoate/formoterol (MF/F) Komparator : Placebo Endpunkte: Exacerbations (measured as rate or number of participants experiencing an exacerbation), all-cause mortality, Pneumonia. Hospitalisations due to COPD exacerbation Suchzeitraum: bis Juni 2013 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 19 (n=10.400) Qualitätsbewertung der Studien: nach GRADE</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><b>Rate of exacerbations</b></p> <table border="1" data-bbox="603 1585 1417 1863"> <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> </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
	#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	(n=882)	OR 0.72 (95% CI 0.54 to 0.95)
400/10 strength inhaler	(n=886)	OR 0.76 (95% CI 0.58 to 1.01)
200/10 strength inhaler		

### 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)	

	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="590 188 790 293">MF/F versus placebo</td> <td data-bbox="790 188 917 293">2 (n=1336)</td> <td data-bbox="917 188 1252 293">significant difference OR 1.35 (95% CI 0.36 to 1.13)</td> <td data-bbox="1252 188 1423 293"></td> </tr> </table>	MF/F versus placebo	2 (n=1336)	significant difference OR 1.35 (95% CI 0.36 to 1.13)	
MF/F versus placebo	2 (n=1336)	significant difference OR 1.35 (95% CI 0.36 to 1.13)			
	<p><b>Hospitalisations due to COPD</b>  <b>Pooled results of combined inhalers vs placebo (n=9492)</b>  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.)</p> <p>4. Anmerkungen der Autoren</p> <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><b>Welsh EJ et al., 2013 [62].</b>  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> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population:</u> COPD Patienten  <u>Intervention:</u> ICS + LABAs (Fluticason/Salmeterol, Budenosid/Formoterol, Beclomethason/Formoterol)  <u>Komparator:</u> Inhalatives Tiotropium  <u>Endpunkte:</u> Mortalität, Krankenhauseinweisungen, Exazerbationen, Pneumonierate, Lebensqualität, Symptomatik, Lungenfunktion (FEV1), nicht tödliche/schwere Nebenwirkungen, Nebenwirkungen, Studienabbrüche  Suchzeitraum bis November 2012 (Update zur Version aus 2010)  Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 3 (n=1528)</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><b>INSPIRE Studie (n=1323):</b>  Patienten mit schwerer oder sehr schwerer COPD (GOLD III)</p>				

& IV) erhielten Fluticason/Salmeterol als Kombinationstherapie.

- 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.

- Krankenhauseinweisungen: Signifikant mehr Krankenhauseinweisungen unter der Kombinationstherapie (215/658) im Vergleich zu Tiotropium (179/665) (OR: 1.32; 95%KI: 1.04-1.67). Der primäre Endpunkt der INSPIRE Studie war Krankenhauseinweisungen aufgrund Exazerbationen. Es zeigte sich hinsichtlich des primären Endpunktes der INSPIRE Studie ein numerisch häufigeres Auftreten von Krankenhauseinweisungen unter der Kombinationstherapie (105/658) im Vergleich zu Tiotropium (86/665), es wurde jedoch keine stat. Signifikanz erreicht.
- 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).
- 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.
- 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  $\geq 4$  Units (klinisch relevant) (OR: 1.29; 95%KI: 1.04-1.60).
- FEV1: Keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden

	<p>Interventionen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <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 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> <li>• Unterschiedliche Schweregrade der COPD, keine Stratifizierung.</li> </ul> <p>5. Hinweise durch FB Med: Es wurden nur die Ergebnisse der INSPIRE Studie dargestellt, da die beiden anderen eingeschlossenen Studien mit erheblichen methodischen Limitationen verbunden waren. Alle drei Studien gesponsort durch GlaxoSmithKline.</p>
<p><b>Karner C et al., 2012 [33].</b> 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> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population:</u> COPD <u>Intervention:</u> LABA + Tiotropiumbromid <u>Komparator:</u> inhalatives Tiotropiumbromid alleine oder inhalative LABA alleine</p>

	<p>Begleitmedikation (ICS oder andere) war erlaubt.  <u>Endpunkte:</u> Lebensqualität, Krankenhauseinweisungen, Mortalität, Exazerbationen, FEV1          Studiendauer &gt; 12 Wochen          Suchzeitraum bis 2011          Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 5 (n=3473)</p>
	<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 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.</li> <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 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><b>Karner C et al., 2011 [32].</b> 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 <u>Intervention:</u> ICS + LABA + inhalatives Tiotropium vs. <u>Komparator:</u> Tiotropium + LABA <u>Endpunkte:</u> Quality of life, Exacerbations, requiring short burst oral corticosteroids or antibiotic, or both, Pneumonia, Mortality Suchzeitraum bis Feb 2011 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. Fazit der Autoren: <i>The relative efficacy and safety of adding inhaled corticosteroid to tiotropium and a long-acting beta2-agonist for chronic obstructive pulmonary disease patients remains uncertain and additional trials are required to answer this question.</i></p>
<p><b>Kew KM et al., 2014 [37].</b> Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To assess the risk of pneumonia associated with the use of fluticasone and budesonide for COPD.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: Patienten mit COPD Intervention/ Komparator: We included studies that performed any of the following comparisons. 1. Fluticasone versus placebo.</p>

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

<b>Outcome</b>	<b># Studies , n=</b>	<b>Effect</b>	<b>Quality of evidence</b>
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	high

		No difference	
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 evidenc e
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
<p>4. Fazit der Autoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> <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>			
<p><b>Kew KM et al., 2014 [35].</b> Long-acting inhaled therapy (beta-agonists, anticholinergics and steroids) for COPD: a network meta-analysis.</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To assess the efficacy of treatment options for patients whose chronic obstructive pulmonary disease cannot be controlled by short-acting therapies alone. The review will not look at combination therapies usually considered later in the course of the disease.</p>		
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: Participants with a clinical diagnosis of COPD,</p>		

	<p>such as ATS/ERS 2004.</p> <p>Intervention/Komparator: We included studies that compared any of the following therapies versus any other.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. LABA (formoterol, salmeterol, indacaterol).</li> <li>2. LAMA (tiotropium, aclidinium bromide, glycopyrronium bromide).</li> <li>3. ICS (budesonide, fluticasone, mometasone).</li> <li>4. LABA/ICS combination (formoterol/budesonide, formoterol/mometasone, salmeterol/fluticasone).</li> <li>5. Placebo.</li> </ol> <p>Endpunkte: QoL (St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)); FEV1</p> <p>Suchzeitraum: We identified randomised controlled trials (RCTs) in existing Cochrane reviews by searching the Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR). In addition, we ran a comprehensive citation search on the Cochrane Airways Group Register of trials (CAGR) and checked manufacturer websites and reference lists of other reviews. The most recent searches were conducted in September 2013.</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): We identified 71 RCTs randomly assigning 73,062 people with COPD to 184 treatment arms of interest</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: The risk of bias was generally low, although missing information made it hard to judge risk of selection bias and selective outcome reporting.</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><u>Hinweis</u>: We conducted a network meta-analysis using Markov chain Monte Carlo methods</p> <p><b>SGRQ</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SGRQ data were available in 42 studies (n = 54,613). At six months, 39 pairwise comparisons were made between 18 treatments in 25 studies (n = 27,024).</li> <li>• Combination LABA/ICS was the highest ranked intervention, with a mean improvement over placebo of -3.89 units at six months (95% CrI -4.70 to -2.97) and -3.60 at 12 months (95% CrI -4.63 to -2.34).</li> <li>• LAMAs and LABAs were ranked second and third at six months, with mean differences of -2.63 (95% CrI -3.53 to -1.97) and -2.29 (95% CrI -3.18 to -1.53), respectively. Inhaled corticosteroids were ranked fourth (MD -2.00, 95% CrI -3.06 to -0.87).</li> <li>• Class differences between LABA, LAMA and ICS were less prominent at 12 months. Indacaterol and aclidinium were ranked somewhat higher than other members of their classes, and formoterol 12 mcg, budesonide 400</li> </ul>

	<p>mcg and formoterol/mometasone combination were ranked lower within their classes. There was considerable overlap in credible intervals and rankings for both classes and individual treatments.</p> <p><b>Trough FEV1</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trough FEV1 data were available in 46 studies (n = 47,409). At six months, 41 pairwise comparisons were made between 20 treatments in 31 studies (n = 29,271).</li> <li>• As for SGRQ, combination LABA/ICS was the highest ranked class, with a mean improvement over placebo of 133.3 mL at six months (95% CrI 100.6 to 164.0) and slightly less at 12 months (mean difference (MD) 100, 95% CrI 55.5 to 140.1).</li> <li>• LAMAs (MD 103.5, 95% CrI 81.8 to 124.9) and LABAs (MD 99.4, 95% CrI 72.0 to 127.8) showed roughly equivalent results at six months, and ICSs were the fourth ranked class (MD 65.4, 95% CrI 33.1 to 96.9).</li> <li>• As with SGRQ, initial differences between classes were not so prominent at 12 months. Indacaterol and salmeterol/fluticasone were ranked slightly better than others in their class, and formoterol 12, aclidinium, budesonide and formoterol/budesonide combination were ranked lower within their classes. All credible intervals for individual rankings were wide.</li> </ul>
	<p>4. Fazit der Autoren: <i>This network meta-analysis compares four different classes of long-acting inhalers for people with COPD who need more than shortacting bronchodilators. Quality of life and lung function were improved most on combination inhalers (LABA and ICS) and least on ICS alone at 6 and at 12 months. Overall LAMA and LABA inhalers had similar effects, particularly at 12 months. The network has demonstrated the benefit of ICS when added to LABA for these outcomes in participants who largely had an FEV1 that was less than 50% predicted, but the additional expense of combination inhalers and any potential for increased adverse events (which has been established by other reviews) require consideration. Our findings are in keeping with current National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guidelines.</i></p>

**Monotherapie**

<p>Yang IA et al., 2012 [64]. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To determine the efficacy and safety of inhaled corticosteroids in stable patients with COPD, in terms of</p>
--	--

pulmonary disease	objective and subjective outcomes.
	<p>2. Methodik</p> <p><u>Population</u>: Patienten mit klinisch stabiler COPD (stufenübergreifendem Schweregrad)  <u>Intervention</u>: ICS (Studien zu ICS via Zerstäuber wurden ausgeschlossen)  <u>Komparator</u>: Plazebo  <u>Endpunkte</u>: Lungenfunktion Mortalität; Exazerbationen; Lebensqualität; Notfallmedikation; Belastungsfähigkeit; Biomarker; Nebenwirkungen  Suchzeitraum bis Juli 2011  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. signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen.</li> <li>• Belastungsfähigkeit: Unzureichende Daten für eine Analyse.</li> <li>• Nebenwirkungen: Es zeigte sich ein stat. signifikant erhöhtes Risiko hinsichtlich der Nebenwirkungen wie: oropharyngeal Candidiasis (OR: 2.65, 95% KI 2.03 – 3,46, N= 5586) und Heiserkeit oder Dysphonie</li> <li>• Die Rate an Lungenentzündungen war erhöht bei ICS in den Studien, die Lungenentzündungen als Nebenwirkungen erfasst haben (OR 1.56, 95% KI 1.30 to 1.86, N=6235).</li> </ul>
	<p>4. Anmerkungen der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unterschiede in den Endpunkten.</li> <li>• Unterschiedliche Kortikosteroide.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <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><b>Poole P et al., 2015 [50].</b> Mucolytic agents versus placebo 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> <hr/> <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-Acteylcystein, 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> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>mucolytic versus placebo (follow-up: 2 to 36 months)</p> <table border="1" data-bbox="603 1615 1393 2022"> <thead> <tr> <th>outcome</th> <th>#studies; n=</th> <th>Relative effect (95% CI)</th> <th>Quality of evidence (GRADE)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Patients with no exacerbations in study period</td> <td>24; n=5149</td> <td>OR 1.88 (1.68 to 2.11)</td> <td>low</td> </tr> <tr> <td>Adverse effects</td> <td>18; n=5176</td> <td>OR 0.83 (0.69 to 1.01)</td> <td>moderate</td> </tr> </tbody> </table>	outcome	#studies; n=	Relative effect (95% CI)	Quality of 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
outcome	#studies; n=	Relative effect (95% CI)	Quality of 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
---------------------------	------------	---------------------------	----------

**Neue Ergebnisse aus dem Update 2015:**

- We added four studies for the 2014 update. The review now includes 34 trials, recruiting a total of 9367 participants.
- Many studies did not clearly describe allocation concealment; hence selection bias may have inflated the results, which reduces our confidence in the findings.
- Results of 26 studies with 6233 participants show that the likelihood that a patient could be exacerbation-free during the study period was greater among mucolytic groups (Peto odds ratio (OR) 1.75, 95% confidence interval (CI) 1.57 to 1.94).
- However, more recent studies show less benefit of treatment than was reported in earlier studies in this review. The overall number needed to treat with mucolytics for an additional beneficial outcome for an average of 10 months - to keep an additional participant free from exacerbations - was eight (NNTB 8, 95% CI 7 to 10).
- Use of mucolytics was associated with a reduction of 0.03 exacerbations per participant per month (mean difference (MD) -0.03, 95% CI -0.04 to -0.03; participants = 7164; studies = 28; I2 = 85%) compared with placebo, that is, about 0.36 per year, or one exacerbation every three years.
- Longer studies showed smaller effects of mucolytics than were reported in shorter studies.
- Mucolytic use was associated with a reduction of 0.43 days of disability per participant per month compared with placebo (95% CI -0.56 to -0.30; studies = 13; I2 = 61%).
- With mucolytics, the number of people with one or more hospitalisations was reduced, but study results were not consistent (Peto OR 0.68, 95% CI 0.52 to 0.89; participants = 1788; studies = 4; I2 = 58%).
- Investigators reported improved quality of life with mucolytics (MD -2.64, 95% CI -5.21 to -0.08; participants = 2231; studies = 5; I2 = 51%).
- Although this mean difference did not reach the minimal clinically important difference of -4 units, we cannot assess the population impact, as we do not have the data needed to carry out a responder analysis.
- Mucolytic treatment was not associated with any significant increase in the total number of adverse effects, including mortality (Peto OR 1.03, 95% CI 0.52 to 2.03; participants = 2931; studies = 8; I2 = 0%), but the confidence interval is too wide to confirm that the treatment has no effect on mortality.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Authors' conclusions:</u> <i>In participants with chronic bronchitis or COPD, we are moderately confident that treatment with mucolytics may produce a small reduction in acute exacerbations and a small effect on overall quality of life. Our confidence in the results is reduced by the fact that effects on exacerbations shown in early trials were larger than those reported by more recent studies, possibly because the earlier smaller trials were at greater risk of selection or publication bias, thus benefits of treatment may not be as great as was suggested by previous evidence</i></li> </ul>
	<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>5. Hinweise 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>
<p><b>Chong J et al., 2013 [7].</b> Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To evaluate the efficacy and safety of oral PDE4 inhibitors in the management of stable COPD.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>(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)  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.  Lebensqualität (10 trials n=7618) erfasst mit SGRQ  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%).  Risiko der COPD Exazerbationen (20 trials n=15035)  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).  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><b>Chong J et al., 2012 [6].</b>  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> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population</u> Patienten mit COPD  <u>Intervention</u> (inhalatives) Tiotropium vs.  <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 Suchzeitraum bis Feb. 2012 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 7(n=12.223)</p>
	<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; 95% CI 0.78 to 0.99). The tiotropium group was also associated with a lower rate of study withdrawals (OR 0.89; 95% CI 0.81 to 0.99).</li> </ul>
<p><b>Spencer S et al., 2011 [58].</b> 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>
	<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 zwischen den Interventionen, hinsichtlich der anderen Endpunkte.</li> </ul>
	<p>4. Fazit der Autoren: <i>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.</i></p>

<p><b>Karner C et al., 2014 [34].</b> Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To evaluate data from randomised controlled trials (RCTs) comparing the efficacy of tiotropium and placebo in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), upon clinically important endpoints.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p><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>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>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 participants suffering from exacerbations (OR 0.78; 95% CI 0.70 to 0.87) → NNT: 16 patients (95% CI 10 to 36)</li> <li>• Tiotropium treatment led to fewer hospitalisations due to exacerbations (OR 0.85; 95% CI 0.72 to 1.00), but there was no statistically significant difference in all-cause hospitalisations (OR 1.00; 95% CI 0.88 to 1.13) or non-fatal serious adverse events (OR 1.03; 95% CI 0.97 to 1.10).</li> <li>• Additionally, there was no statistically significant difference in all-cause mortality between the tiotropium</li> </ul>

	<p>and placebo groups (PetoOR 0.98; 95%CI 0.86 to 1.11).</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>• 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><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. Fazit der Autoren: <i>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.</i></p> <p>5. Hinweise FB Med Keine Veränderung/ weitere Studien im Vgl. zu älterer Version zu Karner, 2011</p>
<p><b>De Coster DA et al., 2013 [11].</b> Beclometasone for chronic obstructive pulmonary disease</p>	<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> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population:</u> Adult patients (&gt; 35 years old) with an</p>

	<p>established diagnosis of stable COPD  <u>Intervention/Komparator:</u> inhaled beclometasone vs. placebo  oder inhaled beclometasone + LABA vs placebo + LABA  <u>Endpunkte:</u> Lungenfunktion (FEV1, FEV1/FVC), Mortalität,  Pneumonien, Change in quality of life (SGRQ)  Studiendauer: &gt; 12 Wochen  Suchzeitraum bis Februar 2013  Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 2  (n=668)</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><b>BDP vs placebo (1 trial, n = 194)</b>  <u>Lungenfunktion</u>  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.  1 year: statistically non-significant change of -0.07 (95% CI -  0.35 to 0.21, P = 0.63] for BDP compared with placebo.  <u>Mortality</u>  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>  <u>Lungenfunktion</u> nach 48 Wochen  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  <u>Mortality (all-cause)</u>  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).  <u>Pneumonia:</u>  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. Fazit der Autoren: <i>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</i></p>

<p><b>Cheyne L et al., 2013 [5].</b> 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) Suchzeitraum bis November 2012 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) 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) There were fewer people experiencing one or more non-fatal serious adverse events on tiotropium compared to ipratropium (odds ratio (OR) 0.50; 95% CI 0.34 to 0.73)</p> <p><b>mortality, all-cause</b> (2 trials, n=1073) 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. Fazit der Autoren: <i>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 scare 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.</i></p>

<p><b>Kew KM et al., 2013 [36].</b> 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 Intervention: Salmeterol 50 µg, Formoterol 12 µg, Formoterol 24 µg; twice daily. Komparator: Placebo 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). Studiendauer: mind. 12 Wochen Suchzeitraum : bis Juni 2013 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 26(n=14,939) Qualitätsbewertung der Studien: nach Cochrane Handbuch</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><b>Health-related quality of life</b> 17 studies (n=11,397): improvement on the St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) was greater with LABA therapy than with placebo (MD -2.32, 95% CI -3.09 to -1.54; I2 = 50%, p = 0.007) 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) <b>Severe COPD exacerbations</b> (requiring hospitalisation), 7 studies 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) <b>Non-fatal serious adverse events; all-cause</b> 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</p>

	<p>opposite directions of effect.</p> <p>4. Anmerkungen 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>
<p><b>Geake JB et al., 2015 [15].</b> Indacaterol, a once-daily beta2-agonist, versus twice-daily beta2-agonists or placebo for chronic obstructive pulmonary disease.</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To compare the efficacy and safety of indacaterol versus placebo and alternative twice-daily long-acting beta2-agonists for the treatment of patients with stable COPD.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Adults older than 18 years with a confirmed spirometric diagnosis of COPD. Intervention: once-daily indacaterol at any dose Komparator: Placebo or twice-daily long-acting beta2-agonists Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Primary endpoints: FEV1, QoL, number of participants with a clinically significant improvement in quality of life</li> <li>• Secondary endpoints: 1. Peak FEV1, mean difference in dyspnea, number of participants experiencing a clinically significant improvement in dyspnea, serious adverse events, mortality, number of participants experiencing at least one protocol defined exacerbation.</li> </ul> <p>Suchzeitraum: We identified trials from the Cochrane Airways Group Specialised Register of trials (CAGR), handsearched respiratory journals and meeting abstracts and searched the Novartis trials registry and ClinicalTrials.gov. The date of the most recent search was 8 November 2014.</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): A total of 13 trials with 9961 participants were included in the review. Ten trials with a total of 8562 participants involved an indacaterol versus placebo comparison. Five trials with a total of 4133 participants involved an indacaterol versus twice-daily beta2-agonist comparison. The comparator beta2-agonists were salmeterol, formoterol and eformoterol. One of these trials, with a total of 90 participants, provided no data that could be used in this review. Two trials included both indacaterol versus placebo and indacaterol versus twice-daily beta2-agonist comparisons.</p>

	<p>Qualitätsbewertung der Studien: Trials were between 12 weeks and 52 weeks in duration. Overall the quality of the evidence was strong, and risk of significant bias was minimal in most of the included studies. Enrolled participants had stable COPD across a range of spirometric severities. Forced expiratory volume in 1 second (FEV1) was generally between 30% and 80% predicted, and a mean FEV1 of approximately 50% was predicted in most studies. Patients with concurrent respiratory disease, including asthma, were excluded. Concomitant use of inhaled corticosteroids was permitted.</p> <p>3. Ergebnisdarstellung (<i>Hinweis: fokussierte Darstellung auf direkte Vergleiche!</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Compared with twice-daily beta2-agonists, a small but statistically significant increase in trough FEV1 was seen with indacaterol (MD 61.71 mL, 95% CI 41.24 to 82.17).</li> <li>• Differences between indacaterol and twice-daily beta2-agonists in mean SGRQ scores (MD -0.81, 95% CI -2.28 to 0.66) and in the proportions of participants achieving clinically relevant improvements in SGRQ scores (OR 1.07, 95% CI 0.87 to 1.32) were not statistically significant, but the confidence intervals are too wide to permit the conclusion that the treatments were equivalent.</li> <li>• Data were insufficient for analysis of differences in exacerbation rates for both placebo and twice-daily beta2-agonist comparisons.</li> </ul> <p>4. Fazit der Autoren: <i>For patients with stable COPD, use of indacaterol versus placebo results in statistically significant and clinically meaningful improvements in lung function and quality of life. The clinical benefit for lung function is at least as good as that seen with twice-daily longacting beta2-agonists. The comparative effect on quality of life remains uncertain, as important differences cannot be excluded.</i></p>
<p><b>Ni H et al., 2014 [46].</b> Aclidinium bromide for stable chronic obstructive pulmonary disease.</p>	<p>1. Fragestellung To assess the efficacy and safety of acclidinium bromide in stable COPD.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: We included studies involving adults (over 18 years of age) diagnosed with moderate to severe COPD Intervention/Komparator:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Aclidinium bromide versus placebo</li> <li>2. Aclidinium bromide versus long-acting beta2-agonist (LABA)</li> <li>3. Aclidinium bromide versus long-acting muscarinic</li> </ol>

	<p>antagonist (LAMA)</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Primary outcomes:</u> Mortality (all-cause and respiratory); exacerbations requiring a short course of an oral steroid or antibiotic, or both; QoL (St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) or Chronic Respiratory Disease Questionnaire (CRQ))</li> <li>• <u>Secondary outcomes:</u> Change in lung function (FEV1, FEV1/FVC); functional capacity by six-minute walking distance; hospital admissions due to exacerbations or from all causes; improvement in symptoms measured by the Transitional Dyspnoea Index (TDI); adverse events; non-fatal serious adverse events; withdrawals due to lack of efficacy or adverse events</li> </ul> <p>Suchzeitraum: Systematic search to 7 April 2014.  Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): We included 12 studies involving 9547 COPD patients over a period of four to 52 weeks.  Qualitätsbewertung der Studien: <i>For the comparison of acclidinium inhalers and dummy inhalers, we are confident that there are benefits in terms of the number of hospitalisations and patients' quality of life; we are less certain about the numbers of flare-ups needing additional drugs and serious side effects. We do not have enough information to assess any effect on the number of deaths. We did not have enough information to reliably compare acclidinium with tiotropium or formoterol.</i></p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• There was no difference between acclidinium and placebo in all-cause mortality (low quality) and number of patients with exacerbations requiring a short course of oral steroids or antibiotics, or both (moderate quality).</li> <li>• Acclidinium improved quality of life by lowering the SGRQ total score with a mean difference of -2.34 (95% CI -3.18 to -1.51; I2 = 48%, 7 trials, 4442 participants) when compared to placebo.</li> <li>• More patients on acclidinium achieved a clinically meaningful improvement of at least four units decrease in SGRQ total score (OR 1.49; 95% CI 1.31 to 1.70; I2 = 34%; number needed to treat (NNT) = 10, 95% CI 8 to 15, high quality evidence) over 12 to 52 weeks than on placebo.</li> <li>• Acclidinium also resulted in a significantly greater improvement in pre-dose FEV1 than placebo with a mean difference of 0.09 L (95% CI 0.08 to 0.10; I2 = 39%, 9 trials, 4963 participants).</li> <li>• No trials assessed functional capacity. Acclidinium reduced the number of patients with exacerbations requiring</li> </ul>

	<p>hospitalisation by 4 to 20 fewer per 1000 over 4 to 52 weeks (OR 0.64; 95% CI 0.46 to 0.88; I<sup>2</sup> = 0%, 10 trials, 5624 people; NNT = 77, 95% CI 51 to 233, high quality evidence) compared to placebo.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• There was no difference in non-fatal serious adverse events (moderate quality evidence) between acclidinium and placebo.</li> <li>• Compared to tiotropium, acclidinium did not demonstrate significant differences for exacerbations requiring oral steroids or antibiotics, or both, exacerbation-related hospitalisations and non-fatal serious adverse events (very low quality evidence). Inadequate data prevented the comparison of acclidinium to formoterol or other LABAs.</li> </ul>
	<p>4. Fazit der Autoren: <i>Acclidinium is associated with improved quality of life and reduced hospitalisations due to severe exacerbations in patients with moderate to severe stable COPD compared to placebo. Overall, acclidinium did not significantly reduce mortality, serious adverse events or exacerbations requiring oral steroids or antibiotics, or both. Currently, the available data are insufficient and of very low quality in comparisons of the efficacy of acclidinium versus tiotropium. The efficacy of acclidinium versus LABAs cannot be assessed due to inaccurate data. Thus additional trials are recommended to assess the efficacy and safety of acclidinium compared to other LAMAs or LABAs.</i></p>

## Systematische Reviews Kombinationstherapie

<p><b>Gaebel K et al., 2010 [14].</b> Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health: Triple Therapy for Moderate-to-Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease.</p>	<p>1. Fragestellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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).</li> </ul>
	<p>2. Methodik</p> <p><u>Population</u> Patienten mit moderater bis schwerer COPD  <u>Intervention</u> LAMA+ LABAs + ICS  <u>Komparator</u></p>

- a) Kombinationstherapie: SAMA/LAMA + LABA
- b) Kombinationstherapie: LABA + IC
- c) Monotherapie: LAMA

Hinweis: Alle Vergleiche mit Triple-Therapie und 1 Vergleich Kombinationstherapie (Bronchodilatoren) vs. Monotherapie Suchzeitraum bis 2009

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 4 (n=k.A.)

### 3. Ergebnisdarstellung

Triple-Therapie (zwei Arten der Dreierkombination: Tiotropium + Fluticason + Salmeterol / Tiotropium + Budesonid + Formoterol) vs. Tiotropium allein:

- 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)
- 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)
- Lebensqualität (basierend auf drei Studien): Alle Studien berichteten von einer stat. signifikanten Verbesserung unter der Triple-Therapie. Zwei der drei Studien berichteten von einer klinisch relevanten Verbesserung (> 4 Einheiten) unter der Triple-Therapie. (Keine gepoolten Ergebnisse).
- Nebenwirkungen: Keine stat. Analyse.
- Notfallmedikation: Inkonsistente Ergebnisse.
- Dyspnoe: Inkonsistente Ergebnisse.

Triple- Therapie vs. Anticholinergika + LABA oder LABA + ICS Kombinationstherapie:

- Es wurden keine statistischen Vergleiche hinsichtlich einer Triple-Therapie gegenüber einer Zweikombinationstherapie mit Bronchodilatoren in den Studien durchgeführt.

Dual- Bronchodilatorenthherapie vs. Monotherapie (basierend auf einem Review; Vergleich: Ipratropium plus Salmeterol vs. Salmeterol allein):

	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der Exazerbationsrate und Nebenwirkungen.</li> <li>○ Hinsichtlich der Lebensqualität wurde ein stat. signifikanter Vorteil unter der Kombinationstherapie gezeigt (MD: -2.00; 95% KI -3.49; -0.51), auch wenn dieser Unterschied nicht klinisch relevant war (&gt;4 Einheiten).</li> <li>○ Keine Angaben zu anderen Endpunkten.</li> </ul>
	<p>4. Kommentare der Autoren und FBMEd:</p> <p>Die Studien wiesen ein heterogenes Patientenkollektiv auf und zudem Unterschiede in der Methodik (z.B Messverfahren)</p>
<p><b>Kliber A et al., 2010 [38].</b> 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)  <u>Intervention/</u> Komparator: ICS + LABA (Formoterol/Budenosid, Salmeterol/Fluticason) oder der Monotherapien: Tiotropium, Formoterol, Salmeterol alleine  <u>Endpunkt:</u> Mortalität (jede Ursache)  <u>Suchzeitraum:</u> keine Angabe; eingeschlossene Studien von 2002 bis 2008  <u>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</u> 27 (n=30.495)</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Kombinationstherapie ICS/LABA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es traten signifikant weniger Todesfälle (269) unter der Kombinationstherapie auf im Vergleich zu der Referenzgruppe (333) (gepooltes Ergebnis: RR: 0.80; 95%KI: 0.69-0.94; p=0.005) → ca. 20% Reduktion mit Kombinationstherapie hinsichtlich der Gesamtmortalität  <u>Hinweis:</u> Diese Ergebnisse waren vor allem beeinflusst durch die große Studie von Calvery et al (74%). Die Richtung des Ergebnisses veränderte sich jedoch nicht, wenn diese Studie ausgeschlossen wurde (RR: 0.73; 95%KI: 0.54-0.99; p=0.04).</li> <li>• Die Ergebnisse blieben weiterhin signifikant, wenn nur verglichen wurde gegenüber Plazebo (RR: 0.83; 95%KI:</li> </ul>

	<p>0.70-0.98; p=0.03).</p> <p>Salmeterol vs. Plazebo (basierend auf 5 Studien)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der Mortalität (222 vs. 254 Todesfälle).</li> </ul> <p>Formoterol vs. Plazebo (basierend auf 4 Studien)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der Mortalität (19 vs. 24). Hinweis: LABAs allgemein zeigten keine stat. signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Gesamtmortalität bei COPD Patienten (p=0.21)</li> </ul> <p>Tiotropium vs. Plazebo (basierend auf 7 Studien)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der Mortalität (431 vs. 453).</li> </ul> <p>Tiotropium vs. Ipratropium (basierend auf einer Studie)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Kein stat. signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der Mortalität.</li> </ul> <p>Tiotropium vs. Salmeterol/Fluticason (basierend auf einer Studie)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Stat. signifikanter Unterschied zugunsten der Kombinationstherapie im Vergleich zu Tiotropium (RR: 1.79; 95%KI: 1.06-3.02; p=0.03)</li> </ul> <p>Allgemein: Keine stat. signifikante Assoziation von Tiotropium und Gesamtmortalität (p= 0.61).</p>
<p><b>Singh S et al., 2010 [56]</b> Risk of pneumonia associated with long-term use of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a critical review</p>	<p>4. Kommentare der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Fehlen von individuellen Daten.</li> <li>Heterogenität hinsichtlich Dosierung und Arzneimitteln in den Studien.</li> <li>Keine Evaluation hinsichtlich der krankheitsspezifischen Mortalität.</li> <li>Unterschiede in der Gabe von anderen AM während Studieneinschluss.</li> <li>Unterschiede in den Drop-out Raten</li> </ul> <p>Update der o.g. (Singh, 2009) Metaanalyse mit einer Literaturrecherche in Okt. 2009. (Primärer) Endpunkt: Pneumonie</p> <p>Ergebnisdarstellung ( basierend auf 24 Langzeitstudien mit N=23,096)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Es zeigte sich ein stat. signifikantes Pneumonie-Risiko unter ICS Therapie (RR: 1.57; 95% KI 1.41–1.75,</li> </ul>

<p>and update.</p>	<p>P&lt;0.0001).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Das erhöhte Risiko ging jedoch nicht mit einer erhöhten Mortalität einher.</li> </ul>
<p><b>Wang J et al., 2011 [60].</b> Comparison of tiotropium plus formoterol to tiotropium alone in stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis.</p>	<p>Kommentare der Autoren und FBMed: Die Studien schlossen Patienten ein mit unterschiedlicher ICS Einnahme (Dauer) und Schweregrad der COPD.</p> <p>1. Fragestellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> </ul> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population</u> COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend) <u>Intervention</u> Tiotropium plus Formoterol oder Arformeterol <u>Komparator</u> Tiotropium alleine <u>Endpunkte</u>: Lungenfunktion, Dyspnoe, Nebenwirkungen, COPD Exazerbationen Suchzeitraum bis Juli 2010 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> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <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><b>Loke YK et al., 2010 [40].</b> Risk of myocardial infarction and cardiovascular death associated with inhaled corticosteroids in COPD</p>	<p>1. Fragestellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Our primary objective was to systematically ascertain the risk of myocardial infarction (MI) or CV death associated with long-term use of ICS compared with control therapies in COPD. As a secondary objective, we aimed to ascertain the effects of ICS on overall mortality.</li> </ul> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population</u> COPD Patienten mit jeglichem Schweregrad wurden eingeschlossen  <u>Intervention/Komparator:</u> ICS vs. Plazebo oder ICS + LABA vs. LABA alleine  <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).  Suchzeitraum bis Mai 2008  Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 23 (n=23396)  (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:  <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  <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  <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>

	<p>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><b>Rodrigo GJ et al., 2012 [54].</b> Comparison of three combined pharmacological approaches with tiotropium monotherapy in stable moderate to severe COPD: A systematic review</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The objective of this systematic review is to assess the efficacy of these therapeutic combinations compared with tiotropium monotherapy in COPD patients.</p> <hr/> <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 Tiotropium+LABA+ICS („Dreifachkombinationsherapie“) 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> <hr/> <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: p=0.0003 /Kombinationstherapie: p=0.01) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Dualtherapie: p=0.006 /Kombinationstherapie: p=0.0001), nicht aber hinsichtlich des Risiko an COPD Exazerbationen.</li> <li>• Stat. signifikante Vorteile hinsichtlich Dyspnoe zeigte sich unter einer Dualtherapie (Dualtherapie: p=0.0007).</li> <li>• Unter einer Kombinationstherapie wurde ein stat. signifikant erhöhtes Risiko an schweren Nebenwirkungen identifiziert (p=0.02).</li> <li>• Die Dreifachkombinationstherapie war einer Monotherapie stat. signifikant hinsichtlich der Lungenfunktion (p=0.0001) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (p=0.0005) überlegen.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zusätzlich zeigte sich ein nicht stat. signifikanter Trend hinsichtlich einer Reduktion der COPD Exazerbationen.</li> </ul>
	<p>4. Kommentare der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•</li> <li>• Unterschiede zwischen den Studien in: Studiendauer, Stichproben-umfang, Endpunkte (primär/sekundär).</li> </ul>

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

<p><b>Liu Y et al., 2014 [39].</b> 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 Intervention: tiotropium plus fluticasone propionate/salmeterol Komparator: tiotropium alone Endpunkt: Lung function, exacerbations of COPD, HRQoL, Safety Suchzeitraum : bis Dez 2013 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 6 (n=1.268) Qualitätsbewertung der Studien: k.A.</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><b><u>Lung function</u></b> (6 trials) “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) <b><u>Exacerbations</u></b> of COPD (proportion of patients who experienced at least 1) (4 trials) The proportion was lower in the Tio + FSC group (OR 0.73; 95% CI 0.55 to 0.96; p= 0.03) <b><u>Health-related quality of life</u></b> (with SGRQ) (4 trials) 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) <b><u>Safety</u></b> (5 trials) 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) No statistically significant difference in serious adverse</p>

	<p>events between the two groups (OR 0.95; 95% CI 0.59 to 1.52; p = 0.83)</p>
	<p>4. 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>
<p><b>Cope S et al., 2013 [10].</b> Comparative efficacy of long-acting bronchodilators for COPD - a network meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The objective of this study is to evaluate the comparative efficacy of indacaterol 75/150/300 µg once daily (OD), glycopyrronium bromide 50 µg OD, tiotropium bromide 18 µg/5 µg OD, salmeterol 50 µg twice daily (BID), formoterol 12 µg BID, and placebo for moderate to severe COPD.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Adults with COPD  Intervention: Indacaterol, tiotropium, salmeterol, formoterol, aclidinium, and glycopyrronium  Komparator: Any of the interventions evaluated as monotherapy or placebo;  Endpunkte: Trough forced expiratory volume in 1 second (FEV1), post-dose FEV1 (2 hours after dosing), St. George’s Respiratory Questionnaire (SGRQ) total score and proportion of patients with an improvement of at least 4 units in SGRQ total score (“SGRQ Responders”), Transition Dyspnoea Index (TDI) total score and proportion of patients with an improvement of at least 1 unit in TDI score (“TDI Responders”), proportion of patients with an exacerbation and exacerbation rate  Suchzeitraum: A systematic literature search was performed to identify RCTs evaluating the efficacy of the long-acting monotherapies for COPD. MEDLINE® and EMBASE® databases were searched simultaneously for the period of 1989 to July 2011 and the Cochrane Library was also searched.  Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): Forty randomized controlled trials were combined in a Bayesian network meta-analysis</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien:</p>

	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Indacaterol was associated with a higher trough FEV1 than other active treatments (difference for indacaterol 150 µg and 300 µg versus placebo: 152 mL (95% credible interval (CrI): 126, 179); 160 mL (95% CrI: 133, 187)) and the greatest improvement in SGRQ score (difference for indacaterol 150 µg and 300 µg versus placebo: -3.9 (95% CrI -5.2, -2.6); -3.6 (95% CrI -4.8, -2.3)).</li> <li>• Glycopyrronium and tiotropium 18 µg resulted in the next best estimates for both outcomes with minor differences (difference for glycopyrronium versus tiotropium for trough FEV1 and SGRQ: 18 mL (95% CrI: -16, 51); -0.55 (95% CrI: -2.04, 0.92)).</li> </ul> <p>4. Fazit der Autoren: <i>In terms of trough FEV1 and SGRQ score indacaterol, glycopyrronium, and tiotropium are expected to be the most effective bronchodilators.</i></p>
<p><b>Dong YH et al., 2013 [13].</b> Comparative safety of inhaled medications in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis of randomised controlled trials.</p>	<p>1. Fragestellung We aimed to compare the risk of overall and cardiovascular death for inhaled medications in patients with COPD.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: patients with COPD of any severity Intervention/Komparator: tiotropium Soft Mist Inhaler, tiotropium HandiHaler, LABA, LABA-ICS and ICS Endpunkte: Overall death (primary endpoint), cardiovascular death Suchzeitraum: We searched MEDLINE, CINAHL, Cochrane Library and ClinicalTrials.gov from inception to July 2011 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): A total of 42 eligible trials reporting on overall death and 31 trials reporting on cardiovascular death were included in the meta-analysis. These 42 trials enrolled 52 516 subjects, with similar characteristics across trials with different treatments (64 years of age, 73% men, 37% current smokers, 1 year study duration, and 44% of predicted value in FEV1). However, more subjects combined LABA or ICS use at baseline in tiotropium Soft Mist Inhaler and HandiHaler trials.</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Based on Cochrane tool: All 42 trials were randomised, double-blind, with 24 trials addressing adequate randomisation procedures. Forty-one trials stated the withdrawal rate, which varied across trials and treatment groups (with the lowest value of 17% in the tiotropium Soft Mist Inhaler group and the highest values of 33% in the ICS and placebo groups). Twenty-eight trials</p>

	<p>described the fraction of lost to follow-up, which was relatively low and less variant across different treatment groups. Practice of adverse event monitoring was heterogeneous across trials, with six trials (25 533 subjects) describing objective adjudication of cause of death.</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><u>Direct comparison meta-analysis:</u></p> <p>For overall death and in comparison with placebo, tiotropium Soft Mist Inhaler was associated with a significantly increased risk (OR 1.49; 95% CI 1.05 to 2.11) whereas LABA-ICS showed a survival benefit (OR 0.81; 95% CI 0.67 to 0.98). Tiotropium HandiHaler, LABA and ICS had no excess risks. Among the active treatment comparisons, tiotropium HandiHaler posed a significantly higher risk than LABA-ICS (OR 1.81; 95% CI 1.07 to 3.05) based on one trial result while LABA-ICS showed a significantly decreased risk over ICS (OR 0.78; 95% CI 0.64 to 0.94).</p> <p>For cardiovascular death and in comparison with placebo, tiotropium Soft Mist Inhaler displayed a more pronounced risk (OR 1.96; 95% CI 1.07 to 3.60) while LABA was associated with a significantly decreased risk (OR 0.67; 95% CI 0.48 to 0.95).</p> <p>No significant difference was observed among other comparisons.</p> <p><u>MTC meta-analysis (focus on direct comparison to active treatments!)</u></p> <p>For overall death and in the fixed effect model, patients using tiotropium Soft Mist Inhaler had universally increased risks compared with tiotropium HandiHaler (OR 1.65; 95% CrI 1.13 to 2.43), LABA (OR 1.63; 95% CrI 1.10 to 2.44) and LABA-ICS (OR 1.90; 95% CrI 1.28 to 2.86).</p> <p>In contrast, LABA-ICS demonstrated a beneficial profile versus ICS (OR 0.77; 95% CrI 0.64 to 0.93).</p> <p>For cardiovascular death, tiotropium Soft Mist Inhaler had a more apparent risk compared with tiotropium HandiHaler (OR 2.38; 95% CrI 1.20 to 4.99), LABA (OR 3.04; 95% CrI 1.48 to 6.55), LABA-ICS (OR 2.79; 95% CrI 1.37 to 6.02) and ICS (OR 2.39; 95% CrI 1.18 to 5.12).</p> <p>In the random effects model, tiotropium Soft Mist Inhaler consistently demonstrated an increased risk of overall death versus any comparators, and showed an increased risk of cardiovascular death versus LABA-ICS.</p> <p>Among all the treatments, tiotropium Soft Mist Inhaler had the highest probability of overall and cardiovascular death (8% and 3.5%, respectively), with an approximate probability of 95% of being ranked as the riskiest treatment. In contrast, LABA-ICS had the lowest probability of overall death (4.5%), with a probability of 0% of being ranked as the riskiest treatment.</p>

	<p>4. Fazit der Autoren: <i>Our study provided a comparative safety spectrum for each category of inhaled medications. Tiotropium Soft Mist Inhaler had a higher risk of mortality and should be used with caution.</i></p>
<p><b>Karabis A et al., 2013 [30].</b> Comparative efficacy of acclidinium versus glycopyrronium and tiotropium, as maintenance treatment of moderate to severe COPD patients: a systematic review and network meta-analysis.</p>	<p>1. Fragestellung The efficacy of acclidinium was compared with tiotropium and glycopyrronium, using a network meta-analysis (NMA) of randomized controlled trials (RCTs) in moderate-to-severe COPD patients.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: Adults with COPD, as defined by GOLD guidelines. Studies with high proportions (30%) of mild and/or very severe patients were excluded. Intervention: acclidinium 400 µg BID, glycopyrronium 50 µg OD, tiotropium 18 µg OD, or tiotropium 5 µg OD, administered using any inhalation device Komparator: Studies that compare any of the interventions against each other or placebo Endpunkte: FEV1 at 12 weeks and 24 weeks; St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) total score at 12 weeks and 24 weeks; the proportion of patients within each group achieving a clinically meaningful change (at least four units) in SGRQ total score at 12 weeks and 24 weeks; Transition Dyspnea Index (TDI) total score at 12 weeks and 24 weeks; the proportion of patients within each group achieving a clinically meaningful change (at least one unit) in TDI focal score at 12 weeks and 24 weeks Suchzeitraum: Systematic literature search from July 1989 to October 2012 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): Overall, the 21 studies included had randomized 22,542 patients to either one of the interventions or placebo.  Qualitätsbewertung der Studien: All studies scored at least 3 out of 5, indicating good-quality RCTs.</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung Twenty-one studies (22,542 patients) were included: acclidinium 400 µg BID (three studies); tiotropium 5 µg OD (three studies); tiotropium 18 µg OD (13 studies); and glycopyrronium 50 µg OD (two studies).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Regarding trough FEV1 at 24 weeks, acclidinium demonstrated comparable efficacy to tiotropium 5 µg (difference in change from baseline [CFB]), (0.02 L [95% credible interval CrI -0.05, 0.09]); tiotropium 18 µg (0.02 L [95% CrI -0.05, 0.08]); and glycopyrronium (0.00 L [95% CrI -0.07, 0.07]).</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acclidinium resulted in higher improvement in SGRQ score at 24 weeks, compared to tiotropium 5 µg (difference in CFB, -2.44 [95% CrI -4.82, -0.05]); and comparable results to tiotropium 18 µg (-1.80 [95% CrI -4.52, 0.14]) and glycopyrronium (-1.52 [95% CrI -4.08, 1.03]).</li> <li>• Improvements in TDI score were comparable for all treatments.</li> </ul>
	<p>4. Fazit der Autoren: <i>Maintenance treatment with aclidinium 400 µg BID is expected to produce similar improvements in lung function, health-related quality of life, and dyspnea compared to tiotropium 5 µg OD; tiotropium 18 µg OD; and glycopyrronium 50 µg OD.</i></p>
<p><b>Halpin DM et al., 2011 [24].</b> Budesonide/formoterol vs. salmeterol/fluticasone in COPD: a systematic review and adjusted indirect comparison of pneumonia in randomised controlled trials.</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>This analysis was designed to provide a comparison between budesonide/formoterol and salmeterol/fluticasone for the relative incidence of pneumonia adverse events, pneumonia serious adverse events and pneumonia-related mortality in patients being treated for chronic obstructive pulmonary disease.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: patients with COPD  Intervention/Komparator: comparison of budesonide/formoterol with placebo or salmeterol/fluticasone with placebo  Adjusted indirect comparisons were performed to yield estimates of the relative differences, using placebo as a data bridge.  Endpunkte: pneumonia (as an AE; as a non-fatal SAE; pneumonia-related mortality)  Suchzeitraum: Systematic literature search in 2009  Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): Data from the 12 trials.  Eight with a comparison of salmeterol/fluticasone vs. placebo and four with a comparison of budesonide/formoterol vs. placebo.</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: The I<sup>2</sup> statistic was used to assess heterogeneity within each pair-wise comparison, following the guidance of Higgins et al.  All trials were double-blind, and none were excluded based on the assessment of risk of bias.</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><b><u>Adjusted indirect comparison:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The proportion of patients experiencing a pneumonia AE</li> </ul>

	<p>was significantly lower with budesonide/formoterol than with salmeterol/fluticasone (OR, 0.47; 95% CI, 0.28–0.80).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The proportion of patients experiencing a pneumonia SAE was also significantly lower with budesonide/formoterol than with salmeterol/fluticasone (OR, 0.41; 95% CI, 0.19–0.86).</li> <li>• However, there were too few events to draw any firm conclusions on pneumonia-related mortality.</li> </ul> <p>4. Fazit der Autoren: <i>The results of the indirect comparison support the hypothesis that budesonide/formoterol is associated with fewer pneumonia events than salmeterol/fluticasone in chronic obstructive pulmonary disease. The limitations of the analysis are that the results from a single study, TORCH, have a large bearing on the overall findings of the analysis, and that there is heterogeneity in the length and the dosing of the included studies, although it does not appear that heterogeneity affected the reported results. Another important limitation is the lack of predefined diagnostic standards for pneumonia in these studies.</i></p>
<p><b>Mathioudakis AG et al., 2014 [41].</b> Tiotropium HandiHaler Improves the Survival of Patients with COPD: A Systematic Review and Meta-Analysis.</p>	<p>1. Fragestellung The purpose of this meta-analysis was to synthesize current evidence regarding the impact of TioH on the survival rate of these patients, which is still controversial.</p> <p>2. Methodik  Population: Stable COPD Intervention: Tiotropium HandiHaler (TioH) Komparator: Placebo or open control Endpunkte: Mortality Suchzeitraum: A systematic search in the electronic databases of the ClinicalTrials.gov, Cochrane Library, Medline, Scopus, EMBASE (OVID), PsycINFO, CINAHL, and Web of Science was conducted by two independent authors. In 2012. Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): Twenty-eight RCTs, evaluating 33,538 patients, met the inclusion criteria  Qualitätsbewertung der Studien: No risk of bias was found by the quality assessment, apart from the study by Kerwyn et al., which was not blinded for TioH. The results are not changed by the omission of the study by Kerwyn et al.</p> <p>3. Ergebnisdarstellung  • A statistically significant decrease in all-cause mortality was associated with the administration of TioH [RR 0.86,</p>

	<p>95% CI 0.76–0.98].</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The number needed to treat to prevent one fatality was estimated to be 64 (95% CI 56–110).</li> <li>• Comparisons of tiotropium against six more comparators were identified, but the insufficient sample size did not allow robust comparisons with respect to mortality.</li> </ul> <p>4. Fazit der Autoren: <i>Medical therapy of COPD currently aims to reduce the exacerbation rates and to improve the quality of life. Only long-term domiciliary oxygen administration has been proved to prolong the survival of a selected group of COPD patients. In this meta-analysis of RCTs, we showed that TioH decreased the mortality of COPD patients compared with placebo. Further clinical trials are needed to establish the superiority of TioH to other inhalers in prolonging the survival of COPD patients and to determine the impact of TioH on different stages of COPD and on the cause-specific mortality.</i></p>
<p><b>Oba Y et al., 2014 [48].</b> Comparative efficacy of inhaled corticosteroid and long-acting beta agonist combinations in preventing COPD exacerbations: a Bayesian network meta-analysis.</p>	<p>1. Fragestellung The purpose of this study was to systematically review the efficacy of various ICS/LABA combinations with a network meta-analysis.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: COPD patients Intervention: ICS/LABA combination Komparator: Active control or placebo Endpunkte: Moderate and severe exacerbations Suchzeitraum: Systematic literature review from 1946 to January 21, 2014. Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): We included 21 studies comparing five different ICS/LABA combinations for moderate-to-severe exacerbations and 13 studies for severe exacerbations including a total of 26,868 and 19,368 patients, respectively.</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Generally, the risk of bias in the included studies appeared moderate to low. Allocation concealment was appropriate in ten studies and unclear in eleven studies. Eleven out of 21 studies presented intention-to-treat analyses. All studies were double blinded (Table 1). In the opinion of the authors, there were no studies that clearly should have been excluded from the analysis because of differences in baseline characteristics or poor quality.</p>

### 3. Ergebnisdarstellung

Comparison of ICS/LABA combinations on moderate-to-severe exacerbations (Note: *Extraction focused on direct comparisons with active control!*)

- All combination therapy except FF/VI 50/25, FP/SAL 250/50, BUD/FM 400/12, and BDP/FM 200/12 reduced moderate-to-severe exacerbations as compared with LABA alone. BDP/FM was the only combination which did not reduce moderate-to-severe exacerbations when the overall efficacy of each ICS/LABA combination was compared with that of LABA alone
- Medium-dose ICS/LABA combinations were as effective as high-dose ICS/LABA combinations in reducing moderate-to-severe exacerbations when directly compared.

Comparison of ICS/LABA combinations on severe exacerbations

- None of the ICS/LABA combination therapy reduced severe exacerbations as compared with LABA.
- The results were unchanged when the overall efficacy of each combination therapy was assessed with all strengths of each combination combined. Although most of the combination therapy showed a trend toward decreased incidence of severe exacerbations, the difference did not reach statistical significance.
- A subgroup analysis was performed for severe exacerbations, selecting clinical trials which did not exclude patients receiving LTOT.
- BUD/FM did not reduce severe exacerbations as compared with LABA alone, even in such a population. The results were unchanged when BUD/FM 160/9 and 320/9 formulations were assessed individually.
- A subgroup analysis for BUD/FM versus placebo or other ICS/LABA combinations could not be done due to a lack of data.

4. Fazit der Autoren: *ICS/LABA combinations had a class effect with regard to the prevention of COPD exacerbations. Moderate-dose ICS/LABA combination therapy would be sufficient for COPD patients when indicated. The efficacy of ICS/LABA combination therapy appeared modest and had no impact in reducing severe exacerbations. Further studies are needed to evaluate the efficacy of ICS/LABA combination therapy in severely affected COPD patients requiring long-term oxygen therapy.*

<p><b>Rodrigo GJ et al., 2014 [53].</b> Efficacy and Safety of a Fixed-Dose Combination of Indacaterol and Glycopyrronium for the Treatment of COPD A Systematic Review.</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>This systematic review assessed the efficacy and safety of the fixed-dose combination of the long-acting <math>\beta_2</math>-agonist indacaterol and long-acting muscarinic antagonist glycopyrronium (QVA149) compared with its monocomponents (glycopyrronium and indacaterol) and tiotropium for the treatment of moderate to severe COPD.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: adult patients aged <math>\geq 40</math> years with stable moderate to severe COPD according GOLD Intervention: Inhaled QVA149 Komparator: Tiotropium or glycopyrronium or indacaterol Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Primäre Endpunkte: FEV<sub>1</sub>, serious AEs (SAEs), serious cardiovascular events (SCVEs) as primary outcomes</li> <li>• Sekundäre Endpunkte: Dyspnea (Transition Dyspnea Index [TDI] total score), health status (St. George's Respiratory Questionnaire [SGRQ] total score), rescue medication use, COPD exacerbations, and withdrawals (total and due to AEs)</li> </ul> <p>Suchzeitraum: Systematic literature search 2014. Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): Five trials (4,842 patients) met the entry criteria.</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: All studies showed a low risk of bias in the six items of the Cochrane instrument.</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><u>QVA149 vs Tiotropium:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Data from all trials showed that the use of QVA149 was associated with a significant increase in (mean change from baseline) trough FEV<sub>1</sub> (<math>P &lt; .0001</math>) compared with tiotropium monotherapy. The heterogeneity among studies was moderate, but it dropped dramatically (35%) when the only study of patients with very severe COPD was removed.</li> <li>• On the contrary, there were no significant differences in SAEs (13.1% vs 12.3%) and SCVEs (1.7% vs 2.3%) among QVA149 and tiotropium. There was no evidence of significant heterogeneity among studies.</li> <li>• Regarding secondary outcomes, QVA149 significantly reduced dyspnea as a mean change from baseline (- 0.63 points of TDI; <math>P &lt; 0.002</math>) and the use of rescue medication (- 0.63 puffs/d; <math>P &lt; 0.001</math>), compared with tiotropium.</li> <li>• QVA149 showed a 19% greater likelihood of experiencing a minimal clinically important difference (MCID) in TDI (<math>\geq 1</math></li> </ul>

point), with NNTB =11.

- Also, the mean change from baseline of the SGRQ total score was significantly higher with QVA149 than tiotropium (-2.64 units; P<.04). Most importantly, the percentage of patients receiving QVA149 with an MCID in the SGRQ ( $\geq 4$  units of total score) was significantly higher, compared with those receiving tiotropium (63.2% vs 54.2%; P<0001; NNTB = 11).
- Moreover, QVA149 reduced the number of COPD exacerbations significantly compared with tiotropium, with NNTB = 19 (estimate based on data from two long-term studies).
- Finally, there were nonsignificant differences in the rate of any AE (70.7% vs 69.9%), total withdrawals (15.7% vs 16.2%), and withdrawals due to AEs (5.7% vs 4.5%).

#### QVA149 vs Glycopyrronium

- FEV 1 significantly increased by 70 mL (P<0001) at weeks 12 and 26 with QVA149.
- On the other hand, there were no significant differences in SAEs (15.7% vs 17.1%) and SCVEs (1.9% vs 2.5%) among QVA149 and glycopyrronium.
- QVA149 significantly improved health status more than glycopyrronium.
- Data showed significant reductions in the use of rescue medication (-0.59; P<0001), and the SGRQ total score (-2.18 units; P<04) in patients receiving QVA149.
- Also, QVA149 significantly increased the rate of patients achieving an MCID in the SGRQ total score (63.2% of patients receiving QVA149 vs 55.0% of those receiving glycopyrronium; P<.04; NNTB= 12).
- Furthermore, QVA149 significantly reduced COPD exacerbations compared with glycopyrronium, with NNT= 25.
- Finally, there were nonsignificant differences in the rate of any AE (78.0% vs 81.1%), total withdrawals (17.3% vs 21.2%), and withdrawals due to AEs (5.4% vs 6.6%).

#### QVA149 vs Indacaterol

- Only one trial presented this comparison; therefore, it was not possible to perform a pooled analysis of data.
- In this study, trough FEV 1 at week 26 significantly improved with QVA149 compared with indacaterol (mean difference, 70 mL; P<.01).
- The overall incidence of AEs was similar across both treatment groups. The most frequently reported AE was a COPD exacerbation (28.9% and 32.1% in the QVA149 and indacaterol groups, respectively).

	<p>4. Fazit der Autoren: <i>Once-daily, inhaled QVA149 showed superior efficacy compared with glycopyrronium and the current standard of care, tiotropium, in patients with moderate to severe COPD.</i></p>
<p><b>Yan JH et al., 2014 [63].</b> Efficacy and safety of roflumilast in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis.</p>	<p>1. Fragestellung To assess the efficacy and safety of roflumilast in COPD patients</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: patients with diagnosed COPD according to the GOLD guidelines Intervention: Roflumilast 500 mg with or without other pharmacological treatments Komparator: Placebo with or without other pharmacological treatments Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Primary endpoints: forced expiratory volume in 1 s (FEV1) and the mean exacerbation rate (mild, moderate or severe)</li> <li>• Secondary endpoints: postbronchodilator spirometric parameters including FEV1, forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in 6s (FEV6), forced expiratory flow between 25% and 75% of the vital capacity (FEF25%-75%), HRQoL (St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) total score), the overall mortality rate and adverse events (AEs)</li> </ul> <p>Suchzeitraum: PubMed, EMBASE, and the Cochrane clinical trials database were searched from 1980 through November 20th, 2012. Others including CINAHL (Cumulative Index to Nursing and Allied Health, 1982 to November 20th, 2012), PEDro (Physiotherapy Evidence Database, 1998 to November 20th, 2012) and ClinicalTrials.gov (1997 to November 20th, 2012) were also searched. Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): Nine studies with 9675 patients (roflumilast vs. placebo: 4955 vs. 4720) including 11 RCTs were selected for this meta-analysis.</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: All studies had clearly defined eligibility criteria, therapies, and reasons for patient exclusion except two unpublished RCTs. Allocation sequence generation and concealment were adequately described in 7 studies.</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><u>Primäre Endpunkte:</u></p>

- The pooled results showed that roflumilast could statistically increase trough FEV1 (WMD = 53.52 ml; 95% CI = 42.49 to 64.55;  $p < 0.00001$ ;  $I^2 = 28\%$ ).
- The pooled results suggested that roflumilast significantly reduce the mean exacerbation rate (WMD = -0.23; 95% CI = -0.33 to -0.13;  $p < 0.00001$ ;  $I^2 = 18\%$ ).
- Subsequently, the mean changes of FEV1 were lower than the MCID of FEV1 ( $\geq 100$  ml); however, the changes of the mean exacerbation rate (23%) were greater than the MCID of exacerbation rate ( $\geq 22\%$ ).

Sekundäre Endpunkte:

- The aggregate results of these studies suggested that roflumilast was associated with a significant increase in pre-bronchodilator FVC and post-bronchodilator lung function including FEV1, FVC, FEV6 and FEF25%-75% (all  $p < 0.00003$ ).
- Pooled results suggested that roflumilast failed to improve SGRQ total score.
- Furthermore, the changes of SGRQ total score were also lower than the MCID ( $\geq 4$  units).

Sicherheit:

- The overall mortality rate did not differ between the roflumilast and placebo groups
- Compared with placebo, roflumilast was associated with increases in withdrawals due to Aes (RR: 1.62; 95% CI : 1.44 to 1.82;  $p < 0.00001$ ), number of patients experiencing any Aes (RR = 1.08; 95% CI = 1.02 to 1.14;  $p < 0.007$ ), diarrhoea (RR = 3.75; 95% CI = 2.70 to 5.21;  $p < 0.00001$ ), headache (RR= 2.32; 95% CI = 1.79 to 3.02;  $p < 0.00001$ ), nausea (RR = 3.16; 95% CI = 2.01 to 4.96;  $p < 0.00001$ ), insomnia (RR = 2.41; 95% CI = 1.24 to 4.66;  $p < 0.009$ ), and weight loss (RR = 4.37; 95% CI = 2.88 to 6.61;  $p < 0.00001$ ).
- In addition, roflumilast was not associated with changes in nasopharyngitis, upper respiratory tract infection, influenza, and vomiting between the roflumilast and placebo groups.

4. Fazit der Autoren: *Roflumilast significantly reduces the mean exacerbation rate in COPD patients. Although there are insufficient clinical evidence on other clinical endpoints and high risk of some adverse events, roflumilast therapy may benefit COPD patients. Further studies are needed to pay more attention to the long-term efficacy and safety of*

	<i>roflumilast.</i>
--	---------------------

## **Monotherapie**

<p><b>Cope S et al., 2011 [9].</b> 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> <ul style="list-style-type: none"> <li>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).</li> </ul>
	<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: □D.11 L; 95% KI: 0.08, 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 einen vorteilhaften Effekt hinsichtlich des FEV1 im Vergleich zu beiden Formoterol/Budenosid Dosierungen zeigt und vergleichbar ist gegenüber der Kombination Salmeterol/Fluticason (beide Dosierungen).</li> <li>Indacaterol 150 µg und 300 µg zeigten eine Vergleichbarkeit im TDI Score gegenüber Salmeterol/Fluticason (beide Dosierungen).</li> </ul>

	<p>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/ Budesolid 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><b>Wang J et al., 2012 [61]</b> Effect of long-acting beta-agonists on the frequency of COPD exacerbations: a meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• This meta-analysis was performed to evaluate the effect of long-acting beta-agonists on the frequency of exacerbations.</li> </ul>
	<p>2. Methodik</p> <p><u>Population:</u> COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend )</p> <p><u>Intervention:</u> LABAs: Salmeterol, Formoterol, Indacaterol</p> <p><u>Komparator:</u> Plazebo</p> <p><u>Endpunkte:</u> Exazerbationen („moderate“=(Einsatz von Antibiotika oder systemische Steroide) – „schwere“= Krankenhauseinweisung); Therapieabbruch aufgrund Exazerbation)</p> <p>Suchzeitraum: bis Dez. 2010</p> <p>Studiendauer: mind. 24 Wochen</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 17 (n=11871)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: nach Cochrane Handbook</p>
	<p>3. Ergebnisse</p> <p><b><u>COPD exacerbations (16 studies) LABA vs placebo</u></b></p> <p>salmeterol vs placebo (8 trials): OR 0.79 (95% CI 0.7 to 0.9)</p> <p>formoterol vs placebo (7 trials): OR 0.83 (95% CI 0.73 to 0.96)</p> <p>indacaterol vs placebo (3 trials): OR 0.82 (95% CI 0.69 to 0.97)</p> <p><b><u>LABA vs placebo (total):</u></b> OR 0.81 (95% CI 0.75 to 0.88)</p>
	<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</li> </ul>

	<p>Effekt der Monotherapie?).</p> <ul style="list-style-type: none"> <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><b>Kaplan A et al., 2010 [29].</b> Effect of tiotropium on quality of life in COPD: a systematic review</p>	<p>1. Fragestellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The aim of this study was to review systematically the literature on the effect of the LAAC tiotropium on disease specific health-related QoL (HRQoL).</li> </ul> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population</u> Patienten mit COPD (Schweregrad unklar)  <u>Intervention:</u> Tiotropium  <u>Komparator:</u></p> <ol 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> </ol> <p><u>Endpunkte:</u> Lebensqualität (SGRQ und TDI Score)  <u>Suchzeitraum:</u> bis 2009  <u>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</u> 24</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</li> </ul>

	<p>signifikante) Verbesserungen unter Tiotropium gegenüber Salmeterol.</p> <ul style="list-style-type: none"> <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 zeigt additive Effekte auf sowohl Lebensqualität als auch auf den TDI-Index.</li> </ul>
	<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><b>Yohannes AM et al., 2011 [65].</b> Tiotropium for treatment of stable COPD: a meta-analysis of clinically relevant outcomes</p>	<p>1. Fragestellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>To systematically review recent evidence on the effectiveness of tiotropium versus placebo, ipratropium, and long-acting-<math>\beta</math>2-agonists on outcomes relevant to patients with stable COPD, including health-related quality of life, dyspnea, exacerbations and hospitalizations.</li> </ul> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population:</u> COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)  <u>Intervention:</u> Tiotropium  <u>Komparator:</u> Plazebo, Ipratropium, und LABAs  <u>Endpunkte:</u> Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Dyspnoe, Exazerbationen und Krankenhauseinweisungen  Suchzeitraum bis Januar 2010  Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 16 (n=16301)</p> <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</li> </ul>

	<p>Dyspnoe 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 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>• Möglicherkeit des Publikations-Bias.</li> </ul>
<p><b>Rodrigo GJ et al., 2012 [52].</b> Comparison of Indacaterol with Tiotropium or twice-daily long-acting beta-agonists for stable COPD: A systematic review</p>	<p>1. Fragestellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> </ul> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population</u> Patienten mit moderater bis schwerer COPD  <u>Intervention</u> Indacaterol  <u>Komparator</u> Tiotropium oder LABA (2x täglich)  <u>Endpunkte:</u> FEV1, Notwendigkeit einer Notfallmedikation, Dyspnoe (TDI Index), Gesundheitszustand (SGRQ), Exazerbationen, Nebenwirkungen (schwere), Studienabbrüche, Mortalität (jede Ursache), andere Vitalparameter  Suchzeitraum bis Dez. 2011  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</li> </ul>

	<p>gegen Tiotropium.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zusätzlich zeigte sich, dass der MCID hinsichtlich des Gesundheitszustandes eher unter einer Indacaterolgabe erreicht wurde, als mit Tiotropium (OR= 1.43; 95% KI:1.22, 1.68; p= 0.00001).</li> </ul> <p>Indacaterol vs. LABA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Lungenfunktion (FEV1), war am Ende der Behandlung stat. signifikant besser in der Indacaterolgruppe, wenn verglichen wird mit einer LABA Therapie (80 ml, p=0.00001).</li> <li>Stat. signifikante Vorteile unter Indacaterol gegenüber LABAs hinsichtlich der Dyspnoe (61% höhere 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><b>CADTH, 2012 [4].</b> 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>4. Kommentare der Autoren</p> <p>Kleine Anzahl an Studien.</p> <hr/> <p>1. Fragestellung</p> <p>What is the clinical effectiveness of tiotropium compared with ipratropium for the treatment of patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease?</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p><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</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> </ul>

	<p>included reports regarding a reduction in frequency of exacerbations. The use of tiotropium did not demonstrate a survival benefit.</p>
<p><b>Jiang FM et al., 2013 [28].</b>  Safety and Efficacy of 12-Week or Longer Indacaterol Treatment in Moderate-to-Severe COPD Patients: A Systematic Review</p>	<p>1. Fragestellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>This is a meta-analysis of the safety and efficacy of indacaterol in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with treatment duration of C12 weeks.</li> </ul> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population:</u> Patienten mit COPD  <u>Intervention:</u> Indacaterol  <u>Komparator:</u> Placebo oder andere Bronchodilatoren  <u>Endpunkt:</u> Bronchodilator Effect FEV1, Breathlessness  Studiendauer: ≥ 12 Wochen  Suchzeitraum: bis Sept. 2012  Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 5 (n=5952)</p> <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</li> </ul>

	<p>superior to open-label tiotropium at 26 weeks; the CIs did not include 0.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Indacaterol improved St George’s Respiratory Questionnaire scores more than placebo and open-label tiotropium, but not formoterol.</li> <li>• Safety</li> <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><b>Oba Y et al., 2013 [47].</b> Efficacy and safety of roflumilast in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The purpose of this study was to systematically review the clinical effectiveness and safety of roflumilast.</li> </ul>
	<p>2. Methodik</p> <p><u>Population</u> Patienten mit COPD  <u>Intervention</u> Roflumilast  <u>Komparator</u> placebo  <u>Endpunkte:</u> FEV1, Exacerbation, Lebensqualität, Mortalität  Studiendauer: ≥ 12 Wochen  Suchzeitraum bis März 2012  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>
<p><b>Roskell NS et al., 2014 [55].</b> Once-daily long-acting beta-</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>In the absence of head-to-head clinical trials comparing the</p>

<p>agonists for chronic obstructive pulmonary disease: an indirect comparison of olodaterol and indacaterol.</p>	<p>once-daily, long-acting beta2-agonists olodaterol and indacaterol for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), an indirect treatment comparison by systematic review and synthesis of the available clinical evidence was conducted.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: Patients with COPD  Intervention/Komparator: A network meta-analysis was performed to indirectly compare the two treatments, linked through common treatment comparators. The review made two specific treatment comparisons:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• olodaterol 5 mcg compared with indacaterol 150 mcg, and</li> <li>• olodaterol 5 mcg compared with indacaterol 75 mcg.</li> </ul> <p>Endpunkte: FEV1, SGRQ, TDI, use of rescue medication, exacerbations  Suchzeitraum: Systematic literature search published from 1 January 1990, through 5 August 2011  Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 23 publications, which reported data from a total of ten indacaterol trials, were eligible for meta-analysis.  Qualität der Studien: see appendix 1</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><u>Note:</u> There 3 analysis population were defined:  1) 'LAMA-free' therapy (all trials in which patients did not receive concomitant LAMA):  2) 'LAMA add-on' therapy (all trials/subgroups in which all patients received concomitant or co-administered LAMA):  3) 'full network'</p> <p><b>Results of indirect comparison:</b>  <u>'LAMA-free analysis':</u> No differences were seen between olodaterol 5 mcg and either indacaterol 75 mcg or indacaterol 150 mcg.  <u>'LAMA add-on analysis':</u> No differences were seen between olodaterol 5 mcg and indacaterol 150 mcg. No data were available for indacaterol 75 mcg for the LAMA add-on analysis.  <u>'Full network' (sensitivity analysis):</u> For the sensitivity analysis of the full network, the indirect comparisons favored indacaterol, statistically significantly for the 150 mcg dose</p>

	<table border="1"> <caption>Forest Plot Data</caption> <thead> <tr> <th>Comparison</th> <th>Mean Difference</th> <th>95% CI Lower</th> <th>95% CI Upper</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ind 75 versus Olo 5: LAMA-free</td> <td>-0.005</td> <td>-0.077</td> <td>0.067</td> </tr> <tr> <td>Ind 75 versus Olo 5: full-evidence base</td> <td>0.039</td> <td>-0.012</td> <td>0.090</td> </tr> <tr> <td>Ind 150 versus Olo 5: LAMA-free</td> <td>0.020</td> <td>-0.036</td> <td>0.077</td> </tr> <tr> <td>Ind 150 versus Olo 5: LAMA add-on</td> <td>0.000</td> <td>-0.043</td> <td>0.042</td> </tr> <tr> <td>Ind 150 versus Olo 5: full-evidence base</td> <td>0.059</td> <td>0.025</td> <td>0.093</td> </tr> </tbody> </table>	Comparison	Mean Difference	95% CI Lower	95% CI Upper	Ind 75 versus Olo 5: LAMA-free	-0.005	-0.077	0.067	Ind 75 versus Olo 5: full-evidence base	0.039	-0.012	0.090	Ind 150 versus Olo 5: LAMA-free	0.020	-0.036	0.077	Ind 150 versus Olo 5: LAMA add-on	0.000	-0.043	0.042	Ind 150 versus Olo 5: full-evidence base	0.059	0.025	0.093
Comparison	Mean Difference	95% CI Lower	95% CI Upper																						
Ind 75 versus Olo 5: LAMA-free	-0.005	-0.077	0.067																						
Ind 75 versus Olo 5: full-evidence base	0.039	-0.012	0.090																						
Ind 150 versus Olo 5: LAMA-free	0.020	-0.036	0.077																						
Ind 150 versus Olo 5: LAMA add-on	0.000	-0.043	0.042																						
Ind 150 versus Olo 5: full-evidence base	0.059	0.025	0.093																						
	<p>4. Fazit der Autoren: In conclusion, based on the analyses of change from baseline in trough FEV1, when compared under similar trial conditions, olodaterol 5 mcg and indacaterol 75 mcg or 150 mcg seem to be equally effective in the treatment of patients with COPD. Other endpoints support this finding, although those analyses suffer from greater heterogeneity. Only head-to-head studies would be able to confirm the equal effectiveness of olodaterol and indacaterol. This research highlights the importance of concomitant COPD medication and study population when estimating treatment effects in COPD clinical trials.</p>																								
<p><b>Van den Bruel A et al., 2010 [59].</b> Does tiotropium lower exacerbation and hospitalization frequency in COPD patients: results of a meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung 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 Population: Population with stable COPD Intervention: Tiotropium Komparator: placebo, ipratropium bromide or long-acting b2-agonists Endpunkte: exacerbation, COPD-related hospitalisation frequency Suchzeitraum: The systematic review was iterative: good-quality systematic reviews were searched first; the original studies included in these systematic reviews were complemented with studies published up until November 2008 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): Nine studies reported comparisons with placebo (n = 8), ipratropium (short-acting anticholinergic inhalant, n = 1), and salmeterol (long-acting b2-agonist inhalant, n = 1)</p>																								

	<p>Qualität der Studien: Only two studies reported adequate concealment of allocation.</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tiotropium reduces the number of exacerbations per patient year by 0.31 (95% CI 0.46- 0.17) compared to placebo, and by 0.23 (95% CI 0.31- 0.15) compared to ipratropium.</li> <li>• A significant difference in exacerbation frequency between tiotropium and salmeterol was found (-0.16; 95% CI -0.29 - -0.03) based on approximations of the results of one study.</li> <li>• The number of hospitalisations is reduced by 0.04 (95% CI 0.08- 0.01) per patient year compared to placebo and by 0.06 (95% CI -0.09 - -0.03) per patient year compared to ipratropium.</li> </ul> <hr/> <p>4. Fazit der Autoren: Statistically significant but clinically small effects were found for tiotropium compared to placebo and ipratropium. The comparison with salmeterol is significant for exacerbation frequency but not for hospitalization frequency. Publication bias may be present.</p> <hr/> <p>5. Anmerkungen FBMed:</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>
--	--

## Leitlinien

<p><b>GOLD, 2015 [23]</b>, Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Update 2015)</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>Es wurden keine Änderungen hinsichtlich der Formulierungen zu den Empfehlungen in diesem Update identifiziert.</p> <p><b><u>Hinweis:</u></b></p> <p>8. In previous GOLD documents, recommendations for management of COPD were based solely on spirometric category. However, there is considerable evidence that the level of FEV<sub>1</sub> is a poor descriptor of disease status and for this reason the management of stable COPD based on a strategy considering both disease impact (determined mainly by symptom burden and activity limitation) and future risk of disease progression (especially of exacerbations) is recommended.</p> <p><b>Management of COPD - Pharmacological Options</b></p> <p>Beta2-agonists</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 bronchodilator effect is significantly greater than that of formoterol and salmeterol, and similar to tiotropium (Evidence A). Indacaterol has significant effects on breathlessness, health status and exacerbation rate (Evidence B).</li> </ul> <p>Anticholinergics</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</li> </ul>

pulmonary rehabilitation (Evidence B).

#### Methylxanthines

- Theophylline is less effective and less well tolerated than inhaled long-acting bronchodilators and is not recommended if those drugs are available and affordable. However, there is evidence for a modest bronchodilator effect compared with placebo in stable COPD (Evidence A).

#### Combination Bronchodilator Therapy

- Short-term combination therapy using formoterol and tiotropium has been shown to have a bigger impact on FEV1 than the single components (Evidence B). Combinations of short-acting beta2-agonists and anticholinergics are also superior compared to either medication alone in improving FEV1 and symptoms (Evidence B).

#### Inhaled Corticosteroids

- Regular treatment with inhaled corticosteroids improves symptoms, lung function, and quality of life, and reduces the frequency of exacerbations in COPD patients with an FEV1 < 60% predicted (Evidence A). Withdrawal from treatment with inhaled corticosteroids may lead to exacerbations in some patients. Regular treatment with inhaled corticosteroids does not modify the long-term decline of FEV1 nor mortality in patients with COPD (Evidence A).

#### Combination Inhaled Corticosteroid/Bronchodilator Therapy.

- An inhaled corticosteroid combined with a 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 – Phamacological treatment**

### 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; and CAT score < 10 or mMRC grade 0-1
  - Patient Group B - Low Risk, More Symptoms  
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 ≥ 10 or mMRC grade ≥ 2
  - Patient Group C -High Risk, Less Symptoms  
Typically GOLD 3 or GOLD 4 (Severe or Very Severe airflow limitation); and/or ≥ 2 exacerbations per year or ≥ 1 with hospitalization for exacerbation; and CAT score < 10 or mMRC grade 0-1
  - Patient Group D- High Risk, More Symptoms  
Typically GOLD 3 or GOLD 4 (Severe or Very Severe airflow limitation); and/or ≥ 2 exacerbations per year or ≥ 1 with hospitalization for exacerbation; and CAT score ≥ 10 or mMRC grade ≥ 2
- Evidence to support this classification system includes:
- 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
  - Higher exacerbation rates are associated with faster loss of FEV1 and greater worsening of health status
  - Hospitalization for a COPD exacerbation is associated with a poor prognosis.
  - CAT scores ≥ 10 are associated with significantly impaired health status

	Group A	<p>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.</p>
	Group B	<p>Patients have more significant symptoms but still a low risk of exacerbations. Long-acting bronchodilafors are superior to short-acting bronchodilators (taken as needed, or pm) and are therefore recommended. There is no evidence to recommend one class of long-acting Bronchodilators over another for initial treatment. In the individual patient, the choice should depend on the patient's perception of symptom relief. For patients with severe breathlessness, the alternative choice is a combination of long-acting bronchodilators. Only short-term studies of this treatment option have been reported and patients on a combination of long-acting bronchodilators should be carefully followed and their treatment effect evaluated. Other possible treatments include short-acting bronchodilators and theophylline, the latter of which can be used if inhaled bronchodilators are unavailable or unaffordable.</p>

	<p><b>Group C</b> 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.</p> <p>Unfortunately, there is only one study directly comparing these treatments, which makes differentiation difficult.</p> <p>As an alternative choice a combination of two long-acting bronchodilators or the combination of inhaled corticosteroid/ long-acting anticholinergic can be used. Both long-acting anticholinergic and long-acting beta2-agonist reduce the risk of exacerbations, and although good long-term studies are lacking, this principle of combination treatment seems sound (although in many countries expensive).</p> <p>The recommendation for a combination of inhaled corticosteroid/long-acting anticholinergic is not evidencebased, but this lack of evidence seems to be the result of lack of interest from the pharmaceutical industry rather than doubts about the rationale. A phosphodiesterase-4 inhibitor used in combination with at least one long-acting bronchodilator could be considered if the patient has chronic bronchitis. Other possible treatments include shortacting bronchodilators and theophylline if long-acting inhaled bronchodilators are unavailable or unaffordable.</p>
	<p><b>Group D</b> 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> <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.</p>

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 inhibitor  or Long-acting anticholinergic and long-acting beta2-agonist	Carbocysteine  Short-acting beta2-agonist And/or Short-acting anticholinergic  Theophylline

		or long-acting anticholinergic and phosphodiesterase-4 inhibitor																	
<p>* Medications in each box are mentioned in alphabetical order, and therefore not necessarily in order of preference  ** Medications in this column can be used alone or in combination with other;options in the Recommended first Choice and Alternative Choice columns.</p>																			
<p><b>Qaseem A et al., 2011 [51].</b>  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 treatment with inhaled bronchodilators (Grade: strong recommendation, moderate-quality evidence).</li> <li>• ACP, ACCP, ATS, and ERS recommend that clinicians prescribe monotherapy using either long-acting inhaled</li> </ul>																			

	<p>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> <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> <li>• 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).</li> </ul>
	<p>Anmerkung FBMed: Kein Hinweis zu eosinophiler COPD</p>
<p><b>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2010 [45].</b> National Clinical Guideline Centre for Acute and Chronic Conditions Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care</p>	<p>Systematische Literaturrecherche; Suchzeitraum bis Aug. 2009 (Update zu der Version aus 2004) Level of Evidence nach der GRADE Systematik.</p> <p>Recommendations <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</li> </ul>

treated with inhaled corticosteroids and be prepared to discuss with patients (GRADE A).

- 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.
- In people with stable COPD who remain breathless or have exacerbations despite using short-acting bronchodilators as required, offer the following as maintenance therapy:
  - if FEV1  $\geq$  50% predicted: either long-acting beta2 agonist LABA or LAMA
  - if FEV1  $<$  50% predicted: either LABA with ICS in a combination inhaler, or LAMA.
- In people with stable COPD and an FEV1  $\geq$  50% who remain breathless or have exacerbations despite maintenance therapy with a LABA:
  - consider LABA+ICS in a combination inhaler.
  - consider LAMA in addition to LABA where ICS is declined or not tolerated.
- 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.
- 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.

Oral Therapy:

- Oral corticosteroids:
  - 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

	<p>(GRADE D).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Patients treated with long-term oral corticosteroid therapy should be monitored for the development of osteoporosis and given appropriate prophylaxis. Patients over the age of 65 should be started on prophylactic treatment, without monitoring (GRADE D).</li> <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> </ul> <p>Combined oral and inhaled therapy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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)</li> </ul>
	<p>Anmerkung FBMed: Kein Hinweis zu eosinophiler COPD</p>
<p><b>ICSI, 2013 [27].</b> Diagnosis and Management of Chronic Obstructive</p>	<p>ICSI =Institute for Clinical Systems improvement  ICSI GRADE System:</p>

Pulmonary Disease (COPD)  
(Updated March 2013)

High, if no limitation  
Moderate, if some  
limitations  
Low, if serious limitations

Evidence Definitions:

High Quality Evidence = Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate Quality Evidence = Further research is likely to have 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 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>
<p>Anmerkung FBMed: Kein Hinweis zu eosinophiler COPD</p>				

## Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

**Cochrane Library** (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database) **am 10.08.2015**

Suchschritt	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 (Word variations have been searched)
#3	Chronic next obstructive next lung next disease:ti,ab,kw or COAD:ti,ab,kw or COLD:ti,ab,kw or Chronic next obstructive next airways next disease:ti,ab,kw or (chronic next bronchitis) or (emphysema):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#4	#1 or #2 or #3
#5	#4 Publication Year from 2010 to 2015

**SR, HTAs in Medline (PubMed) am 10.08.2015**

Suchschritt	Suchfrage
#1	Search "Pulmonary Disease, Chronic Obstructive/drug therapy"[Majr]
#2	Search "pulmonary disease, chronic obstructive"[MeSH Major Topic]
#3	Search (("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]))
#4	Search ((((((drug[Title/Abstract]) OR (drug therap*)[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract]) OR treat[Title/Abstract]) OR treatment*[Title/Abstract])
#5	Search (#2 OR #3)
#6	Search (#5 AND #4)
#7	Search (((((((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	Search "meta analysis"[Publication Type]
#9	Search "technical report"[Publication Type]
#10	Search systematic[sb]
#11	Search (#7 OR #8 OR #9 OR #10)
#12	Search (#6 OR #1)
#13	Search (#12 AND #11)

#14	Search (#12 AND #11) Filters: published in the last 5 years
-----	---

**Leitlinien in Medline (PubMed)/ OVID (DBs mit angeben) am 10.08.2015**

Suchschritt	Suchfrage
#1	Search "Pulmonary Disease, Chronic Obstructive/drug therapy"[Majr]
#2	Search "pulmonary disease, chronic obstructive"[MeSH Major Topic]
#3	Search (("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]))
#4	Search ((((((drug[Title/Abstract] OR (drug therap*)[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract]) OR treat[Title/Abstract]) OR treatment*[Title/Abstract])
#5	Search (#2 OR #3)
#6	Search (#5 AND #4)
#7	Search (#6 OR #1)
#8	Search (((((Guideline[Publication Type]) OR Practice Guideline[Publication Type]) OR Consensus Development Conference[Publication Type]) OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type]) OR guideline*[Title]
#8	Search (#8 AND #7)
#9	Search (#8 AND #7) Filters: published in the last 5 years

## Literatur:

1. **Agarwal R, Aggarwal AN, Gupta D, Jindal SK.** Inhaled corticosteroids vs placebo for preventing COPD exacerbations: a systematic review and metaregression of randomized controlled trials. *Chest* 2010; 137 (2): 318-25.
2. **Bleecker ER, Siler T, Owen R, Kramer B.** Bronchodilator efficacy and safety of indacaterol 150 mug once daily in patients with COPD: an analysis of pooled data. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011; 6: 431-8.
3. **Braido F, Baiardini I, Cazzola M, Brusselle G, Marugo F, Canonica GW.** Long-acting bronchodilators improve health related quality of life in patients with COPD. *Respir Med* 2013; 107 (10): 1465-80.
4. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).** Tiotropium compared with ipratropium for patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: a review of the clinical effectiveness. Ottawa (CAN): CADTH 2012; <http://www.cadth.ca/media/pdf/htis/aug-2012/RC0384%20Tiotropium%20Final.pdf>, Zugriff am 10.08.2015.
5. **Cheyne L, Irvin Sellers MJ, White J.** Tiotropium versus ipratropium bromide for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; (9): CD009552.
6. **Chong J, Karner C, Poole P.** Tiotropium versus long-acting beta-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012; (9): CD009157.
7. **Chong J, Leung B, Poole P.** Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; (11): CD002309.
8. **Cooper CB, Anzueto A, Decramer M, Celli B, Tashkin DP, Leimer I, Kesten S.** Tiotropium reduces risk of exacerbations irrespective of previous use of inhaled anticholinergics in placebo-controlled clinical trials. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011; 6: 269-75.
9. **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.
10. **Cope S, Donohue JF, Jansen JP, Kraemer M, Capkun-Niggli G, Baldwin M, Buckley F, Ellis A, Jones P.** Comparative efficacy of long-acting bronchodilators for COPD: a network meta-analysis. *Respir Res* 2013; 14: 100.
11. **De Coster DA, Jones M, Thakrar N.** Beclometasone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; (10): CD009769.
12. **Decramer M, Rossi A, Lawrence D, McBryan D.** Indacaterol therapy in patients with COPD not receiving other maintenance treatment. *Respir Med* 2012; 106 (12): 1706-14.
13. **Dong YH, Lin HH, Shau WY, Wu YC, Chang CH, Lai MS.** Comparative safety of inhaled medications in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis of randomised controlled trials. *Thorax* 2013; 68 (1): 48-56.
14. **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 (CAN): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2010; (3):
15. **Geake JB, Dabscheck EJ, Wood BR, Cates CJ.** Indacaterol, a once-daily beta2-agonist, versus twice-daily beta2-agonists or placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015; (1): CD010139.
16. **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 - und Anlage IX - Festbetragsgruppenbildung Kombinationen von Glucocorticoiden mit langwirksamen Beta2-Sympathomimetika, Gruppe 1, in Stufe 3 nach § 35a Absatz 3 in Verbindung mit Absatz 4 Satz 1 SGB V vom 20. März 2014 . Ergänzung der Wirkstoffkombination „Fluticason furoat / Vilanterol“. Berlin (GER): G-BA [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1947/2014-03-20\\_AM-RL-XII-IX\\_KombiGlucolwBeta2\\_Sympathomimetika\\_G1S3\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1947/2014-03-20_AM-RL-XII-IX_KombiGlucolwBeta2_Sympathomimetika_G1S3_BAnz.pdf), Zugriff am 10.08.2015.

17. **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/40-268-1011/2009-10-15-DMP-COPD\\_Anf.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1011/2009-10-15-DMP-COPD_Anf.pdf), Zugriff am 10.08.2015.
18. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Acridiniumbromid vom 21.03.2013. Berlin (GER): G-BA 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 10.08.2015.
19. **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 10.08.2015.
20. **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 - 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 vom 17.07.2014. Ergänzung des Wirkstoffs „Olodaterol“. Berlin (GER): G-BA 2014; [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2031/2014-07-17\\_AM-RL-IX-XII\\_Beta2-Sympathomimetika\\_inhalativ\\_Eingr\\_Olodaterol\\_Gr1.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2031/2014-07-17_AM-RL-IX-XII_Beta2-Sympathomimetika_inhalativ_Eingr_Olodaterol_Gr1.pdf), Zugriff am 10.08.2015.
21. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Acridiniumbromid/Formoterol vom 16. Juli 2015. Berlin (GER): G-BA 2015; [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2293/2015-07-16\\_AM-RL-XII\\_Aclidiniumbromid-Formoterol\\_2015-02-01-D-155.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2293/2015-07-16_AM-RL-XII_Aclidiniumbromid-Formoterol_2015-02-01-D-155.pdf), Zugriff am 10.08.2015.
22. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 Vom 8. Januar 2015. Berlin (GER): G-BA 2015; [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2144/2015-01-08\\_AM-RL-XII\\_Umeclidinium-Vilanterol\\_2014-07-15-D-117\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2144/2015-01-08_AM-RL-XII_Umeclidinium-Vilanterol_2014-07-15-D-117_BAnz.pdf), Zugriff am 10.08.2015.
23. **Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD).** Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (Updated 2015). Vancouver, WA (USA): Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2015; <http://www.goldcopd.org/Guidelines/guidelines-resources.html> , Zugriff am 10.08.2015.
24. **Halpin DM, Gray J, Edwards SJ, Morais J, Singh D.** Budesonide/formoterol vs. salmeterol/fluticasone in COPD: a systematic review and adjusted indirect comparison of pneumonia in randomised controlled trials. *Int J Clin Pract* 2011; 65 (7): 764-74.
25. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Tiotropiumbromid bei COPD (Abschlussbericht A05-18). Köln (GER): IQWiG 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 10.08.2015.

26. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion relevanter Empfehlungen für das DMP chronische obstruktive Lungenerkrankung. Köln (GER): IQWiG 2013; Auftrag: V12-01 Version 1.0 . [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 10.08.2015.
27. **Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI)**. Diagnosis and Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Ninth edition: March 2013. Bloomington (USA): ICSI 2013; [https://www.icsi.org/\\_asset/yw83qh/COPD.pdf](https://www.icsi.org/_asset/yw83qh/COPD.pdf), Zugriff am 10.08.2015.
28. **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.
29. **Kaplan A**. Effect of tiotropium on quality of life in COPD: a systematic review. *Prim Care Respir J* 2010; 19 (4): 315-25.
30. **Karabis A, Lindner L, Mocarski M, Huisman E, Greening A**. Comparative efficacy of aclidinium versus glycopyrronium and tiotropium, as maintenance treatment of moderate to severe COPD patients: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2013; 8: 405-23.
31. **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. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011; (3): CD008532.
32. **Karner C, Cates CJ**. The effect of adding inhaled corticosteroids to tiotropium and long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011; (9): CD009039.
33. **Karner C, Cates CJ**. Long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta2-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012; (4): CD008989.
34. **Karner C, Chong J, Poole P**. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014; (7): CD009285.
35. **Kew KM, Dias S, Cates CJ**. Long-acting inhaled therapy (beta-agonists, anticholinergics and steroids) for COPD: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014; (3): CD010844.
36. **Kew KM, Mavergames C, Walters Julia AE**. Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; (10): CD010177.
37. **Kew KM, Seniukovich A**. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014; (3): CD010115.
38. **Kliber A, Lynd LD, Sin DD**. The effects of long-acting bronchodilators on total mortality in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Research* 2010; 11:56 (2):
39. **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.
40. **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.

41. **Mathioudakis AG, Kanavidis P, Chatzimavridou-Grigoriadou V, Gialmanidis IP, Amanetopoulou SG, Christopoulou E, Evangelopoulou E, Mathioudakis GA.** Tiotropium HandiHaler improves the survival of patients with COPD: a systematic review and meta-analysis. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2014; 27 (1): 43-50.
42. **Nannini LJ, Lasserson TJ, Poole P.** Combined corticosteroid and long-acting beta2-agonist in one inhaler versus long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012; (9): CD006829.
43. **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 of Systematic Reviews* 2013; (11): CD003794.
44. **Nannini LJ, Poole P, Milan SJ, Kesterton A.** Combined corticosteroid and long-acting beta2-agonist in one inhaler versus inhaled corticosteroids alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; (8): CD006826.
45. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Chronic obstructive pulmonary disease: management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. (Review decision date: July 2014). London (GBR): NICE 2010; <https://www.nice.org.uk/guidance/cg101/resources/guidance-chronic-obstructive-pulmonary-disease-pdf>, Zugriff am 10.08.2015.
46. **Ni H, Soe Z, Moe S.** Acclidinium bromide for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014; (9): CD010509.
47. **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.
48. **Oba Y, Lone NA.** Comparative efficacy of inhaled corticosteroid and long-acting beta agonist combinations in preventing COPD exacerbations: a Bayesian network meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; 9: 469-79.
49. **Pan L, Guo YZ, Zhang B, Yan JH.** Does roflumilast improve dyspnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease? A meta-analysis. *Journal of Thoracic Disease* 2013; 5 (4): 422-9.
50. **Poole P, Chong J, Cates CJ.** Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015; (7): CD001287.
51. **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.
52. **Rodrigo GJ, Neffen H.** Comparison of indacaterol with tiotropium or twice-daily long-acting beta - agonists for stable COPD: a systematic review. *Chest* 2012; 142 (5): 1104-10.
53. **Rodrigo GJ, Plaza V.** Efficacy and safety of a fixed-dose combination of indacaterol and Glycopyrronium for the treatment of COPD: a systematic review. *Chest* 2014; 146 (2): 309-17.
54. **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.
55. **Roskell NS, Anzueto A, Hamilton A, Disse B, Becker K.** Once-daily long-acting beta-agonists for chronic obstructive pulmonary disease: an indirect comparison of olodaterol and indacaterol. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; 9: 813-24.

56. **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.
57. **Singh S, Loke YK, Enright PL, Furberg CD.** Mortality associated with tiotropium mist inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2011; 342: d3215.
58. **Spencer S, Karner C, Cates CJ, Evans DJ.** Inhaled corticosteroids versus long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011; (12): CD007033.
59. **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.
60. **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.
61. **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.
62. **Welsh EJ, Cates CJ, Poole P.** Combination inhaled steroid and long-acting beta2-agonist versus tiotropium for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; (5): CD007891.
63. **Yan JH, Gu WJ, Pan L.** Efficacy and safety of roflumilast in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther* 2014; 27 (1): 83-9.
64. **Yang IA, Clarke MS, Sim Esther HA, Fong KM.** Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012; (7): CD002991.
65. **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.

# Appendix 1:

**Table A-2: Trial Quality Assessment**

	Trial Identifier																		
	1222.11	1222.12	1222.13	1222.14	1222.24	1222.25	1222.39	1222.40	B1302	B2201	B2354	B2355	INHANCE	INLIGHT-1	INLIGHT-2	INSIST	INTENSITY	INVOLVE	
Was randomization carried out appropriately?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Was the concealment of treatment allocation adequate?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	NR	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Were the groups similar at the outset of the study in terms of prognostic factors?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	NR	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Were the care providers, participants, and outcome assessors blind to treatment allocation?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	NR	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Were there any unexpected imbalances in dropouts between groups?	No	No	No	No	No	No	No	No	No	NR	No	Yes	Yes	No	No	No	No	No	No
Is there any evidence to suggest that the authors measured more outcomes than they reported?	N/A	N/A	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Did the analysis include an intention-to-treat analysis? If so, was this appropriate and were appropriate methods used to account for missing data?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	NR	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes

NR = not reported.