

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tiotropium/Olodaterol (Spiolto[®] Respimat[®])

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Modul 4 A

Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 13.08.2015

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	15
Abkürzungsverzeichnis	18
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	21
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	22
4.2 Methodik.....	34
4.2.1 Fragestellung.....	35
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	40
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	44
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	44
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	45
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	46
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	47
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	48
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	51
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	51
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	52
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	61
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	63
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	64
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	67
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	69
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	73
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	77
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	79
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	82
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	96
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien – Teilpopulation 1 ...	98
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT (Teilpopulation 1).....	99
4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT.....	100
4.3.1.3.1.2 Exazerbationen – RCT.....	103
4.3.1.3.1.3 Transition Dyspnea Index (TDI) – RCT.....	109

4.3.1.3.1.4	Einsatz von Notfallmedikation – RCT	115
4.3.1.3.1.5	Lungenfunktion – RCT.....	118
4.3.1.3.1.6	St. George’s Respiratory Questionnaire (SGRQ) – RCT	125
4.3.1.3.1.7	Patient’s Global Rating (PGR) – RCT	131
4.3.1.3.1.8	Unerwünschte Ereignisse (UE) – RCT.....	134
4.3.1.3.1.9	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) – RCT	137
4.3.1.3.1.10	Therapieabbrüche aufgrund von UE – RCT	140
4.3.1.3.1.11	UE von besonderem Interesse – RCT.....	143
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT (Teilpopulation 1)	147
4.3.1.3.2.1	Subgruppenanalysen zur Mortalität – RCT	149
4.3.1.3.2.2	Subgruppenanalysen zu Exazerbationen – RCT	149
4.3.1.3.2.3	Subgruppenanalysen zum Transition Dyspnea Index (TDI) – RCT	153
4.3.1.3.2.4	Subgruppenanalysen zum Einsatz von Notfallmedikation – RCT	155
4.3.1.3.2.5	Subgruppenanalysen zur Lungenfunktion – RCT	156
4.3.1.3.2.6	Subgruppenanalysen zum St. George’s Respiratory Questionnaire (SGRQ) – RCT.....	159
4.3.1.3.2.7	Subgruppenanalysen zum Patient’s Global Rating (PGR) – RCT	161
4.3.1.3.2.8	Subgruppenanalysen zu unerwünschten Ereignissen (UE) – RCT	164
4.3.1.3.2.9	Subgruppenanalysen zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) – RCT.....	166
4.3.1.3.2.10	Subgruppenanalysen zu Therapieabbrüche aufgrund von UE – RCT	166
4.3.1.3.2.11	Subgruppenanalysen zu UE von besonderem Interesse – RCT ...	167
4.3.1.3.3	Endpunkte – RCT (Teilpopulation 2)	167
4.3.1.3.3.1	Mortalität – RCT	168
4.3.1.3.3.2	Exazerbationen – RCT.....	170
4.3.1.3.3.3	Transition Dyspnea Index (TDI) – RCT.....	176
4.3.1.3.3.4	Einsatz von Notfallmedikation – RCT	181
4.3.1.3.3.5	Lungenfunktion – RCT.....	184
4.3.1.3.3.6	St. George’s Respiratory Questionnaire (SGRQ) – RCT	190
4.3.1.3.3.7	Patient’s Global Rating (PGR) – RCT	194
4.3.1.3.3.8	Unerwünschte Ereignisse (UE) – RCT.....	198
4.3.1.3.3.9	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) – RCT	200
4.3.1.3.3.10	Therapieabbrüche aufgrund von UE – RCT.....	202
4.3.1.3.3.11	UE von besonderem Interesse – RCT.....	205
4.3.1.3.4	Subgruppenanalysen – RCT (Teilpopulation 2)	209
4.3.1.3.4.1	Subgruppenanalysen zur Mortalität – RCT	209
4.3.1.3.4.2	Subgruppenanalysen zu Exazerbationen – RCT	209
4.3.1.3.4.3	Subgruppenanalysen zum Transition Dyspnea Index (TDI) – RCT	211
4.3.1.3.4.4	Subgruppenanalysen zum Einsatz von Notfallmedikation – RCT	214
4.3.1.3.4.5	Subgruppenanalysen zur Lungenfunktion – RCT	216
4.3.1.3.4.6	Subgruppenanalysen zum St. George’s Respiratory Questionnaire (SGRQ) – RCT.....	217
4.3.1.3.4.7	Subgruppenanalysen zum Patient’s Global Rating (PGR) – RCT	220
4.3.1.3.4.8	Subgruppenanalysen zu unerwünschten Ereignissen (UE) – RCT	222

4.3.1.3.4.9	Subgruppenanalysen zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) – RCT.....	223
4.3.1.3.4.10	Subgruppenanalysen zu Therapieabbrüche aufgrund von UE – RCT	224
4.3.1.3.4.11	Subgruppenanalysen zu UE von besonderem Interesse – RCT	225
4.3.1.3.5	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	225
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	233
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	233
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	233
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	233
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	234
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	234
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	236
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	237
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	237
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	237
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	238
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	238
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	239
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	240
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	240
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	241
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	242
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	242
4.3.2.3.1.4	Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen.....	243
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	245
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	245
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	252
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	254
4.3.2.3.3.1	Mortalität – weitere Untersuchungen	254
4.3.2.3.3.2	Exazerbationen – weitere Untersuchungen	256
4.3.2.3.3.3	Transition Dyspnea Index (TDI) – weitere Untersuchungen	259
4.3.2.3.3.4	Einsatz von Notfallmedikation – weitere Untersuchungen	263
4.3.2.3.3.5	Lungenfunktion – weitere Untersuchungen	265
4.3.2.3.3.6	St. George’s Respiratory Questionnaire (SGRQ) – weitere Untersuchungen	269
4.3.2.3.3.7	Patient’s Global Rating (PGR)– weitere Untersuchungen	273
4.3.2.3.3.8	Unerwünschte Ereignisse (UE)– weitere Untersuchungen	275
4.3.2.3.3.9	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) – weitere Untersuchungen	277
4.3.2.3.3.10	Therapieabbrüche aufgrund von UE – weitere Untersuchungen...	279
4.3.2.3.3.11	UE von besonderem Interesse – weitere Untersuchungen	281
4.3.2.3.3.12	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	285
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	285

4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	290
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	291
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	291
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	307
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	308
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	308
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	308
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	308
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	309
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	311
4.7	Referenzliste.....	312
	Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	319
	Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....	324
	Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	327
	Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....	328
	Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	339
	Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	368

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien zum medizinischen Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels Tiotropium+Olodaterol	24
Tabelle 4-2: Ergebnisse zum Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens	31
Tabelle 4-3: Relevante Teilpopulationen und jeweilige zweckmäßige Vergleichstherapie	38
Tabelle 4-4: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien zum medizinischen Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels.....	43
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulation (Teilpopulation 1) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulation (Teilpopulation 2) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	97
Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	99
Tabelle 4-15: Operationalisierung der Mortalität.....	101
Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 1	101
Tabelle 4-17: Ergebnisse zur Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 1	102
Tabelle 4-18: Operationalisierung der Exazerbationen.....	103
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Exazerbationen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel- Teilpopulation 1.....	104
Tabelle 4-20: Ergebnisse zu Exazerbationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 1	105

Tabelle 4-21: Ergebnisse zu Exazerbationen nach Studie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 1	105
Tabelle 4-22: Operationalisierung des TDI.....	109
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den TDI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 1	109
Tabelle 4-24: Ergebnisse zum TDI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 1	111
Tabelle 4-25: Ergebnisse zum TDI nach Studie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 1	112
Tabelle 4-26: Ergebnisse zu Responderanalysen (TDI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 1	113
Tabelle 4-27: Ergebnisse zu Responderanalysen (TDI) nach Studie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 1	113
Tabelle 4-28: Operationalisierung des Einsatzes von Notfallmedikation	115
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Einsatz von Notfallmedikation in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 1	115
Tabelle 4-30: Ergebnisse zum Einsatz von Notfallmedikation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 1	116
Tabelle 4-31: Ergebnisse zum Einsatz von Notfallmedikation nach Studie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 1	117
Tabelle 4-32: Operationalisierung der Lungenfunktion (FEV ₁ AUC _{0-3h} und FEV ₁ -Talwert)	118
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Lungenfunktion (FEV ₁ AUC _{0-3h} und FEV ₁ -Talwert) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 1	119
Tabelle 4-34: Ergebnisse zur Lungenfunktion (FEV ₁ AUC _{0-3h}) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 1	120
Tabelle 4-35: Ergebnisse zur Lungenfunktion (FEV ₁ AUC _{0-3h}) nach Studie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 1	121
Tabelle 4-36: Ergebnisse zur Lungenfunktion (FEV ₁ -Talwert) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 1	122
Tabelle 4-37: Ergebnisse zur Lungenfunktion (FEV ₁ -Talwert) nach Studie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 1	122
Tabelle 4-38: Operationalisierung des SGRQ.....	125
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den SGRQ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 1	125
Tabelle 4-40: Ergebnisse zum SGRQ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 1	127
Tabelle 4-41: Ergebnisse zum SGRQ nach Studie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 1	128
Tabelle 4-42: Ergebnisse zu Responderanalysen (SGRQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 1	129

Tabelle 4-43: Ergebnisse zu Responderanalysen (SGRQ) nach Studie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 1.....	129
Tabelle 4-44: Operationalisierung des PGR.....	131
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den PGR in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 1	131
Tabelle 4-46: Ergebnisse zum PGR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 1	132
Tabelle 4-47: Ergebnisse zum PGR nach Studie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 1	133
Tabelle 4-48: Operationalisierung der UE	135
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 1	135
Tabelle 4-50: Ergebnisse zu UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 1	136
Tabelle 4-51: Operationalisierung der SUE	137
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SUE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 1	138
Tabelle 4-53: Ergebnisse zu SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 1	139
Tabelle 4-54: Operationalisierung der Therapieabbrüche aufgrund von UE.....	140
Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Therapieabbrüche aufgrund von UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 1	141
Tabelle 4-56: Ergebnisse zu Therapieabbrüchen aufgrund von UE, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 1	142
Tabelle 4-57: Operationalisierung der UE von besonderem Interesse.....	143
Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE von besonderem Interesse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 1.....	144
Tabelle 4-59: Ergebnisse zu UE von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 1	145
Tabelle 4-60: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Exazerbationen aus der kombinierten Analyse der TONADO 1 und TONADO 2 - Teilpopulation 1.....	150
Tabelle 4-61: Ergebnisse zu Exazerbationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 1	151
Tabelle 4-62: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt TDI der kombinierten Analyse der TONADO 1 und TONADO 2 - Teilpopulation 1	154
Tabelle 4-63: Ergebnisse zum TDI (Gesamtwert) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 1	154
Tabelle 4-64: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Einsatz von Notfallmedikation aus der kombinierten Analyse der TONADO 1 und TONADO 2 - Teilpopulation 1	155

Tabelle 4-65: Ergebnisse zum Einsatz von Notfallmedikation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 1	156
Tabelle 4-66: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Lungenfunktion aus der kombinierten Analyse der TONADO 1 und TONADO 2 - Teilpopulation 1	157
Tabelle 4-67: Ergebnisse zur Lungenfunktion (FEV ₁ AUC _{0-3h} und FEV ₁ -Talwert) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 1	158
Tabelle 4-68: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt SGRQ aus der kombinierten Analyse der TONADO 1 und TONADO 2 Teilpopulation 1	159
Tabelle 4-69: Ergebnisse zum SGRQ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 1	160
Tabelle 4-70: Ergebnisse zum SGRQ (Responderanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 1	161
Tabelle 4-71: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt PGR aus der kombinierten Analyse der TONADO 1 und TONADO 2 - Teilpopulation 1	162
Tabelle 4-72: Ergebnisse zum PGR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 1	162
Tabelle 4-73: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt UE aus der kombinierten Analyse der TONADO 1 und TONADO 2 - Teilpopulation 1	164
Tabelle 4-74: Ergebnisse zu UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 1	165
Tabelle 4-75: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt SUE aus der kombinierten Analyse der TONADO 1 und TONADO 2 - Teilpopulation 1	166
Tabelle 4-76: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE, aus der kombinierten Analyse der TONADO 1 und TONADO 2 - Teilpopulation 1	166
Tabelle 4-77: Ergebnisse zu Therapieabbrüchen aufgrund von UE, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 1	167
Tabelle 4-78: Operationalisierung der Mortalität.....	168
Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 2	169
Tabelle 4-80: Ergebnisse zur Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 2	169
Tabelle 4-81: Operationalisierung der Exazerbationen.....	170
Tabelle 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Exazerbation in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 2	171
Tabelle 4-83: Ergebnisse zu Exazerbationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 2.....	171
Tabelle 4-84: Ergebnisse zu Exazerbationen nach Studie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 2	172
Tabelle 4-85: Ergebnisse zu Exazerbationen aus RCT (Sensitivitätsanalyse) mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Patienten mit ICS-Therapie und ≥ 1 Exazerbation im Vorjahr). 174	

Tabelle 4-86: Ergebnisse für schwere Exazerbationen aus TONADO 1+2 (Sensitivitätsanalyse) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	174
Tabelle 4-87: Operationalisierung des TDI.....	176
Tabelle 4-88: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den TDI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 2	177
Tabelle 4-89: Ergebnisse zum TDI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 2	178
Tabelle 4-90: Ergebnisse zum TDI nach Studie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 2.....	179
Tabelle 4-91: Ergebnisse zu Responderanalysen (TDI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 2.....	179
Tabelle 4-92: Ergebnisse zu Responderanalysen (TDI) nach Studie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 2	180
Tabelle 4-93: Operationalisierung des Einsatzes von Notfallmedikation	181
Tabelle 4-94: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Einsatz von Notfallmedikation in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 2	182
Tabelle 4-95: Ergebnisse zum Einsatz von Notfallmedikation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 2	182
Tabelle 4-96: Ergebnisse zum Einsatz von Notfallmedikation nach Studie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 2.....	183
Tabelle 4-97: Operationalisierung der Lungenfunktion (FEV_1 AUC_{0-3h} und FEV_1 -Talwert) 184	
Tabelle 4-98: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Lungenfunktion (FEV_1 AUC_{0-3h} und FEV_1 -Talwert) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 2	185
Tabelle 4-99: Ergebnisse zur Lungenfunktion (FEV_1 AUC_{0-3h}) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 2	185
Tabelle 4-100: Ergebnisse zur Lungenfunktion (FEV_1 AUC_{0-3h}) nach Studie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 1.....	186
Tabelle 4-101: Ergebnisse zur Lungenfunktion (FEV_1 -Talwert) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 2	187
Tabelle 4-102: Ergebnisse zur Lungenfunktion (FEV_1 -Talwert) nach Studie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 1.....	188
Tabelle 4-103: Operationalisierung des SGRQ.....	190
Tabelle 4-104: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den SGRQ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 2	190
Tabelle 4-105: Ergebnisse zum SGRQ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 2	191
Tabelle 4-106: Ergebnisse zum SGRQ nach Studie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 1.....	192
Tabelle 4-107: Ergebnisse zu Responderanalysen (SGRQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 2	192

Tabelle 4-108: Ergebnisse zu Responderanalysen (SGRQ) nach Studie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 2.....	193
Tabelle 4-109: Operationalisierung des PGR.....	194
Tabelle 4-110: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den PGR in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 2	195
Tabelle 4-111: Ergebnisse zum PGR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 2	196
Tabelle 4-112: Ergebnisse zum PGR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 2	196
Tabelle 4-113: Operationalisierung der UE	198
Tabelle 4-114: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 2	198
Tabelle 4-115: Ergebnisse zu UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 2	199
Tabelle 4-116: Operationalisierung der SUE	200
Tabelle 4-117: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SUE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 2	201
Tabelle 4-118: Ergebnisse zu SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 2	201
Tabelle 4-119: Operationalisierung der Therapieabbrüche aufgrund von UE.....	202
Tabelle 4-120: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Therapieabbrüche aufgrund von UE, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 2	203
Tabelle 4-121: Ergebnisse zu Therapieabbrüchen aufgrund von UE, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 2	204
Tabelle 4-122: Operationalisierung der UE von besonderem Interesse.....	205
Tabelle 4-123: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE von besonderem Interesse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 2.....	206
Tabelle 4-124: Ergebnisse zu UE von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 2	206
Tabelle 4-125: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Exazerbationen aus der kombinierten Analyse der TONADO 1 und TONADO 2 - Teilpopulation 2.....	210
Tabelle 4-126: Ergebnisse zu Exazerbationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel- Teilpopulation 2.....	211
Tabelle 4-127: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt TDI aus der kombinierten Analyse der TONADO 1 und TONADO 2 - Teilpopulation 2	212
Tabelle 4-128: Ergebnisse zum TDI (Gesamtwert) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 2.....	212
Tabelle 4-129: Ergebnisse zum TDI (Responderanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 2	214

Tabelle 4-130: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Einsatz von Notfallmedikation aus der kombinierten Analyse der TONADO 1 und TONADO 2 Teilpopulation 2	215
Tabelle 4-131: Ergebnisse zum Einsatz von Notfallmedikation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 2	215
Tabelle 4-132: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Lungenfunktion aus der kombinierten Analyse der TONADO 1 und TONADO 2 - Teilpopulation 2.....	216
Tabelle 4-133: Ergebnisse zur Lungenfunktion (FEV ₁ -Talwert) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 2	216
Tabelle 4-134: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt SGRQ aus der kombinierten Analyse der TONADO 1 und TONADO 2 - Teilpopulation 2.....	218
Tabelle 4-135: Ergebnisse zum SGRQ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 2	218
Tabelle 4-136: Ergebnisse zum SGRQ (Responderanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 2	220
Tabelle 4-137: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt PGR aus der kombinierten Analyse der TONADO 1 und TONADO 2 - Teilpopulation 2	221
Tabelle 4-138: Ergebnisse zum PGR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 2	221
Tabelle 4-139: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt UE aus der kombinierten Analyse der TONADO 1 und TONADO 2 - Teilpopulation 2	222
Tabelle 4-140: Ergebnisse zu UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 2	223
Tabelle 4-141: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt SUE aus der kombinierten Analyse der TONADO 1 und TONADO 2 - Teilpopulation 2	224
Tabelle 4-142: Ergebnisse zu SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 2	224
Tabelle 4-143: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE aus der kombinierten Analyse der TONADO 1 und TONADO 2 - Teilpopulation 2	225
Tabelle 4-144: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	234
Tabelle 4-145: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	234
Tabelle 4-146: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	235
Tabelle 4-147: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	235
Tabelle 4-148: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	236
Tabelle 4-149: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	238
Tabelle 4-150: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	238

Tabelle 4-151: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	239
Tabelle 4-152: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Weitere Untersuchungen.....	241
Tabelle 4-153: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Weitere Untersuchungen	242
Tabelle 4-154: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	243
Tabelle 4-155: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	244
Tabelle 4-156: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	246
Tabelle 4-157: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	249
Tabelle 4-158: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	250
Tabelle 4-159: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	252
Tabelle 4-160: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	254
Tabelle 4-161: Operationalisierung der Mortalität - weitere Untersuchungen	255
Tabelle 4-162: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	255
Tabelle 4-163: Ergebnisse zur Mortalität aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	255
Tabelle 4-164: Operationalisierung der Exazerbationen - weitere Untersuchungen	256
Tabelle 4-165: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Exazerbationen in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	257
Tabelle 4-166: Ergebnisse zu Exazerbationen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	258
Tabelle 4-167: Operationalisierung des TDI - weitere Untersuchungen	259
Tabelle 4-168: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den TDI in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	260
Tabelle 4-169: Ergebnisse zum TDI aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	261
Tabelle 4-170: Ergebnisse zu Responderanalysen (TDI) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	262
Tabelle 4-171: Operationalisierung des Einsatzes von Notfallmedikation - weitere Untersuchungen.....	263
Tabelle 4-172: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Einsatz von Notfallmedikation in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	263

Tabelle 4-173: Ergebnisse zum Einsatz von Notfallmedikation aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	264
Tabelle 4-174: Operationalisierung der Lungenfunktion (FEV ₁ AUC _{0-3h} und FEV ₁ -Talwert) - weitere Untersuchungen	265
Tabelle 4-175: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Lungenfunktion (FEV ₁ AUC _{0-3h} und FEV ₁ -Talwert) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	265
Tabelle 4-176: Ergebnisse zur Lungenfunktion (FEV ₁ AUC _{0-3h}) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	266
Tabelle 4-177: Ergebnisse zur Lungenfunktion (FEV ₁ -Talwert) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	268
Tabelle 4-178: Operationalisierung des SGRQ - weitere Untersuchungen	269
Tabelle 4-179: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den SGRQ in weiteren Untersuchungen	270
Tabelle 4-180: Ergebnisse zum SGRQ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	270
Tabelle 4-181: Ergebnisse zu Responderanalysen (SGRQ) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	272
Tabelle 4-182: Operationalisierung des PGR - weitere Untersuchungen	273
Tabelle 4-183: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den PGR in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	273
Tabelle 4-184: Ergebnisse zum PGR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	274
Tabelle 4-185: Operationalisierung der UE - weitere Untersuchungen	275
Tabelle 4-186: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE in weiteren Untersuchungen	276
Tabelle 4-187: Ergebnisse zu UE aus weiteren Untersuchungen	276
Tabelle 4-188: Operationalisierung der SUE - weitere Untersuchungen	277
Tabelle 4-189: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SUE in weiteren Untersuchungen	278
Tabelle 4-190: Ergebnisse zu SUE aus weiteren Untersuchungen	278
Tabelle 4-191: Operationalisierung der Therapieabbrüche aufgrund von UE - weitere Untersuchungen	279
Tabelle 4-192: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Therapieabbrüche aufgrund von UE, in weiteren Untersuchungen	280
Tabelle 4-193: Ergebnisse zu Therapieabbrüchen aufgrund von UE, aus weiteren Untersuchungen	280
Tabelle 4-194: Operationalisierung der UE von besonderem Interesse - weitere Untersuchungen	281
Tabelle 4-195: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE von besonderem Interesse in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	282

Tabelle 4-196: Ergebnisse zu UE von besonderem Interesse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	283
Tabelle 4-197: Ergebnisse für die Teilpopulation 1 der gepoolten Analysen aus den Studien TONADO 1 und TONADO 2: Tiotropium+Olodaterol	302
Tabelle 4-198: Ergebnisse für die Gesamtpopulation der gepoolten Analysen aus den Studien TONADO 1 und TONADO 2	305
Tabelle 4-199: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	308
Tabelle 4-200: Liste der eingeschlossenen Studien	311
Tabelle 4-201 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TONADO 1	340
Tabelle 4-202 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TONADO 2	354
Tabelle 4-203 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TONADO 1	369
Tabelle 4-204 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TONADO 2	382

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
Abbildung 2: Meta-Analyse für Mortalität aus RCT; Tiotropium+Olodaterol versus Tiotropium (Teilpopulation 1)	103
Abbildung 3: Meta-Analyse für alle Exazerbationen aus RCT; Tiotropium+Olodaterol versus Tiotropium (Teilpopulation 1)	107
Abbildung 4: Meta-Analyse für moderate und schwere Exazerbationen aus RCT; Tiotropium+Olodaterol versus Tiotropium (Teilpopulation 1).....	107
Abbildung 5: Meta-Analyse für moderate Exazerbationen aus RCT; Tiotropium+Olodaterol versus Tiotropium (Teilpopulation 1).....	107
Abbildung 6: Meta-Analyse für schwere Exazerbationen aus RCT; Tiotropium+Olodaterol versus Tiotropium (Teilpopulation 1).....	107
Abbildung 7: Meta-Analyse für TDI-Gesamtwert (24 Wochen) aus RCT; Tiotropium+Olodaterol versus Tiotropium (Teilpopulation 1).....	114
Abbildung 8: Meta-Analyse für TDI-Gesamtwert (52 Wochen) aus RCT; Tiotropium+Olodaterol versus Tiotropium (Teilpopulation 1).....	114
Abbildung 9: Meta-Analyse für TDI-Responder (24 Wochen) aus RCT; Tiotropium+Olodaterol versus Tiotropium (Teilpopulation 1).....	114
Abbildung 10: Meta-Analyse für Hübe/Tag an Notfallmedikation aus RCT; Tiotropium+Olodaterol versus Tiotropium (Teilpopulation 1).....	118
Abbildung 11: Meta-Analyse für FEV ₁ AUC _{0-3h} (24 Wochen) aus RCT; Tiotropium+Olodaterol versus Tiotropium (Teilpopulation 1).....	123
Abbildung 12: Meta-Analyse für FEV ₁ AUC _{0-3h} (52 Wochen) aus RCT; Tiotropium+Olodaterol versus Tiotropium (Teilpopulation 1).....	123
Abbildung 13: Meta-Analyse für FEV ₁ -Talwert (24 Wochen) aus RCT; Tiotropium+Olodaterol versus Tiotropium (Teilpopulation 1).....	123
Abbildung 14: Meta-Analyse für FEV ₁ -Talwert (52 Wochen) aus RCT; Tiotropium+Olodaterol versus Tiotropium (Teilpopulation 1).....	124
Abbildung 15: Meta-Analyse für SGRQ-Gesamtwert (24 Wochen) aus RCT; Tiotropium+Olodaterol versus Tiotropium (Teilpopulation 1).....	130
Abbildung 16: Meta-Analyse für SGRQ-Gesamtwert (52 Wochen) aus RCT; Tiotropium+Olodaterol versus Tiotropium (Teilpopulation 1).....	130
Abbildung 17: Meta-Analyse für SGRQ-Responder (24 Wochen) aus RCT; Tiotropium+Olodaterol versus Tiotropium (Teilpopulation 1).....	130
Abbildung 18: Meta-Analyse für PGR (24 Wochen) aus RCT; Tiotropium+Olodaterol versus Tiotropium (Teilpopulation 1)	134
Abbildung 19: Meta-Analyse für PGR (52 Wochen) aus RCT; Tiotropium+Olodaterol versus Tiotropium (Teilpopulation 1)	134

Abbildung 20: Meta-Analyse für UE aus RCT; Tiotropium+Olodaterol versus Tiotropium (Teilpopulation 1).....	137
Abbildung 21: Meta-Analyse für SUE aus RCT; Tiotropium+Olodaterol versus Tiotropium (Teilpopulation 1)	140
Abbildung 22: Meta-Analyse für Therapieabbrüche aufgrund von UE aus RCT; Tiotropium+Olodaterol versus Tiotropium (Teilpopulation 1).....	143
Abbildung 23: Meta-Analyse für alle Exazerbationen aus RCT; Tiotropium+Olodaterol versus Tiotropium (Teilpopulation 2)	175
Abbildung 24: Meta-Analyse für moderate und schwere Exazerbationen aus RCT; Tiotropium+Olodaterol versus Tiotropium (Teilpopulation 2).....	175
Abbildung 25: Meta-Analyse für moderate Exazerbationen aus RCT; Tiotropium+Olodaterol versus Tiotropium (Teilpopulation 2).....	176
Abbildung 26: Meta-Analyse für schwere Exazerbationen aus RCT; Tiotropium+Olodaterol versus Tiotropium (Teilpopulation 2).....	176
Abbildung 27: Meta-Analyse für TDI-Gesamtwert (24 Wochen) aus RCT; Tiotropium+Olodaterol versus Tiotropium (Teilpopulation 2).....	180
Abbildung 28: Meta-Analyse für TDI-Gesamtwert (52 Wochen) aus RCT; Tiotropium+Olodaterol versus Tiotropium (Teilpopulation 2).....	181
Abbildung 29: Meta-Analyse für TDI-Responder (24 Wochen) aus RCT; Tiotropium+Olodaterol versus Tiotropium (Teilpopulation 2).....	181
Abbildung 30: Meta-Analyse für Hübe/Tag an Notfallmedikation aus RCT; Tiotropium+Olodaterol versus Tiotropium (Teilpopulation 2).....	184
Abbildung 31: Meta-Analyse für FEV ₁ AUC _{0-3h} (24 Wochen) aus RCT; Tiotropium+Olodaterol versus Tiotropium (Teilpopulation 2).....	189
Abbildung 32: Meta-Analyse für FEV ₁ AUC _{0-3h} (52 Wochen) aus RCT; Tiotropium+Olodaterol versus Tiotropium (Teilpopulation 2).....	189
Abbildung 33: Meta-Analyse für FEV ₁ -Talwert (24 Wochen) aus RCT; Tiotropium+Olodaterol versus Tiotropium (Teilpopulation 2).....	189
Abbildung 34: Meta-Analyse für FEV ₁ -Talwert (52 Wochen) aus RCT; Tiotropium+Olodaterol versus Tiotropium (Teilpopulation 2).....	189
Abbildung 35: Meta-Analyse für SGRQ-Gesamtwert (24 Wochen) aus RCT; Tiotropium+Olodaterol versus Tiotropium (Teilpopulation 2).....	193
Abbildung 36: Meta-Analyse für SGRQ-Gesamtwert (52 Wochen) aus RCT; Tiotropium+Olodaterol versus Tiotropium (Teilpopulation 2).....	194
Abbildung 37: Meta-Analyse für SGRQ-Responder (24 Wochen) aus RCT; Tiotropium+Olodaterol versus Tiotropium (Teilpopulation 2).....	194
Abbildung 38: Meta-Analyse für PGR (24 Wochen) aus RCT; Tiotropium+Olodaterol versus Tiotropium (Teilpopulation 2)	197
Abbildung 39: Meta-Analyse für PGR (52 Wochen) aus RCT; Tiotropium+Olodaterol versus Tiotropium (Teilpopulation 2)	197

Abbildung 40: Meta-Analyse für UE aus RCT; Tiotropium+Olodaterol versus Tiotropium (Teilpopulation 2).....	200
Abbildung 41: Meta-Analyse für SUE aus RCT; Tiotropium+Olodaterol versus Tiotropium (Teilpopulation 2)	202
Abbildung 42: Meta-Analyse für Therapieabbrüche aufgrund von UE aus RCT; Tiotropium+Olodaterol versus Tiotropium (Teilpopulation 2).....	205
Abbildung 43: Patientenfluss in der Studie TONADO 1	353
Abbildung 44: Patientenfluss in der Studie TONADO 2	367

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Analysis of covariance (Kovarianzanalyse)
ARR	Absolute risk reduction (Absolute Risikodifferenz)
AUC	Area under the curve
BDI	Baseline Dyspnea Index
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BI	Boehringer Ingelheim
BMI	Body-Mass-Index
BOLD	Burden of Obstructive Lung Disease
CINAHL	Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
CSR	Clinical Study Report (klinischer Studienbericht)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DMP	Disease Management Programm
eCRF	Electronic case report form
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency (europäische Arzneimittelbehörde)
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FAS	Full Analysis Set
FDA	Food and Drug Administration
FEV ₁	Forced expiratory volume in 1 second (forciertes Einsekundenvolumen)
FVC	Forced vital capacity (forcierte Vitalkapazität)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
ICS	Inhaled corticosteroid (inhalatives Kortikosteroid)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Abkürzung	Bedeutung
ITT	Intention-to-Treat
IVRS	Interactive Voice Response System
IWRS	Interactive Web Response System
KI	Konfidenzintervall
LABA	Long-acting beta2-agonist (langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum; langwirksamer Beta-2-Adrenozeptor-Agonist)
MCID	Minimum clinically important difference (minimaler klinisch relevanter Unterschied)
MedDRA	Medical Dictionary for Drug Regulatory Affairs
MMRM	Mixed Model Repeated Measures (gemischte Modelle für wiederholte Messungen)
MTC	Mixed Treatment Comparison
MWD	Mittelwertdifferenz
N	Anzahl Patienten in der Analyse
n	Anzahl Patienten mit Ereignis
nb	Nicht berechenbar
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
OR	Odds Ratio
PGR	Patient's Global Rating
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
REML	Restricted maximum likelihood
RR	Relatives Risiko
SD	Standard deviation (Standardabweichung)
SE	Standard error (Standardfehler)
SGB	Sozialgesetzbuch
SGRQ	St. George's Respiratory Questionnaire
SMQ	Standardised MedDRA Query
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TDI	Transition Dyspnea Index
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design

Abkürzung	Bedeutung
TS	Treated Set
TSAP	Trial Statistical Analysis Plan (statistischer Analyseplan)
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) ist eine behandelbare, aber nicht heilbare Erkrankung. Das Fixdosis-Kombinationspräparat Tiotropium+Olodaterol (Spiolto[®] Respimat[®], pharmakologisch wirksame Anteile: Tiotropiumbromid und Olodaterolhydrochlorid) ist gemäß der deutschen Zulassung für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit COPD indiziert. Spiolto[®] Respimat[®] hat aufgrund seiner unterschiedlichen Wirkmechanismen einen additiven bronchodilatatorischen Effekt gegenüber den Einzelsubstanzen Tiotropium und Olodaterol. Zudem werden beide Wirkstoffe über einen einzigen Inhalator verabreicht und müssen nur einmal täglich inhaliert werden.

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Nutzenbewertung ist der Nachweis und die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens bzw. Zusatznutzens der festen Wirkstoffkombination Tiotropium+Olodaterol bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit COPD ab einem mittleren Schweregrad (Schweregrad II) gegenüber der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) empfohlenen zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT).

Auch wenn die Fachinformation von Spiolto[®] Respimat[®] selbst keine Einschränkungen bezüglich des Schweregrads der COPD macht, empfiehlt der G-BA lediglich für Patienten ab einem mittleren Schweregrad eine zVT. Gemäß der letztgültigen Nationalen VersorgungsLeitlinie (NVL) ist eine Behandlung für Patienten mit COPD-Schweregrad I nicht angezeigt (Bundesärztekammer et al., 2012). Auch Boehringer Ingelheim (BI) sieht Patienten mit COPD-Schweregrad I nicht in der Zielpopulation von Tiotropium+Olodaterol und berücksichtigt diese Patienten demzufolge nicht in der vorliegenden Nutzenbewertung.

Entsprechend der Empfehlung des G-BA (in Anlehnung an die NVL) ergeben sich zwei für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulationen:

- Teilpopulation 1 umfasst Patienten, die gemäß NVL nicht für eine Behandlung mit inhalativen Kortikosteroiden (inhaled corticosteroids, ICS) in Frage kommen und diese auch nicht erhalten: Patienten mit mittelgradiger COPD (Schweregrad II) und Patienten mit schwerer oder sehr schwerer COPD (Schweregrad III-IV) mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr.
- Teilpopulation 2 umfasst Patienten mit schwerer oder sehr schwerer COPD (Schweregrad III-IV), die gemäß NVL für eine ICS-Therapie in Frage kommen, d. h. mindestens zwei Exazerbationen pro Jahr haben, und eine solche auch erhalten.

Für beide Teilpopulationen wird der Zusatznutzen separat betrachtet. Der Vergleich gegen Tiotropium (Teilpopulation 1) bzw. Tiotropium+ICS (Teilpopulation 2) entspricht für das vorliegende Anwendungsgebiet den Empfehlungen des G-BA zur zVT.

Die Nutzenbewertung wird bezüglich patientenrelevanter Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen vorgenommen.

Bemerkungen zu den Bedingungen für den Einsatz von ICS

Aus der Fachinformation von Spiolto[®] Respimat[®] ergeben sich keine Einschränkungen in Bezug auf die ICS-Begleittherapie. Gemäß der letztgültigen NVL werden ICS jedoch (erst) bei Patienten ab COPD-Schweregrad III mit wiederholten Exazerbationen (>1 pro Jahr) als indiziert angesehen (Bundesärztekammer et al., 2012).

Es ist davon auszugehen, dass im deutschen Versorgungskontext deutlich mehr Patienten eine ICS-Therapie erhalten, als gemäß den Empfehlungen der NVL angezeigt wäre. Ergebnisse aus dem Disease Management Programm (DMP) COPD in der Region Nordrhein (Kretschman et al., 2011; Nordrheinische Gemeinsame Einrichtung. Disease-Management-Programme GbR, 2013), in dem medikamentöse Verordnungen von überwiegend hausärztlich betreuten Patienten untersucht wurden, verdeutlichen, dass der Einsatz von ICS bei COPD-Patienten im Versorgungsalltag deutlich von der leitliniengerechten ICS-Gabe abweicht.

Die Empfehlungen des G-BA in Bezug auf die zVT führen zum Ausschluss verschiedener Gruppen von Patienten aus der Nutzenbewertung, die gemäß Fachinformation für eine Behandlung mit Spiolto[®] Respimat[®] in Frage kommen und im Rahmen des Studienprogramms mit Spiolto[®] Respimat[®] behandelt wurden. Diese Patienten sind nicht nur Teil der Zielpopulation, sondern machen zudem einen großen Teil der im deutschen Versorgungskontext behandelten Patienten mit COPD aus. Hierbei handelt es sich um Patienten mit COPD-Schweregrad II, die mit ICS behandelt werden, Patienten mit COPD-Schweregrad III oder IV, die mit ICS behandelt werden, obwohl sie höchstens eine Exazerbation im Jahr vor Beginn der ICS-Therapie hatten, und Patienten mit COPD-Schweregrad III oder IV mit zwei oder mehr Exazerbationen pro Jahr, die nicht mit ICS behandelt werden.

Maßgeblicher Zeitraum für die Beurteilung der Angemessenheit einer ICS-Begleittherapie bezüglich der Exazerbationshäufigkeit ist das Jahr vor der Initiierung der ICS-Therapie (G-BA, 2014a). Diese Größe wird jedoch in klinischen Studien üblicherweise nicht erfasst, sondern nur die Anzahl der Exazerbationen im Jahr vor Einschluss in die Studie. Grundsätzlich erlauben klinische Studien die Fortführung einer Therapie mit ICS, die vor Studienbeginn begonnen wurde, da es nach abruptem Absetzen von ICS häufig zu einer Verschlechterung der Erkrankung kommt (Wouters et al., 2005). Die stetige Gabe von ICS über einen längeren Zeitraum kann die Exazerbationshäufigkeit im Jahr vor Studieneinschluss bereits beeinflusst haben. Somit kann es Studienteilnehmer geben, deren ICS-Gebrauch zwar leitlinienkonform initiiert wurde, die aber aufgrund ihrer Therapie im Jahr vor Studienbeginn nicht mehr als eine Exazerbation erlitten haben. Demzufolge ist der leitlinienkonforme Einsatz von ICS innerhalb einer klinischen Studie nicht oder nur näherungsweise überprüfbar und die Zuordnung zur Teilpopulation 2, die sich aus den Empfehlungen des G-BA ableitet, nur unvollständig möglich.

Die Analyse der Daten von Patienten, die leitlinienkonform behandelt wurden, ist nur für Teilpopulation 1 vollständig möglich. Für Teilpopulation 2 ist aufgrund des Bezugszeitraums der Exazerbationen nicht feststellbar, ob die ICS-Therapie leitlinienkonform initiiert wurde, wodurch Teilpopulation 2 nicht vollständig betrachtet werden kann. Die Aussagen für Teilpopulation 2 sind daher als nicht valide anzusehen.

Datenquellen

Die Daten zum Nachweis des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Tiotropium+Olodaterol basieren auf den beiden zulassungsrelevanten Schwesterstudien TONADO 1 und TONADO 2. Es handelt sich hierbei um randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase-III-Studien, die einen direkten Vergleich zur zVT (Tiotropium) beinhalten.

Da beide Studien auf dem gleichen Protokoll basieren, werden in dem vorliegenden Dossier nur die gepoolten Daten der beiden Schwesterstudien (TONADO 1+2) diskutiert und für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Ergänzend werden zudem die Ergebnisse der Einzelstudien dargestellt. Des Weiteren wird zusätzlich der in den beiden Schwesterstudien enthaltene Vergleich gegenüber dem langwirksamen Beta-2-Sympathomimetikum Olodaterol dargestellt (Abschnitt 4.3.2.3), aber nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die für die Nutzenbewertung relevanten Studien wurden nach folgenden Kriterien eingegrenzt:

Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien zum medizinischen Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels Tiotropium+Olodaterol

Einschlusskriterien (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)		
E1	Population	<p>Teilpopulation 1: Erwachsene Patienten mit COPD-Schweregrad II sowie Patienten höherer Schweregrade mit <2 Exazerbationen pro Jahr ohne begleitende ICS-Therapie</p> <p>Teilpopulation 2: Erwachsene Patienten mit COPD-Schweregrad III oder höher mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr und begleitender ICS-Therapie</p>
E2	Intervention	Das zu bewertende Arzneimittel ist die feste Wirkstoffkombination von Tiotropium (2,5 µg als Bromid-Monohydrat) und Olodaterol (2,5 µg als Hydrochlorid), verabreicht über den Respimat® Soft Inhaler (Spiolto® Respimat®) mit einer Tagesdosis von 5 µg Tiotropium und 5 µg Olodaterol, d. h. Inhalation von zwei Hüben aus dem Respimat® Soft Inhaler, einmal täglich zur gleichen Tageszeit gemäß Fachinformation.
E3	Vergleichstherapie	<p>Teilpopulation 1:</p> <p>Tiotropium gemäß Fachinformation</p> <p>Spiriva® Respimat® 2,5 µg Lösung zur Inhalation: Tagesdosis 5 µg Tiotropium, d. h. Inhalation von 2 Hüben aus dem Respimat® Inhaler, einmal täglich zur gleichen Tageszeit.</p> <p>SPIRIVA® 18 µg Kapsel mit Inhalationspulver: Tagesdosis 18 µg Tiotropium (abgegebene Dosis: 10 µg), d. h. Inhalation des Inhalts einer Kapsel mit dem HandiHaler®, einmal täglich zur gleichen Tageszeit.</p> <p>Teilpopulation 2:</p> <p>Zusätzlich ICS</p>

Einschlusskriterien (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)		
E4	Endpunkte	Mindestens eine der patientenrelevanten Endpunktkategorien wird berichtet: <ul style="list-style-type: none"> – Mortalität – Morbidität – Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Nebenwirkungen
E5	Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien (RCT)
E6	Publikationstyp	Vollpublikation, Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister verfügbar.
E7	Studiendauer	≥24 Wochen

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Das Design und die Methodik der beiden eingeschlossenen randomisiert kontrollierten Studien (Randomized Controlled Trial, RCT) werden anhand der Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Kriterien dargestellt. Die Studienpopulation wird anhand demografischer und krankheitsspezifischer Faktoren beschrieben. Verzerrungsaspekte werden endpunktübergreifend auf Studienebene und endpunktspezifisch bewertet. Die Bewertung folgt den Vorgaben der Dossievorlage. Die Patientenrelevanz und die Validität der Endpunkte bzw. Messinstrumente werden überprüft und diskutiert.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Der medizinische Nutzen des Fixdosis-Kombinationspräparats aus Tiotropium und Olodaterol wurde mit der Zulassung durch die deutsche Arzneimittelbehörde (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, BfArM) bestätigt. Nachfolgend wird der medizinische Zusatznutzen von Tiotropium+Olodaterol gegenüber der vom G-BA empfohlenen zVT (Tiotropium bzw. Tiotropium+ICS) bei erwachsenen Patienten mit COPD ab einem mittleren Schweregrad hergeleitet.

Des Weiteren werden zusätzlich ein Vergleich gegenüber dem langwirksamen Beta-2-Sympathomimetikum Olodaterol (Abschnitt 4.3.2.3) sowie Ergebnisse zu Analysen der Gesamtpopulation (ohne Berücksichtigung der ICS-Therapie) (Abschnitt 4.4.2) dargestellt, welche aber nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden.

Die Ergebnisse werden jeweils getrennt für die beiden Teilpopulationen berichtet, die sich aus der Empfehlung des G-BA zur zVT ergeben:

- Teilpopulation 1 umfasst Patienten, die gemäß NVL nicht für eine Behandlung mit ICS in Frage kommen und diese auch nicht erhalten: Patienten mit mittelgradiger COPD (Schweregrad II) und Patienten mit schwerer oder sehr schwerer COPD (Schweregrad III-IV) mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr.

- Teilpopulation 2 umfasst Patienten mit schwerer oder sehr schwerer COPD (Schweregrad III-IV), die gemäß NVL für eine ICS-Therapie in Frage kommen, d. h. mindestens zwei Exazerbationen pro Jahr haben, und eine solche Therapie auch erhalten.

Teilpopulation 1

Mortalität

Bezüglich der Anzahl der Todesfälle zeigte sich zwischen den Behandlungsgruppen Tiotropium+Olodaterol und Tiotropium kein statistisch signifikanter Unterschied (1,5% vs. 1,4%).

Morbidität

Exazerbationen

Für die Anzahl aller Exazerbationen (analysiert als Ereignisse pro Expositionsjahr) zeigten sich ebenso wie für die Anzahl der moderaten und schweren Exazerbationen und die Anzahl der moderaten Exazerbationen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Kombinationstherapie aus Tiotropium+Olodaterol und der Tiotropium-Therapie. Die Anzahl der schweren Exazerbationen war in beiden Studienarmen gering und wies keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen auf.

Für den Endpunkt Anzahl aller Exazerbationen zeigte sich für den Faktor Alter (Interaktionstest: $p=0,048$) ein Beleg für eine Effektmodifikation. In der Subgruppe der 65- bis 75-jährigen Patienten zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Tiotropium+Olodaterol (Ratenverhältnis [95%-Konfidenzintervall (KI)] der ≥ 65 - bis < 75 -Jährigen: 0,53 [0,33; 0,86]), in der Altersklasse der Patienten ab 75 Jahren war der Effekt gleichgerichtet, jedoch nicht statistisch signifikant (Ratenverhältnis [95%-KI] der ≥ 75 -Jährigen: 0,57 [0,30; 1,09]). Fasst man diese homogenen Subgruppen (Heterogenitätstest: $I^2=0\%$; $p=0,8591$) zusammen, so ergab sich ein signifikanter Effekt für die Patienten über 65 Jahre (Ratenverhältnis [95%-KI] der ≥ 65 -Jährigen: 0,54 [0,37; 0,80]), während sich in der Subgruppe der unter 65-jährigen Patienten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigte.

Für die Anzahl aller Exazerbationen (Interaktionstests: $p<0,001$), Anzahl moderater und schwerer Exazerbationen ($p=0,004$) und Anzahl moderater Exazerbationen ($p=0,010$) zeigte sich für den Faktor COPD-Schweregrad jeweils ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Für die Anzahl aller Exazerbationen zeigte sich in den Subgruppen der Patienten mit COPD-Schweregrad II oder IV jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von Tiotropium+Olodaterol gegenüber Tiotropium (Ratenverhältnis [95%-KI] Schweregrad II: 0,54 [0,36; 0,81]; Schweregrad IV: 0,29 [0,11; 0,81]).

Für die Anzahl der moderaten und schweren Exazerbationen zeigte sich in der Subgruppe der Patienten mit COPD-Schweregrad II ein signifikanter Vorteil von Tiotropium+Olodaterol (Ratenverhältnis [95%-KI]: 0,56 [0,37; 0,84]), während sich in den Subgruppen der Patienten mit COPD-Schweregrad III und IV jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zeigte.

Für die Anzahl der moderaten Exazerbationen zeigte sich wiederum in der Subgruppe der Patienten mit COPD-Schweregrad II ein statistisch signifikanter Vorteil der Kombinationstherapie Tiotropium+Olodaterol gegenüber der Tiotropium-Therapie (Ratenverhältnis [95%-KI] der Patienten mit COPD-Schweregrad II: 0,52 [0,34; 0,80]), während in den anderen Subgruppen jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied gezeigt wurde.

Transition Dyspnea Index (TDI)

Für den Endpunkt Atemnot, gemessen anhand des TDI, zeigte sich sowohl in der Operationalisierung als TDI-Gesamtwert zu Woche 24 und Woche 52 als auch in der präspezifizierten Responderanalyse zu Woche 24 jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Endpunkt TDI ergab sich kein Beleg für eine Effektmodifikation durch einen der untersuchten Faktoren.

Einsatz von Notfallmedikation

Für den Endpunkt Einsatz von Notfallmedikation gemessen als Hübe pro Tag ergab sich über den Studienverlauf ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Wirkstoffkombination Tiotropium+Olodaterol gegenüber dem Einzelwirkstoff Tiotropium (Mittelwertdifferenz (MWD) [95%-KI] der kombinierten Analyse: -0,51 [-0,77; -0,25]; $p=0,0001$ / Hedges' g [95%-KI]: -0,25 [-0,37; -0,12]).

Für den Einsatz von Notfallmedikation ergab sich jeweils ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten (Interaktionstest: $p=0,0005$) und durch den Schweregrad der Erkrankung (Interaktionstest: $p=0,0189$). Bei Betrachtung der einzelnen Subgruppenergebnisse zeigten sich allerdings ausschließlich gleichgerichtete Ergebnisse zugunsten von Tiotropium+Olodaterol gegenüber Tiotropium, wobei die Subgruppe der Frauen (MWD [95%-KI]: -1,29 Hübe/Tag [-1,87; -0,70] / Hedges' g [95%-KI]: -0,52 [-0,76; -0,28]) und die Subgruppe der Patienten mit COPD-Schweregrad III (MWD [95%-KI]: -1,01 Hübe/Tag [-1,54; -0,48] / Hedges' g: [95%-KI]: -0,44 [-0,67; -0,20]) einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt zeigten. Patienten mit Schweregrad III und IV zeigten homogene Ergebnisse, sodass diese zwei Subgruppen zusammengefasst werden konnten (MWD [95%-KI] der Patienten mit Schweregrad III+IV: -1,03 Hübe/Tag [-1,52; -0,54] / Hedges' g [95%-KI]: -0,43 [-0,62; -0,22]).

Lungenfunktion

Die in den Studien als primärer Endpunkt erfassten Daten zur Lungenfunktion wurden im vorliegenden Dossier lediglich unterstützend berichtet und nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Für den Endpunkt forciertes Einsekundenvolumen (forced expiratory volume in 1 second, FEV₁) AUC_{0-3h} zeigte sich sowohl zu Woche 24 als auch zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Kombinationstherapie Tiotropium+Olodaterol (MWD [95%-KI] zu Woche 24: 0,10 L [0,08; 0,12]; $p<0,0001$ und zu Woche 52: 0,11 L [0,09; 0,14]; $p<0,0001$).

Auch für den Endpunkt FEV₁-Talwert zeigte sich zu jedem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tiotropium+Olodaterol gegenüber Tiotropium

(MWD [95%-KI] zu Woche 24: 0,07 L [0,04; 0,09]; $p < 0,0001$ und zu Woche 52: 0,07 L [0,04; 0,09]; $p < 0,0001$).

Die Subgruppenanalysen zu den Endpunkten Veränderung des FEV₁ AUC_{0-3h} und FEV₁-Talwert ergaben für das Merkmal Alter der Patienten einen Beleg für eine Effektmodifikation (Interaktionstest für FEV₁ AUC_{0-3h}: $p = 0,0320$ und Interaktionstest für FEV₁-Talwert: $p = 0,0384$).

Für den Endpunkt Veränderung des FEV₁ AUC_{0-3h} zeigten alle Alters-Subgruppen mit Ausnahme der über 75-Jährigen zu Woche 52 jeweils einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Tiotropium+Olodaterol, wobei in der Subgruppe der unter 65-Jährigen jeweils der größte Effekt gezeigt wurde (MWD [95%-KI] der <65-Jährigen zu Woche 24: 0,13 L [0,09; 0,16] und zu Woche 52: 0,14 L [0,10; 0,18] und MWD [95%-KI] der ≥ 65 bis <75-Jährigen zu Woche 24: 0,07 L [0,03; 0,11] und zu Woche 52: 0,08 L [0,04; 0,12]).

Für den Endpunkt Veränderung des FEV₁-Talwertes zu Woche 24 zeigte sich in der Subgruppe der unter 65-Jährigen ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil von Tiotropium+Olodaterol (MWD [95%-KI]: 0,10 L [0,06; 0,14]). In den anderen Subgruppen zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Effekt für eine der beiden Behandlungsgruppen.

Für die Veränderung des FEV₁-Talwertes zu Woche 52 zeigte sich in der Subgruppe der unter 65-Jährigen (MWD [95%-KI]: 0,09 L [0,06; 0,13]) und in der Subgruppe der 65- bis 75-Jährigen (MWD [95%-KI]: 0,05 L [0,01; 0,09]) ein signifikanter Vorteil von Tiotropium+Olodaterol, während sich in der Subgruppe der über 75-Jährigen kein statistisch signifikanter Unterschied zeigte.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)

Bei Betrachtung der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand der Veränderung des SGRQ-Gesamtwertes zeigte sich zu Woche 24, dem primären Endpunkt der Studie, ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Kombinationstherapie Tiotropium+Olodaterol gegenüber der Tiotropium-Therapie (MWD [95%-KI]: -1,90 [-3,42; -0,37]; $p = 0,0147$). Zu Woche 52 war der beobachtete Unterschied nicht statistisch signifikant.

In der Responderanalyse des SGRQ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Kombinationstherapie Tiotropium+Olodaterol gegenüber Tiotropium (61,2% vs. 49,4%; Relatives Risiko (RR) [95%-KI]: 1,24 [1,10; 1,39]; $p < 0,001$) zu Woche 24.

Für den Endpunkt SGRQ ergaben die Subgruppenanalysen keinen Beleg für eine Effektmodifikation durch einen der untersuchten Faktoren.

Patient's Global Rating (PGR)

Für den Endpunkt PGR zeigte sich sowohl zu Woche 24 (MWD [95%-KI]: -0,15 [-0,28; -0,02]; $p = 0,0269$) als auch zu Woche 52 (MWD [95%-KI]: -0,19 [-0,32; -0,05];

p=0,0065) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Kombinationstherapie Tiotropium+Olodaterol gegenüber Tiotropium.

Für den Endpunkt PGR ergab sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten (p-Wert des Interaktionstests = 0,0250). Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen waren zu Woche 24 weder bei Männern noch bei Frauen signifikant. Zu Woche 52 zeigte sich in der Subgruppe der Frauen ein statistisch signifikanter Vorteil für Tiotropium+Olodaterol gegenüber Tiotropium (MWD [95%-KI]: -0,26 [-0,84; -0,29]), während sich in der Subgruppe der Männer kein statistisch signifikanter Unterschied zeigte.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und UE von besonderem Interesse

Für die Endpunkte Gesamtrate UE, Gesamtrate SUE sowie für UE von besonderem Interesse zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Kombinationstherapie Tiotropium+Olodaterol und der Vergleichstherapie Tiotropium.

In den Subgruppenanalysen zu diesen Endpunkten ergaben sich keine Belege für eine Effektmodifikation durch eines der untersuchten Merkmale.

Therapieabbrüche aufgrund von UE

Für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil der Wirkstoffkombination Tiotropium+Olodaterol gegenüber dem Einzelwirkstoff Tiotropium (5,1% vs. 8,7%; RR [95%-KI]: 0,58 [0,36; 0,93]).

In den Subgruppenanalysen zu diesem Endpunkt ergab sich kein Beleg für eine Effektmodifikation durch eines der untersuchten Merkmale.

Teilpopulation 2

Für alle Patienten in der Teilpopulation 2 war eine begleitende Therapie mit ICS gemäß der Empfehlung des G-BA erforderlich. Eine begleitende ICS-Therapie war in den Studien TONADO 1+2 grundsätzlich erlaubt, wurde pro Patient erfasst und bei Eintritt in die Studie unverändert fortgeführt. Der ICS-Gebrauch war nicht auf Patienten beschränkt, die einen COPD-Schweregrad von III oder IV und mindestens zwei Exazerbationen im Jahr vor Beginn der Therapie aufgewiesen hatten. Gemäß den Empfehlungen der europäischen Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) wurden die Exazerbationen im Jahr vor Studieneinschluss ermittelt (EMA, 2012), nicht aber im Jahr vor Beginn der Therapie mit ICS. Maßgeblich für die Empfehlungen der letztgültigen NVL ist jedoch die Anzahl der Exazerbationen im Jahr vor Beginn der ICS-Therapie.

Der Teilpopulation 2 konnten somit nur diejenigen Patienten vom COPD-Schweregrad III oder IV zugeordnet werden, die trotz einer ICS-Therapie mindestens zwei Exazerbationen im Jahr vor Studieneinschluss erlitten hatten. Patienten, die im Jahr vor Beginn ihrer ICS-Therapie mindestens zwei Exazerbationen erlitten hatten, deren Exazerbationsrate aber durch die ICS-Therapie oder zufällige Schwankungen auf höchstens eine Exazerbation im Jahr vor Studieneinschluss gesenkt wurde, konnten daher anhand der gesammelten Daten

nicht eindeutig der Teilpopulation 2 zugeordnet werden (siehe Abschnitte 4.4.1 und 4.4.2). Diese Patienten wurden aus der Analyse ausgeschlossen, obwohl bei ihnen unter Umständen die Indikationsstellung zum Beginn einer ICS-Therapie konform mit der NVL erfolgt war.

Die hier präsentierte Patientenpopulation stellt somit nur eine Teilmenge der eigentlichen Teilpopulation 2 dar, und es kam zu einer Selektion von Patienten, die auch unter bestehender ICS-Therapie ein sehr hohes Risiko für Exazerbationen aufwiesen. Die Patientenzahlen in den Behandlungsarmen waren zudem durch die starke Selektion sehr gering, was die Wahrscheinlichkeit von Zufallsbefunden erhöht. Aus den hier genannten Gründen lassen sich für Teilpopulation 2 keine validen Aussagen zum Zusatznutzen ableiten.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Tabelle 4-2 fasst die signifikanten Ergebnisse zu den einzelnen patientenrelevanten Endpunkten der TONADO 1+2 Studien für Teilpopulation 1 zusammen und leitet für diese Endpunkte das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für erwachsene Patienten mit COPD ab. Bei einem Beleg für Effektmodifikation werden die Ergebnisse bezüglich des Zusatznutzens auf Subgruppenebene interpretiert. Liegt lediglich ein Hinweis auf Effektmodifikation vor, werden die Ergebnisse bezüglich des Zusatznutzens weiterhin auf Basis der gesamten Teilpopulation interpretiert. Für Teilpopulation 2 sind keine validen Aussagen zum Zusatznutzen möglich.

Tabelle 4-2: Ergebnisse zum Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens

Endpunkt	Patientenpopulation	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert Tiotropium+Olodaterol vs. Tiotropium	Beurteilung nach Arzneimittel- Nutzenbewertungsverordnung (AM-Nutzen V)	Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidität				
Exazerbationen				
Alle Exazerbationen	Schweregrad II	Ratenverhältnis: 0,54 [0,36; 0,81]	Bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer bedeutsamen Verringerung schwerwiegender Symptome	beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis
	Schweregrad IV	Ratenverhältnis: 0,29 [0,11; 0,81]		
	≥65 Jahre*. ¹	Ratenverhältnis: 0,54 [0,37; 0,80]	-	-
Moderate und schwere Exazerbationen	Schweregrad II	Ratenverhältnis: 0,56 [0,37; 0,84]	Bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer bedeutsamen Verringerung schwerwiegender Symptome	beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Moderate Exazerbationen	Schweregrad II	Ratenverhältnis: 0,52 [0,34; 0,80]	Bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer bedeutsamen Verringerung schwerwiegender Symptome	beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Einsatz von Notfallmedikation				
Hübe/Tag an Notfallmedikation	Schweregrad III+IV*	MWD: -1,03 [-1,52; -0,54]	Bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer bedeutsamen Verringerung schwerwiegender Symptome.	beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis
	Frauen ¹	MWD: -1,29 [-1,87; -0,70]	-	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Patientenpopulation	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert Tiotropium+Olodaterol vs. Tiotropium	Beurteilung nach Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-Nutzen V)	Ausmaß des Zusatznutzens
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
Krankheitsspezifische Lebensqualität - St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)				
SGRQ-Responder	Gesamte Teilpopulation 1	RR: 1,24 [1,10; 1,39] <0,001	Bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer für die Patientinnen und Patienten spürbaren Verbesserung der krankheitsspezifischen Lebensqualität	beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Allgemeine Lebensqualität - Patient's Global Rating (PGR)				
Veränderungen des PGR	Frauen ¹	MWD: -0,56 [-0,84; -0,29]	-	-
Nebenwirkungen				
Therapieabbrüche aufgrund von UE	Gesamte Teilpopulation 1	RR: 0,58 [0,36; 0,93] <0,05	Bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer relevanten Vermeidung von unerwünschten Ereignissen	gering Wahrscheinlichkeit: Hinweis
* Bei Subgruppenfaktoren mit mehr als zwei Kategorien (Alter und Schweregrad) wurden die Effektschätzer benachbarter Kategorien zusammengefasst, wenn diese gleichgerichtete Effekte aufwiesen und homogen waren (siehe 4.2.5.5).				
¹ Ohne medizinisch-biologische Rationale werden diese Ergebnisse lediglich unterstützend berichtet, ohne hierüber einen Zusatznutzen abzuleiten.				

Gesamtfazit

In der Zusammenschau der Ergebnisse zeigt sich, dass die Behandlung mit Spiolto[®] Respimat[®] eine sehr wirksame und gut verträgliche Therapieoption für Patienten mit COPD darstellt.

Für Patienten in Teilpopulation 1 ergibt sich insgesamt ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** basierend auf einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer für die Patientinnen und Patienten spürbaren Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und relevanten Vermeidung von UE.

Für alle Patienten in Teilpopulation 1 wurde dieser Zusatznutzen anhand der Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität (erfasst durch SGRQ) und Therapieabbrüche aufgrund von UE nachgewiesen. Zusätzlich zeigten sich weitere patientenrelevante Vorteile für bestimmte Patientengruppen innerhalb der Teilpopulation 1, die den oben genannten Zusatznutzen untermauern. Patienten mit den Schweregraden II und IV profitierten in Hinblick auf alle Exazerbationen. Patienten mit dem Schweregrad II profitieren in Bezug moderate und auf moderate und schwere Exazerbationen. Für Patienten mit COPD-Schweregrad III+IV zeigte sich darüber hinaus ein statistisch signifikant verringerter Einsatz von Notfallmedikation unter einer Behandlung mit Tiotropium+Olodaterol im Vergleich zu Tiotropium alleine.

Für Teilpopulation 2 ist aufgrund des Bezugszeitraums der Betrachtung der Exazerbationshäufigkeit nicht feststellbar, ob die ICS-Therapie leitlinienkonform initiiert wurde. Es können lediglich näherungsweise diejenigen Patienten der Teilpopulation 2 zugeordnet werden, die mindestens zwei Exazerbationen im Jahr vor Studienbeginn erlitten. Dadurch kann Teilpopulation 2 nicht vollständig betrachtet werden und die Aussagen für diese Population sind daher als nicht valide anzusehen. Es wird, trotz des mit der deutschen Zulassung bestätigten positiven Nutzen-Risiko-Verhältnisses, kein Zusatznutzen beansprucht.

4.2 Methodik

Zusammenfassung des Abschnitts 4.2

Dieser Abschnitt beschreibt die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens des Fixdosis-Kombinationspräparats Tiotropium+Olodaterol (Spiolto[®] Respimat[®]). Tiotropium+Olodaterol ist zugelassen für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit COPD. Ziel dieses Dossiers ist die Bewertung des Zusatznutzens von Tiotropium+Olodaterol gegenüber der vom G-BA empfohlenen zVT. Entsprechend der Empfehlung der zVT durch den G-BA (in Anlehnung an die letztgültige NVL) ergeben sich zwei für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulationen, die durch das Design der Zulassungsstudien nicht präspezifiziert waren und eigens für die vorliegende Nutzenbewertung aus der Studienpopulation selektiert wurden:

- Teilpopulation 1 umfasst Patienten, die gemäß NVL nicht für eine ICS-Therapie in Frage kommen und diese auch nicht erhalten: Patienten mit mittelgradiger COPD (Schweregrad II) und Patienten mit schwerer oder sehr schwerer COPD (Schweregrad III-IV) mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr.

Teilpopulation 1 wird verglichen gegen die zVT Tiotropium.

- Teilpopulation 2 umfasst Patienten mit schwerer oder sehr schwerer COPD (Schweregrad III-IV), die gemäß NVL für eine ICS-Therapie in Frage kommen, d. h. mindestens zwei Exazerbationen pro Jahr haben, und eine solche Therapie auch erhalten.

Teilpopulation 2 wird verglichen gegen die zVT Tiotropium+ICS

Eine bibliografische Literaturrecherche wird entsprechend der Vorgaben in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE (Excerpta Medica Database) und Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Die Studienregistersuche entspricht den Vorgaben der Dossiervorlage.

Die Daten zum Nachweis des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Tiotropium+Olodaterol basieren auf den pivotalen, randomisierten, doppelblinden, aktiv kontrollierten Phase-III-Schwesterstudien TONADO 1 und TONADO 2. Das Design und die Methodik der beiden eingeschlossenen RCT werden anhand der CONSORT-Kriterien bewertet. Die Studienpopulation wird anhand demografischer und krankheitsspezifischer Faktoren beschrieben. Verzerrungsaspekte werden endpunktübergreifend auf Studienebene und endpunktspezifisch bewertet. Die Bewertung folgt den Vorgaben der Dossiervorlage. Die Patientenrelevanz und die Validität der Endpunkte bzw. Messinstrumente werden überprüft und diskutiert.

Für das vorliegende Dossier wird eine Meta-Analyse der beiden RCT TONADO 1 und TONADO 2 (nachfolgend „TONADO 1+2“ genannt) gemäß der Methodik des Instituts für

Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) durchgeführt. Die Daten der beiden Schwesterstudien werden mittels einer „prospektiven Meta-Analyse“ analysiert im Sinne einer a priori geplanten statistischen Zusammenfassung der Ergebnisse der beiden Schwesterstudien mit identischem Protokoll.

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Spiolto[®] Respimat[®] enthält die feste Wirkstoffkombination aus Tiotropiumbromid (pharmakologisch wirksamer Anteil und im Folgenden so bezeichnet: Tiotropium) und Olodaterolhydrochlorid (pharmakologisch wirksamer Anteil und im Folgenden so bezeichnet: Olodaterol). Spiolto[®] Respimat[®] ist gemäß der deutschen Zulassung indiziert als Bronchodilatator zur Dauerbehandlung, um bei erwachsenen Patienten mit COPD die Symptome zu lindern. Der Arzneistoff ist nur zur Inhalation bestimmt. Erwachsene Patienten mit COPD werden kontinuierlich mit einer einmal täglichen Inhalation von zwei Hüben aus dem Spiolto[®] Respimat[®] behandelt. Jeder Hub enthält 2,5 µg Olodaterol und 2,5 µg Tiotropium (BI, 2015a).

Ziel der vorliegenden Nutzenbewertung ist der Nachweis und die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens bzw. Zusatznutzens der festen Wirkstoffkombination Tiotropium+Olodaterol (Spiolto[®] Respimat[®]) bei der Behandlung von erwachsenen Patienten

mit COPD ab einem mittleren Schweregrad gegenüber der vom G-BA empfohlenen zVT. Die freie Wirkstoffkombination aus Tiotropium und Olodaterol (Applikation der Wirkstoffe über zwei separate Inhalatoren) ist nicht Gegenstand dieser Nutzenbewertung.

Die Bewertung erfolgt bezüglich patientenrelevanter Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen auf der Basis von RCT mit einer Mindestbeobachtungsdauer von 24 Wochen.

In einem Beratungsgespräch mit dem G-BA am 10.12.2014 (Vorgangsnummer 2014-B-104) hat der G-BA in Anlehnung an die letztgültige NVL folgende zVT empfohlen (G-BA, 2014e):

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

Wenngleich die Fachinformation keine Einschränkung für die Anwendung von Spiolto[®] Respimat[®] bezüglich des Schweregrads der COPD macht, hat der G-BA lediglich für Patienten ab einem mittleren Schweregrad eine zVT empfohlen. Gemäß der letztgültigen NVL ist eine Behandlung für Patienten mit COPD-Schweregrad I nicht angezeigt (Bundesärztekammer et al., 2012). Auch BI sieht Patienten mit COPD-Schweregrad I nicht in der Zielpopulation von Spiolto[®] Respimat[®] und berücksichtigt diese Patienten demzufolge nicht in der Nutzenbewertung.

Basierend auf den Empfehlungen des G-BA zur zVT lassen sich zwei für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulationen ableiten:

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

Für beide Teilpopulationen wird der Zusatznutzen separat betrachtet. BI wählt für das vorliegende Nutzendossier Tiotropium aus den vom G-BA empfohlenen Therapieoptionen als zVT, da für den Vergleich mit Tiotropium zwei randomisierte, kontrollierte Zulassungsstudien vorliegen (s. Modul 3, Abschnitt 3.1). Das IQWiG hatte den Nutzen von Tiotropium bei COPD im Rahmen des Projektes A05-18 untersucht und im Vergleich mit der Wirkstoffgruppe der langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika (Salmeterol, Formoterol und Indacaterol) sowie Ipratropium einen Zusatznutzen festgestellt (IQWiG, 2012).

In den beiden Zulassungsstudien wurde zusätzlich zum Vergleich mit Tiotropium ein Vergleich gegenüber dem langwirksamen Beta-2-Sympathomimetikum Olodaterol durchgeführt. Olodaterol wurde zwar nicht namentlich als mögliche zVT benannt, ist jedoch gemeinsam mit den Wirkstoffen Formoterol, Salmeterol und Indacaterol vom G-BA in einer aktuell gültigen Festbetragsgruppe der Stufe 1 eingruppiert (G-BA, 2014d).

In den „Tragenden Gründen“ vom 17.07.2014 zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie Anlage XII – Beschlüsse über die Bewertung von neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V und Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung, Beta-2-Sympathomimetika, inhalativ oral, Gruppe 1, in Stufe 2 nach § 35a Absatz 3 in Verbindung mit Absatz 4 Satz 1 SGB V formuliert der G-BA (G-BA, 2014d):

„Darüber hinaus haben alle von der Festbetragsgruppe „Beta2-Sympathomimetika, inhalativ oral, Gruppe 1“ umfassten Wirkstoffe aufgrund ihrer arzneimittelrechtlichen Zulassung in dem Anwendungsgebiet „chronische obstruktive Lungenerkrankung / COPD“ einen gemeinsamen Bezugspunkt, aus dem sich die therapeutische Vergleichbarkeit ergibt.

Damit liegt bei der vorliegenden Festbetragsgruppenbildung der Stufe 2 gemäß § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 2 SGB V, bei der pharmakologisch-therapeutisch vergleichbare Wirkstoffe, insbesondere mit chemisch verwandten Stoffen, zusammengefasst werden, nicht nur eine therapeutische, sondern auch eine pharmakologisch-therapeutische Vergleichbarkeit der einzugruppierenden Wirkstoffe, wie Sie § 35a Abs. 4 SGB V fordert, vor.“

Olodaterol könnte somit auch als zVT herangezogen werden. Die Ergebnisse zu diesem Vergleich werden unterstützend im Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt, aber nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens gegenüber diesem Wirkstoff herangezogen. Es ist anzumerken, dass BI keine für die Herleitung eines Zusatznutzens gegenüber Olodaterol erforderliche Informationsbeschaffung durchgeführt hat und die für die beiden Studien präspezifizierte gepoolte Analyse präsentiert ohne zugleich Resultate der Einzelstudien darzustellen.

Die einzelnen Komponenten der oben genannten Fragestellung (Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte, Studientypen) werden in Abschnitt 4.2.2 näher spezifiziert.

In Tabelle 4-3 sind die relevanten Teilpopulationen sowie die jeweiligen zVT zusammengefasst.

Tabelle 4-3: Relevante Teilpopulationen und jeweilige zweckmäßige Vergleichstherapie

Teilpopulation	Empfohlene zVT des G-BA	von BI gewählte zVT
Teilpopulation 1 Patienten mit COPD-Schweregrad II ohne ICS-Begleittherapie Patienten mit COPD-Schweregrad III oder IV und höchstens einer Exazerbation pro Jahr ohne ICS-Begleittherapie	Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol) oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropium) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen	Tiotropium
Teilpopulation 2 Patienten ab COPD-Schweregrad III mit mindestens zwei Exazerbationen pro Jahr mit ICS-Begleittherapie	Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol oder Salmeterol) oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropium) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen und zusätzlich ICS	Tiotropium+ICS
Quelle: G-BA (2014e)		

Bemerkungen zu den Bedingungen für den Einsatz von ICS

Aus der Fachinformation von Spiolto® Respimat® ergeben sich keine Einschränkungen in Bezug auf die ICS-Begleittherapie (BI, 2015a). Gemäß der letztgültigen NVL werden ICS jedoch (erst) bei Patienten ab COPD-Schweregrad III mit wiederholten Exazerbationen (>1 pro Jahr) als indiziert angesehen (Bundesärztekammer et al., 2012). Der G-BA sieht demzufolge den Einsatz dieser Arzneimittel für diese Patientengruppe als Bestandteil der zVT. Implizit können ICS für Patienten mit COPD-Schweregrad II und für Patienten mit COPD-Schweregrad III oder IV mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr für den G-BA nicht Bestandteil der zVT sein.

Es ist davon auszugehen, dass im deutschen Versorgungskontext deutlich mehr Patienten eine ICS-Therapie erhalten, als gemäß den Empfehlungen der NVL angezeigt wäre. Ergebnisse aus dem DMP COPD in der Region Nordrhein, in dem medikamentöse Verordnungen von überwiegend hausärztlich betreuten Patienten untersucht wurden, zeigen, dass in 37% bis 64% der COPD-Patienten ein ICS eingesetzt wird (Kretschman et al., 2011). Nur etwa 30% der Patienten im DMP Nordrhein haben einen COPD-Schweregrad von III oder IV, und weniger als 4% der Gesamtpopulation aus dem DMP hatten in den letzten 6 Monaten zwei und mehr Exazerbationen (Nordrheinische Gemeinsame Einrichtung. Disease-Management-Programme GbR, 2013). Diese Daten verdeutlichen, dass, obwohl nur ein sehr geringer Anteil an Patienten für eine leitliniengerechte Therapie mit ICS vorgesehen sein dürfte, die tatsächliche Anzahl der mit ICS behandelten Patienten deutlich höher ist. Der Einsatz von ICS bei COPD-Patienten im Versorgungsalltag weicht demnach deutlich von der leitlinienkonformen ICS-Gabe und damit von den Vorgaben des G-BA bezüglich der zVT ab.

Die Empfehlungen des G-BA in Bezug auf die zVT führen zum Ausschluss verschiedener Gruppen von Patienten aus der Nutzenbewertung, die gemäß Fachinformation für eine

Behandlung mit Spiolto[®] Respimat[®] in Frage kommen und im Rahmen des Studienprogramms mit Spiolto[®] Respimat[®] behandelt wurden. Diese Patienten sind nicht nur Teil der Zulassungspopulation, sondern machen zudem einen großen Teil der im deutschen Versorgungskontext behandelten Patienten mit COPD aus.

Diese Patientengruppen beinhalten

- Patienten mit COPD vom Schweregrad II, die mit ICS behandelt werden,
- Patienten mit COPD vom Schweregrad III oder IV, die mit ICS behandelt werden obwohl sie höchstens eine Exazerbation im Jahr vor Beginn der ICS-Therapie hatten, und
- Patienten mit COPD vom Schweregrad III oder IV mit zwei oder mehr Exazerbationen pro Jahr, die nicht mit ICS behandelt werden.

Gemäß der Niederschrift zum Beratungsgespräch mit dem G-BA ist der maßgebliche Zeitraum für die Beurteilung der Angemessenheit einer ICS-Begleittherapie bezüglich der Exazerbationshäufigkeit das Jahr vor der Initiierung der ICS-Therapie (G-BA, 2014a).

Diese Größe wird jedoch in klinischen Studien üblicherweise nicht erfasst. Die Richtlinie für klinische Studien im Indikationsgebiet COPD der EMA (EMA, 2012) schreibt eine Erfassung und Dokumentation von Basisdaten für eingeschlossene Patienten vor. Neben demografischen Merkmalen, Charakteristika der COPD-Erkrankung und Informationen zur Basis- und Begleitmedikation wird die Dokumentation der Häufigkeit, der Dauer, des Schweregrads und der Handhabung akuter Exazerbationen gefordert. Als Referenzzeitraum wird in der Richtlinie explizit das Jahr vor Studieneinschluss genannt. Diese Daten lassen jedoch keine Rückschlüsse auf die Exazerbationshäufigkeit vor Initiierung einer ICS-Therapie zu, da eine solche Therapie zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses häufig schon länger bestand. Grundsätzlich erlauben klinische Studien die Fortführung einer Therapie mit ICS, die vor Studienbeginn begonnen wurde, da es nach abruptem Absetzen von ICS häufig zu einer Verschlechterung der Erkrankung kommt (Wouters et al., 2005). Die stetige Gabe von ICS über einen längeren Zeitraum kann die Exazerbationshäufigkeit im Jahr vor Studieneinschluss bereits beeinflusst haben. Somit kann es Studienteilnehmer geben, deren ICS-Gebrauch zwar leitlinienkonform initiiert wurde, die aber aufgrund dieser ICS-Therapie im Jahr vor Studienbeginn nicht mehr als eine Exazerbation erlitten haben. Demzufolge ist der leitlinienkonforme Einsatz von ICS in der Regel innerhalb einer klinischen Studie nicht oder nur näherungsweise überprüfbar und die Zuordnung zur Teilpopulation 2, die sich aus den Empfehlungen des G-BA ableitet, nur unvollständig möglich.

Die Analyse der Daten von Patienten, die leitlinienkonform behandelt wurden, ist nur für Teilpopulation 1 vollständig möglich. Für Teilpopulation 2 ist aufgrund des Bezugszeitraums der Exazerbationen nicht feststellbar, ob die ICS-Therapie leitlinienkonform initiiert wurde, wodurch Teilpopulation 2 nicht vollständig betrachtet werden kann. Die Aussagen für Teilpopulation 2 sind daher als nicht valide anzusehen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Diejenigen Studien, die grundsätzlich für die Beantwortung der Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1 geeignet sind, werden anhand von Einschlusskriterien charakterisiert. Maßgeblich für die Wahl der Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ist grundsätzlich der Zulassungsstatus des zu bewertenden Arzneimittels (G-BA, 2014c) und im speziellen Fall auch die letztgültige NVL in der Indikation COPD (Bundesärztekammer et al., 2012).

Population

Gemäß der Fachinformation von Spiolto[®] Respimat[®] gibt es keine Einschränkung der Therapie von COPD-Patienten hinsichtlich des Schweregrads. BI sieht Patienten mit leichtgradiger COPD (Schweregrad I) jedoch nicht innerhalb der Zielpopulation und schließt diese Patienten nicht in die Nutzenbewertung ein. Unterstützt wird diese Sichtweise von den Empfehlungen der NVL (Bundesärztekammer et al., 2012). Der G-BA hat dementsprechend für diese Teilpopulation keine zVT empfohlen (G-BA, 2014e).

Gemäß Empfehlung der zVT durch den G-BA sind zwei relevante Teilpopulationen separat zu betrachten. Zum einen die Teilpopulation der Patienten ohne begleitende ICS-Therapie und zum anderen die Teilpopulation der Patienten mit begleitender ICS-Therapie. Somit kommen für die Nutzenbewertung Studien in Betracht, die erwachsene Patienten ab COPD-Schweregrad II einschlossen und in denen Ergebnisse separat für Patienten mit leitliniengerechtem Gebrauch bzw. Nichtgebrauch von ICS dargestellt werden (Teilpopulationen 1 und 2). Für die begleitende ICS-Therapie ist die leitliniengerechte Gabe zu berücksichtigen, wonach ICS für Patienten ab COPD-Schweregrad III mit mindestens zwei Exazerbationen pro Jahr gegeben werden soll. Die Exazerbationsrate bezieht sich auf das Jahr vor Initiierung der ICS-Therapie.

Intervention

Das zu bewertende Arzneimittel ist die feste Wirkstoffkombination von Tiotropium und Olodaterol (Spiolto[®] Respimat[®]). Die empfohlene Tagesdosis des zu bewertenden Arzneimittels besteht gemäß Fachinformation von Spiolto[®] Respimat[®] aus 5 µg Tiotropium und 5 µg Olodaterol. Zugelassen ist als Inhalator ausschließlich der Respimat[®] Soft Inhaler. Für die Nutzenbewertung sind solche Studien zu berücksichtigen, in denen Spiolto[®] Respimat[®] gemäß der deutschen Zulassung appliziert wurde. Auszuschließen sind Studien, die eine abweichende Dosierung oder die freie Wirkstoffkombination (Applikation der Wirkstoffe in zwei separaten Inhalatoren) untersuchen.

Vergleichstherapie

Als zVT wählt BI Tiotropium für Patienten, für die keine ICS-Therapie laut NVL angezeigt ist, bzw. Tiotropium+ICS für Patienten, für die eine ICS-Therapie angezeigt ist. Sowohl das zu bewertende Arzneimittel als auch die herangezogene(n) Vergleichstherapie(n) müssen in den Studien sowohl zulassungs- als auch leitlinienkonform verabreicht worden sein.

Endpunkte

Gemäß § 2 Absatz 3 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) besteht der Nutzen eines Arzneimittels in einem patientenrelevanten therapeutischen Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität (Bundesministerium der Justiz, 2010).

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden Studien berücksichtigt, die für die relevanten Teilpopulationen Ergebnisse zu im Indikationsgebiet patientenrelevanten Endpunkten berichten. Diese schließen die folgenden Endpunkte ein, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein:

- Mortalität
 - 0 Gesamtmortalität
- Morbidität
 - 0 Exazerbationen
 - 0 Reduktion der COPD-Symptomatik, wie z. B. Dyspnoe (z. B. gemessen anhand validierter Symptomskalen wie Mahler's TDI)
 - 0 Einsatz von Notfallmedikation
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - 0 gemessen anhand indikationsspezifischer Instrumente (z. B. SGRQ)
 - 0 gemessen anhand generischer Instrumente (z. B. PGR-Skala)

- Nebenwirkungen
 - o Unerwünschte Ereignisse (UE)
 - o Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - o Therapieabbrüche aufgrund von UE
 - o UE von besonderem Interesse

Studientyp

RCT sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt werden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens einer Intervention. Für die frühe Nutzenbewertung neuer Wirkstoffe sind grundsätzlich die Zulassungsstudien anzuführen. Die Zulassungsstudien zu Spiolto[®] Respimat[®] schließen u. a. zwei randomisierte kontrollierte Schwesterstudien ein, die einen direkten Vergleich zur zVT beinhalten. Für die oben aufgeführten patientenrelevanten Endpunkte ist eine Bewertung anhand von RCT möglich. In die Nutzenbewertung fließen somit ausschließlich RCT ein.

Studiendauer

COPD ist eine chronische Erkrankung, die eine kontinuierliche Therapie verlangt. Spiolto[®] Respimat[®] ist zugelassen als Erhaltungstherapie. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden nur Studien mit einer Mindestdauer von 24 Wochen berücksichtigt, da nur solche Studien verlässliche Erkenntnisse zum Nutzen bzw. Zusatznutzen einer Dauertherapie in der Indikation COPD bringen (IQWiG, 2014a).

Publikationstyp

Für die Nutzenbewertung werden Studienberichte und Vollpublikationen berücksichtigt, die dem CONSORT-Standard (RCT) genügen. Zur Bewertung des Verzerrungspotenzials einer Studie und damit der Festlegung der Ergebnissicherheit sind umfassende Informationen über die klinische Studie erforderlich. Dies ist nur durch einen Studienbericht oder eine Vollpublikation gewährleistet. Auch ein ausführlicher Ergebnisbericht in Studienregistern kann eine Bewertung der Studie ermöglichen und wird im Einzelfall geprüft.

Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation werden von der Nutzenbewertung ausgeschlossen. Ebenfalls ausgeschlossen werden Studien, zu denen Ergebnisse lediglich als Kongressabstracts oder Poster vorliegen. Zusammenfassende Publikationen, die keine oder keine umfassenden Primärdaten der Studien berichten, werden ebenfalls nicht herangezogen. Diese Publikationstypen werden als nicht ausreichend für eine Bewertung der Studie angesehen.

Eine Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien und deren Begründung findet sich in Tabelle 4-4.

Tabelle 4-4: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien zum medizinischen Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels

Einschlusskriterien (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)		
E1	Population	<p>Teilpopulation 1: Erwachsene Patienten mit COPD-Schweregrad II sowie Patienten höherer Schweregrade mit <2 Exazerbationen pro Jahr ohne begleitende ICS-Therapie</p> <p>Teilpopulation 2: Erwachsene Patienten mit COPD-Schweregrad III oder höher mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr und begleitender ICS-Therapie</p> <p><u>Begründung:</u> Die im Einschlusskriterium E1 definierte Population entspricht der Patientenpopulation, für die Spiolto[®] Respimat[®] zugelassen ist, und den Empfehlungen der letztgültigen NVL (Bundesärztekammer et al., 2012). Die Unterteilung in die beiden Teilpopulationen ergibt sich durch die vom G-BA empfohlenen zVT (G-BA, 2014e).</p>
E2	Intervention	<p>Das zu bewertende Arzneimittel ist die feste Wirkstoffkombination von Tiotropium (2,5 µg als Bromid-Monohydrat) und Olodaterol (2,5 µg als Hydrochlorid), verabreicht über den Respimat[®] Soft Inhaler (Spiolto[®] Respimat[®]) mit einer Tagesdosis von 5 µg Tiotropium und 5 µg Olodaterol, d. h. Inhalation von zwei Hüben aus dem Respimat[®] Soft Inhaler, einmal täglich zur gleichen Tageszeit gemäß Fachinformation.</p> <p><u>Begründung:</u> Intervention gemäß der deutschen Zulassung von Spiolto[®] Respimat[®] (BI, 2015a)</p>
E3	Vergleichstherapie	<p>Teilpopulation 1: Tiotropium gemäß Fachinformation</p> <p>Spiriva[®] Respimat[®] 2,5 µg Lösung zur Inhalation: Tagesdosis 5 µg Tiotropium, d. h. Inhalation von 2 Hüben aus dem Respimat[®] Inhaler, einmal täglich zur gleichen Tageszeit.</p> <p>SPIRIVA[®] 18 µg Kapsel mit Inhalationspulver: Tagesdosis 18 µg Tiotropium (abgegebene Dosis: 10 µg), d. h. Inhalation des Inhalts einer Kapsel mit dem HandiHaler[®], einmal täglich zur gleichen Tageszeit.</p> <p>Teilpopulation 2: Zusätzlich ICS</p> <p><u>Begründung:</u> Aufgrund existierender direkt vergleichender Studien (TONADO 1 und TONADO 2) folgt BI den Empfehlungen des G-BA und wählt Tiotropium bzw. Tiotropium in Kombination mit ICS als zVT (siehe Modul 3 Abschnitt 3.1). Es wird in diesem Dossier die beste verfügbare Evidenz dargestellt und der medizinische Zusatznutzen gegenüber Tiotropium abgeleitet. Die Dosierung und die Anwendungsmodalitäten erfolgen gemäß der deutschen Zulassung von Tiotropium für die verfügbaren Inhalatoren (BI, 2014d; BI, 2014e), um eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext zu gewährleisten.</p>

Einschlusskriterien (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)		
E4	Endpunkte	<p>Mindestens eine der patientenrelevanten Endpunktkategorien wird berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Mortalität – Morbidität – Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Nebenwirkungen <p><u>Begründung:</u> Zur Darstellung des Zusatznutzens soll nach § 35 Abs. 1b Satz 5 Sozialgesetzbuch (SGB) V, § 5 Abs. 2 Satz 3 AM-NutzenV und 5. Kapitel, 2. Abschnitt § 5 Abs. 2 Satz 3 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA (Bundesministerium der Justiz, 1988; Bundesministerium der Justiz, 2010; G-BA, 2014c) auf patientenrelevante Zielgrößen insbesondere im Hinblick auf</p> <ul style="list-style-type: none"> – Mortalität – Morbidität – Lebensqualität <p>Bezug genommen werden.</p>
E5	Studientyp	<p>Randomisierte kontrollierte Studien (RCT)</p> <p><u>Begründung:</u> RCT sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt werden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet und liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens einer Intervention. Für die Evidenzklassifizierung siehe 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Absatz 3 VerfO (G-BA, 2014c)</p>
E6	Publikationstyp	<p>Vollpublikation, Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister verfügbar.</p> <p><u>Begründung:</u> Zur Bewertung des Verzerrungspotenzials einer Studie und damit der Festlegung der Ergebnissicherheit sind umfassende Informationen über die klinische Studie erforderlich. Dies ist nur durch einen Studienbericht oder eine Vollpublikation gewährleistet. Auch ein ausführlicher Ergebnisbericht in Studienregistern kann eine Bewertung der Studie ermöglichen und wird im Einzelfall geprüft.</p>
E7	Studiendauer	<p>≥24 Wochen</p> <p><u>Begründung:</u> Eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen wird als adäquat erachtet, um verlässliche Erkenntnisse zum Nachweis des Nutzens bzw. Zusatznutzens einer Dauertherapie in der Indikation COPD zu gewinnen (IQWiG, 2014a).</p>

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige

Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Ziel der systematischen bibliografischen Literaturrecherche ist es, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Spiolto[®] Respimat[®] im Anwendungsgebiet zu identifizieren, die einen Vergleich von Tiotropium+Olodaterol zu einer Vergleichstherapie in Übereinstimmung mit den Empfehlungen des G-BA zur zVT erlauben.

Die Suche erfolgt in folgenden Datenbanken:

- MEDLINE
- EMBASE
- Cochrane Central Register of Controlled Trials

Der Informationsstand bezieht sich auf den 08.06.2015. Für jede einzelne Datenbank wird eine sequenzielle und individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt. Für die Suche wird die Plattform Ovid verwendet. Der Suchzeitraum wird nicht eingeschränkt. Die individuellen Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

Die Studien werden nach den in Tabelle 4-4 prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert. Die Selektion nach den einzelnen relevanten Endpunkten findet erst auf Volltextbasis statt.

Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer

Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Um sicherzustellen, dass alle verfügbaren Studiendaten mit dem zu bewertenden Arzneimittel Spiolto[®] Respimat[®] für die frühe Nutzenbewertung berücksichtigt werden, wird eine Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien in folgenden medizinischen Studienregistern durchgeführt:

- Clinicaltrials.gov
- EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
- International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal, Suchportal der World Health Organization (WHO)
- PharmNet.Bund

Der Informationsstand bezieht sich auf den 05.06.2015. Die einzelnen Suchstrategien für jede Datenbankabfrage sind in Anhang 4-B dokumentiert.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die durch die bibliografische Literaturrecherche (Abschnitt 4.2.3.2) und Studienregisterabfrage (Abschnitt 4.2.3.3) identifizierten Studien zu Spiolto[®] Respimat[®] werden gemäß den in Abschnitt 4.2.2 prädefinierten Kriterien zum Ein- und Ausschluss relevanter Studien (Tabelle 4-4) von zwei unabhängigen Personen selektiert. Auf Basis aller verfügbaren Informationen (Titel, Abstract und Volltext bzw. Studienregistereintrag und eventuell darin hinterlegten Dokumenten) werden Studien bei Erfüllung aller Kriterien als

relevant eingestuft, oder bei Nichterfüllung eines oder mehrerer Kriterien begründet ausgeschlossen. Diskrepanzen im Selektionsprozess werden durch Diskussion aufgelöst.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden,

Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien werden hinsichtlich ihrer Aussagekraft bewertet. Die Bewertung erfolgt gemäß den Vorgaben der Dossievorlage anhand der zur Verfügung stehenden Informationen aus dem Studienbericht und aus Vollpublikationen.

Die Bewertung der Aussagekraft der eingeschlossenen Studien erfolgt zunächst endpunktübergreifend, anschließend für jeden patientenrelevanten Endpunkt und gegebenenfalls für jede Operationalisierung separat.

Es werden die folgenden endpunktübergreifenden (A) und endpunktspezifischen (B) Aspekte systematisch extrahiert und bewertet (siehe Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung der Patienten sowie des behandelnden Arztes
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-Treat (ITT)-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Gemäß G-BA Verfo wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für RCT zusammenfassend als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Bei niedrigem Verzerrungspotenzial kann mit großer Wahrscheinlichkeit davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse der Studie nicht relevant verzerrt sind. Bei hohem Verzerrungspotenzial kann eine relevante Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Zur Bewertung eines Endpunkts wird für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls die Einstufung als „hoch“ erfolgte, wird auch das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als „hoch“ bewertet. Abweichungen davon werden begründet.

Die Einstufung „hoch“ für das Verzerrungspotenzial eines Endpunktergebnisses führt nicht zum Ausschluss der Daten. Die Klassifizierung dient zur Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise.

Unter „sonstige Aspekte“ werden z. B. relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der Studienunterlagen oder zwischen den Studienunterlagen oder die Anwendung inadäquater statistischer Verfahren bewertet.

Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials für jede Studie und jeden Endpunkt (Operationalisierung) richtet sich nach den Hinweisen der Bewertungsbögen in Anhang 4-F.

Es ist anzumerken, dass die oben beschriebene Methodik zur Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien wie vorgeschrieben ausschließlich Aspekte der internen Validität betrifft. Zur Bewertung der internen Validität muss überprüft werden, inwieweit der Einfluss verzerrender Faktoren durch die Machart der Studie minimiert wurde, ob also Ergebnisse tatsächlich auf die untersuchte Therapie zurückzuführen sind (IQWiG, 2015b).

Inwieweit jedoch die Post-hoc-Selektion der Teilpopulationen aus der Studienpopulation eine angemessene Annäherung an die interessierenden Teilpopulationen darstellt und inwieweit die resultierenden Effektschätzer auf die Realität (Zielpopulation) übertragbar sind, betrifft eine weitere Bewertungsdimension, die externe Validität. Die externe Validität ist nicht Gegenstand der Bewertung des endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials, wird jedoch als ein weiteres Kriterium zur Bewertung der Aussagesicherheit hinsichtlich der untersuchten Fragestellung in Abschnitt 4.4.1 diskutiert.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Darstellung von Design und Methodik erfolgt bei den zugrundeliegenden RCT (TONADO Studien) entsprechend den Anforderungen des CONSORT-Statements (Items 2b bis 14 sowie CONSORT-Flussdiagramm). Die Anwendung des CONSORT-Statements stützt sich neben der Checkliste zusätzlich auf weitere Ausführungen zu den einzelnen Items. Danach sollten das Ziel der Studie und die dazugehörigen Hypothesen, das Studiendesign, die Studienpopulation, die Interventionen und die betrachteten Zielgrößen mittels hinreichender Kriterien klar definiert sein (Item 2b-6). Zur Bewertung der Aussagekraft der Studien sind die Details zur Bestimmung der Fallzahl, die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Zuteilung der Studienteilnehmer zu den Behandlungsarmen, die Verblindung und zuletzt die Verwendung adäquater statistischer Analysemethoden darzustellen (Item 7-12). Darüber hinaus werden Angaben zur Zahl der eingeschlossenen, behandelten und analysierten Studienteilnehmer gemacht. Studienabbrüche oder Ausschlüsse von Studienteilnehmern nach der Randomisierung werden klar und anschaulich beschrieben. Zudem wird der Zeitraum, in dem die Rekrutierung und die Studie selbst stattfanden, angegeben, um diese später möglicherweise in einen historischen Zusammenhang stellen zu können (Item 13-14) (Moher et al., 2010; Schulz et al., 2010).

¹ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

² Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

³ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Die vom G-BA benannten Teilpopulationen waren durch das Design der Zulassungsstudien nicht präspezifiziert; sie werden eigens für die vorliegende Nutzenbewertung aus der Studienpopulation selektiert. Die Selektion erfolgt nach dem folgenden Algorithmus:

Teilpopulation 1

Patienten mit COPD-Schweregrad II ohne ICS-Begleittherapie zu Studienbeginn und Patienten mit COPD-Schweregrad III oder IV mit höchstens einer Exazerbationen im Jahr vor Studieneinschluss ohne ICS-Begleittherapie zu Studienbeginn.

Teilpopulation 2

Patienten mit COPD-Schweregrad III oder IV mit mindestens zwei Exazerbationen im Jahr vor Studieneinschluss und ICS-Begleittherapie zu Studienbeginn.

Es ist anzumerken, dass die Teilpopulation 2 vermutlich nur eine Teilmenge der vom G-BA implizit gewählten Population darstellt, da die Bewertung der Exazerbationshäufigkeit im Jahr vor Studieneinschluss keinen eindeutigen Aufschluss über die Angemessenheit einer ICS-Begleittherapie zulässt. Dies wäre nur dann der Fall, wenn die ICS-Therapie zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses initiiert worden wäre, denn dann würden die beiden Beurteilungszeiträume übereinstimmen. Tatsächlich werden jedoch jene Patienten nicht berücksichtigt, deren ICS-Therapie aufgrund von zwei oder mehr Exazerbationen im Jahr vor Beginn der ICS-Therapie initiiert wurde, die jedoch im Jahr vor Studieneinschluss weniger als zwei Exazerbationen erlitten (siehe hierzu auch Abschnitte 4.2.1, 4.4.1 und 4.4.2).

Patientencharakteristika

Die für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulationen werden anhand der folgenden demografischen Merkmale und krankheitsspezifischen Charakteristika beschrieben:

Demografie

- Alter (als stetige und kategoriale Variable [<65 Jahre, ≥65 bis 75 Jahre, ≥75 bis 85 Jahre, ≥85 Jahre])
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Ethnie (kaukasisch, schwarz, asiatisch, uramerikanisch, pazifisch)
- Region (Ostasien, Osteuropa, Westeuropa, Lateinamerika, Nordamerika, Indien, Australien/Neuseeland/Südafrika)
- Rauchverhalten (Nieraucher, aktiver Raucher, Ex-Raucher; Packungsjahre)
- Body-Mass-Index (BMI)

Krankheitsspezifische Charakteristika

- Erkrankungsstadium (COPD-Schweregrad II, III, IV)
- FEV₁-Ausgangswert (in % des Sollwertes)
- Exazerbationshäufigkeit im Jahr vor Studieneinschluss

Endpunkte

Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse der folgenden patientenrelevanten Endpunkte dargestellt:

- Mortalität
 - o Gesamtmortalität (operationalisiert über die Anzahl der Patienten mit einem tödlich verlaufenden UE)
- Morbidität
 - o Exazerbationen
 - Alle Exazerbationen
 - Moderate Exazerbationen
 - Schwere Exazerbationen
 - Moderate und schwere Exazerbationen

- Transition Dyspnea Index (TDI) (TDI-Gesamtwert, TDI-Responder [positive Veränderungen von ≥ 1 Punkt])
- Einsatz von Notfallmedikation
- Lungenfunktion (gemessen anhand spirometrischer Parameter wie FEV₁ AUC_{0-3h} und FEV₁-Talwert) als supportiver Endpunkt
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) (SGRQ-Gesamtwert, SGRQ-Responder [Reduktion ≥ 4 Einheiten])
 - Patient's Global Rating (PGR)
- Nebenwirkungen
 - Unerwünschte Ereignisse (UE)
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - Therapieabbrüche aufgrund von UE
 - UE von besonderem Interesse (trockener Mund, Schwindel, Schlaflosigkeit, Kopfschmerz, Bluthochdruck, Vorhofflimmern, Palpitation [Herzklopfen], Tachykardie [Herzrasen], Husten, Obstipation [Verstopfung])

Die Patientenrelevanz der aufgeführten Endpunkte im Anwendungsgebiet wird nachfolgend diskutiert und begründet. Da die im vorliegenden Dossier präsentierten Studien mit Spiolto[®] Respimat[®] auf identischen Protokollen beruhen, liegen keine Unterschiede in der Operationalisierung der Endpunkte zwischen den Studien vor. Für einzelne Endpunkte werden im Dossier jedoch möglicherweise unterschiedliche Operationalisierungen betrachtet.

Mortalität

Die Mortalität ist ein in der Verfo definierter patientenrelevanter Endpunkt (G-BA, 2014c). Im vorliegenden Dossier wird die Mortalität im Rahmen der UE erfasst. Es werden alle Studienteilnehmer mit einem tödlich verlaufenden UE während der Behandlung mit der Studienmedikation bis zum Ende der Nachbeobachtungsphase (21 Tage nach letzter Gabe der Studienmedikation) gezählt.

Morbidität

Exazerbationen

Ausgehend von einem stabilen Zustand eines Patienten mit COPD ist eine Exazerbation definiert als eine akut auftretende, über die normalen alltäglichen Schwankungen hinaus gehende, anhaltende Verschlechterung des Gesundheitszustands, die eine Veränderung der

regelmäßigen Medikation erforderlich macht (Rodriguez-Roisin, 2000). Exazerbationen können so schwerwiegend sein, dass sie zu Arbeitsunfähigkeit und sogar zum Tod des Patienten führen (Anzueto, 2010).

Allgemein wirken sich Exazerbationen negativ auf die Lebensqualität von Patienten mit COPD aus. Die Symptomverschlechterung und die Verschlechterung der Lungenfunktion können über mehrere Wochen anhalten (GOLD, 2015). Exazerbationen beschleunigen die Progression der Erkrankung, verschlechtern den allgemeinen Gesundheitszustand und die Lebensqualität und erhöhen das Mortalitätsrisiko (Spencer et al., 2004; Hoogendoorn et al., 2011; GOLD, 2015). Zudem sind Exazerbationen der stärkste Risikofaktor für ein erneutes Auftreten von Exazerbationen (Hurst et al., 2010). Exazerbationen stellen demnach ein schwerwiegendes Symptom der COPD-Erkrankung dar. Ihre Vermeidung und die Verminderung der Schwere von Exazerbationen sind somit wichtige Therapieziele bei der Behandlung der COPD (Bundesärztekammer et al., 2012; GOLD, 2015).

Auch vom G-BA wurden Exazerbationen in vorangegangenen Verfahren im Anwendungsgebiet als patientenrelevante Größe zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen (G-BA, 2014a).

In den im Dossier dargestellten Studien waren Exazerbationen definiert als ein Komplex aus Symptomen bzw. Ereignissen der unteren Atemwege, die mit der COPD in Verbindung stehen, mindestens drei Tage andauerten und eine Veränderung der Behandlung notwendig machten (BI, 2014b; BI, 2014a). Ein Komplex aus Symptomen bzw. Ereignissen der unteren Atemwege musste aus mindestens zwei der folgenden Komponenten bestehen:

- Kurzatmigkeit
- Zunahme des Auswurfs (Volumen)
- Auftreten von eitrigem Sputum
- Husten
- Keuchen
- Engegefühl in der Brust

Eine Veränderung der Behandlung beinhaltete die Verschreibung von Antibiotika und/oder systemischer Kortikosteroide und/oder Verschreibung einer neuen respiratorischen Erhaltungsmedikation (z. B. Bronchodilatoren inkl. Theophyllin).

Die Exazerbationen wurden in die Kategorien mild, moderat und schwer eingeteilt. Als mild waren Exazerbationen definiert, bei denen die Verschreibung eines neuen Bronchodilatators als Erhaltungstherapie erfolgte. Moderate Exazerbationen waren durch eine Verschreibung von Antibiotika und/oder systemischer Kortikosteroide ohne Hospitalisierung gekennzeichnet. Als schwer waren alle Exazerbationen definiert, bei denen eine Hospitalisierung notwendig wurde.

Im vorliegenden Dossier werden die folgenden Operationalisierungen der Exazerbationen dargestellt:

- Alle Exazerbationen
- Moderate und schwere Exazerbationen
- Moderate Exazerbationen
- Schwere Exazerbationen

Aus Sicht von BI sind alle Exazerbationen für die Patienten relevant und die Gesamtrate der Exazerbationen wird daher in dem vorliegenden Dossier dargestellt. Dieses Vorgehen entspricht dem des IQWiG bei der Nutzenbewertung von Tiotropium (IQWiG, 2012). Gemäß den Anforderungen des G-BA und des IQWiG aus früheren Bewertungen werden moderate und schwere Exazerbationen außerdem getrennt berichtet (IQWiG, 2014b; G-BA, 2015a). Zusätzlich erfolgt eine zusammenfassende Darstellung von moderaten und schweren Exazerbationen. Die Einstufung in „schwer“ oder „moderat“ unterscheidet sich lediglich darin, ob der Patient hospitalisiert wurde oder nicht. Eine Hospitalisierung wiederum ist abhängig von der Entscheidung des behandelnden Arztes oder kann durch die Strukturen des lokalen Gesundheitssystems bzw. den häuslichen Lebensumständen des Patienten beeinflusst sein. Somit können hinsichtlich der Ergebnisse der moderaten oder schweren Exazerbationen, wie bereits während eines vorangegangenen Stellungnahmeverfahrens im Anwendungsgebiet COPD deutlich wurde, einzelne Patientenfälle ausschlaggebend sein (G-BA, 2014b). In Deutschland belaufen sich laut Nowak et al. (2004) die volkswirtschaftlichen Kosten pro stationär behandelter Exazerbation im Durchschnitt auf 2.960 EUR, bzw. 149 EUR für ambulant behandelbare Exazerbationen.

Transition Dyspnea Index (TDI)

Durch die allmähliche Verengung der Atemwege kommt es bei der COPD zu Ventilationsstörungen, die sich in Atemnot (Dyspnoe) äußern (O'Donnell und Laveneziana, 2007). Diese tritt im Gegensatz zum Asthma bronchiale in der Regel nicht anfallsweise sondern unter Belastung auf. Dabei setzt die Atemnot mit Fortschreiten der Erkrankung bei abnehmender Belastungsintensität ein. Die Atemnot ruft bei den Patienten ein Gefühl des Erstickens hervor; aus Angst davor vermeidet der Patient bewusst oder unbewusst körperliche Belastungen. Jedoch führt die Schonung unter Vermeidung jeglicher Anstrengung zu einer weiteren Abnahme der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gleichzeitiger Zunahme der Atemnot (ZuWallack, 2007). Inaktivität, soziale Isolierung und Depression der Betroffenen sind häufig die Folge dieser Abwärtsspirale (Vogelmeier et al., 2007).

Die Dyspnoe wird daher als patientenrelevantes Symptom in der Kategorie Morbidität der COPD betrachtet.

Eine Quantifizierung des individuellen Dyspnoeempfindens kann mittels Fragebögen erfolgen. Der in Studien häufig eingesetzte TDI erfasst die Veränderung der Dyspnoe im

Vergleich zum Ausgangswert und umfasst drei Subskalen (Functional impairment, Magnitude of task und Magnitude of effort) (Mahler et al., 1984; Gillissen et al., 2008). Der TDI basiert auf mittels Interviews erhobenen Selbstbewertungen zu Veränderungen bei den praktischen Fähigkeiten und den Tätigkeiten bzw. Anstrengungen, bei denen Atembeschwerden auftreten. Es können Werte zwischen -3 (große Verschlechterung) bis +3 (große Verbesserung) angegeben werden, die sich zum Focal Score (Gesamtwert) mit Werten zwischen -9 und +9 addieren (Mahler et al., 1984). Als minimaler klinisch relevanter Unterschied (minimum clinically important difference, MCID) wurde ein Gesamtwert von 1 bestimmt (Witek und Mahler, 2003), der vom IQWiG als ausreichend validiert bewertet wurde (IQWiG, 2012). Ein TDI-Gesamtwert von +1 (oder höher) steht für eine für den Patienten wahrnehmbare Verbesserung der Atemnot gegenüber dem mit dem Dyspnoe Baseline-Index (Baseline Dyspnea Index, BDI) erhobenen Zustand zu Studienbeginn.

In den für die Nutzenbewertung herangezogenen Studien mit Spiolto[®] Respimat[®] wurde der TDI zu Woche 6, 12, 18, 24 und 52 erhoben.

Im vorliegenden Dossier werden neben dem Gruppenmittelwert des TDI-Gesamtwertes (Focal Score) auch die TDI-Responder, also der Anteil der Patienten mit einer relevanten Linderung der Atemnot (Focal Score ≥ 1) analysiert. Dabei erlaubt die Responsedefinition eine Bewertung der klinischen Relevanz auf individueller (Patienten-)Ebene.

Einsatz von Notfallmedikation

Die Versorgung eines COPD-Patienten mit einem Notfallmedikament zur bedarfsweisen kurzfristigen Symptomreduktion gehört zum „Standard of Care“ und kommt regelhaft in klinischen Studien als zugelassene Begleitmedikation zur Anwendung, da aus ethischen Gründen die Anwendung eines Notfallmedikaments nicht verwehrt werden kann. Durch dieses übliche Vorgehen in klinischen Studien nimmt das pharmazeutische Unternehmen jedoch in Kauf, dass Studienergebnisse bezüglich Atemwegssymptomen, wie z.B. Luftnot, systematisch in Richtung geringerer Effektgrößen verzerrt werden: Wenn ein Patient subjektiv erhebliche Luftnot verspürt, wendet er das Notfallmedikament an und erlebt im Regelfall auch eine Linderung der Beschwerden. Nachfolgend mit einem Messinstrument zur Beurteilung der Luftnot befragt, wird er eine geringere Symptomintensität angeben, als wenn er nicht das Notfallmedikament inhaliert hätte. Dadurch wird es dem pharmazeutischen Unternehmer systematisch erschwert, einen Beleg für einen patientenrelevanten Nutzen hinsichtlich des Symptoms Luftnot zu erbringen.

Aus diesem Grund ist es sinnvoll, zusätzlich den Bedarf an Notfallmedikation zwischen den Interventionsgruppen zu vergleichen. Selbst wenn keinerlei Gruppenunterschiede bezüglich eines Messinstrumentes wie dem TDI zur Bestimmung der Luftnot nachweisbar sind, kann ein signifikant reduzierter Bedarf an Notfallmedikation in einem Studienarm nur durch subjektiv als weniger belastend empfundene Symptome zustande gekommen sein. Das Besondere an dem Endpunkt Notfallmedikation ist, dass die Entscheidung zur Anwendung der Notfallmedikation unmittelbar durch den Patienten getroffen wird und tagesaktuell dokumentiert wird.

Inhalierbare kurzwirksame Bronchodilatoren, wie z.B. Salbutamol, sind als Bedarfsmedikation bei der Behandlung der COPD angezeigt (Bundesärztekammer et al., 2012; GOLD, 2015).

COPD-Patienten verwenden kurzwirksame Bronchodilatoren, wenn sich ihre Beschwerden verschlechtern oder wenn Luftnot auftritt (Bundesärztekammer et al., 2008). Im Falle einer akuten Exazerbation sind kurzwirksame Bronchodilatoren als Sofortmaßnahme indiziert, um eine direkte Erweiterung der Atemwege herbeizuführen (Bundesärztekammer et al., 2012). Eine Anwendung vor anstrengenden Tätigkeiten zur Symptomvermeidung wird ebenfalls empfohlen (American Thoracic Society und European Respiratory Society, 2004).

Die Wirkung von kurzwirksamen Bronchodilatoren insbesondere auf das Symptom Luftnot ist gut belegt (GOLD, 2015). So korreliert der Verbrauch an Notfallmedikation mit der Atemnot des Patienten (gemessen mit der RS-Breathlessness Scale, (Leidy et al., 2014)). Dementsprechend wird der Verbrauch an Notfallmedikation bei Patienten mit COPD als Maß für die Symptomlast angesehen (Leidy und Wyrwich, 2005; Make et al., 2015). Die Menge an angewandeter Bedarfsmedikation kann als sensitiver Surrogatparameter betrachtet werden, welcher die tägliche Symptomlast widerspiegelt.

Demgemäß folgert die EMA-Richtlinie zu klinischen Prüfungen von COPD-Medikamenten (EMA, 2012), dass die Einnahme von Notfallmedikation den Effekt der Therapie auf Symptome reflektiert und als klinischer Endpunkt im Design von klinischen Prüfungen berücksichtigt werden sollte. Sowohl die Anzahl der notwendigen Anwendungen am Tag und in der Nacht als auch die Anzahl an Hüben pro Anwendung sollten erfasst werden.

Neben der Korrelation zwischen Bedarfsmedikation und Atemnot gibt es Hinweise, dass eine Anwendung erhöhter Mengen an Notfallmedikation als Prädiktor für Exazerbationen dienen kann, wie in einer Analyse von drei doppelblinden, randomisierten klinischen Langzeitstudien festgestellt wurde (Make et al., 2015). So war das Risiko für eine Exazerbation bei Patienten, die mehr als 5 Hübe Notfallmedikation pro Tag inhalierten, deutlich erhöht (Hazard Ratio [95%-KI]: 1,33 [0,97; 1,38]).

Zusammenfassend kann gefolgert werden, dass bei einer Reduktion des Bedarfs an Notfallmedikation auch das Symptom Atemnot reduziert wird. Eine Verringerung des Einsatzes von Notfallmedikation wird demzufolge als Abschwächung schwerwiegender Symptome interpretiert.

Im Therapiehinweis des G-BA zu Omalizumab wurde die Reduktion der Notfallmedikation im Beschluss als Wirksamkeitsparameter vermerkt. In den Tragenden Gründen wurde dazu geschrieben, dass die Reduktion von Notfallmedikation, dokumentiert durch den Patienten mittels Tagebüchern, als eine ausreichende Verbesserung der Asthmakontrolle anzusehen ist (G-BA, 2015b).

Bislang wurde keine MCID für den Verbrauch an Notfallmedikation bei Patienten mit COPD bestimmt. Allein die Anwendung von Bedarfsmedikation beinhaltet jedoch bereits grundsätzlich eine Responderdefinition: Die Anwendung erfolgt immer dann, wenn der Patient subjektiv seine Symptome als nicht tolerabel bewertet. Somit ist jeder Gebrauch an

Notfallmedikation als eine Situations-bezogene Non-Response aufzufassen; ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Interventionsarmen ist in Übereinstimmung mit den methodischen Vorgaben des IQWiG (IQWiG, 2015a) als Beleg für einen patientenrelevanten Nutzen zu bewerten.

Alternativ könnte hilfsweise die für Asthma ermittelte MCID von einem Hub pro Tag (Santanello et al., 1999) herangezogen werden, da bei der Behandlung obstruktiver Notfälle bei Asthma ebenfalls kurzwirksame Bronchodilatoren das Mittel der ersten Wahl sind.

In den in diesem Dossier präsentierten Studien mit Spiolto[®] Respimat[®] erhielt jeder Patient Salbutamol als Notfallmedikation. Außerdem erhielten die Patienten elektronische Tagebücher, in denen täglich der Gebrauch der Notfallmedikation am Tag und in der Nacht über den gesamten Studienzeitraum festgehalten wurde.

Lungenfunktion

Die Lungenfunktionsmessung, insbesondere die Messung des forcierten Einsekundenvolumens (FEV₁), wird in der klinischen Praxis regelmäßig durchgeführt, um pathophysiologische Veränderungen im Krankheitsgeschehen darzustellen. Ein wesentlicher Vorteil ist dabei die gute Reproduzierbarkeit und standardisierte Erhebung der Daten. In der klinischen Praxis (sowohl in Deutschland als auch weltweit) ist die FEV₁-Messung ein essentieller Bestandteil der COPD-Diagnosestellung, dient der Schweregradeinteilung und wird zusätzlich auch für die klinische Verlaufskontrolle und Prognoseabschätzung der betroffenen Patienten herangezogen (Bundesärztekammer et al., 2012; GOLD, 2015).

Die europäische Zulassungsbehörde EMA empfiehlt ausdrücklich die Anwendung von FEV₁-Endpunkten in wissenschaftlichen Studienprogrammen, da sie die FEV₁-Messung als gut reproduzierbar und valide ansieht und zum anderen anerkennt, dass FEV₁ der am häufigsten gebrauchte Messparameter ist, der Einfluss auf Therapieentscheidungen hat (EMA, 2012).

Die Messung des Schweregrads der Atemwegsobstruktion mittels des forcierten Einsekundenvolumens (FEV₁) wird als Surrogatendpunkt für die COPD-Symptomatik supportiv dargestellt, ohne als eigenständiger patientenrelevanter Endpunkt für die Nutzenbewertung herangezogen zu werden.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität stellt einen patientenrelevanten Endpunkt gemäß VerfO dar (G-BA, 2014c). Über die gesundheitsbezogene Lebensqualität werden das psychisch und physisch empfundene Befinden der Patienten und damit auch erkrankungsbedingte Einschränkungen des täglichen Lebens mittels Fragebögen erfasst (Gillissen et al., 2008).

St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)

Der SGRQ ist ein mehrdimensionales Erhebungsinstrument zur Dokumentation der krankheitsspezifischen Lebensqualität speziell für Patienten mit einer respiratorischen

Erkrankung. Dieser validierte Fragebogen wurde von Jones et al. für die COPD entwickelt (Jones et al., 1992). Im SGRQ werden in verschiedenen Skalen die Häufigkeit und Ausprägung von Symptomen (Symptom Score), die Beeinträchtigung bei (Alltags-)Aktivitäten (Activity Score) und die empfundene Belastung durch Krankheitsaspekte wie Symptomatik und psychosoziale Probleme (Impact Score) erfasst. Aus diesen Skalen ergibt sich ein gewichteter Gesamtwert (Total Score). Höhere Werte zeigen eine höhere Beeinträchtigung der krankheitsspezifischen Lebensqualität an. Der Gesamtwert reicht von „0“ (keine Beeinträchtigung/gute Lebensqualität) bis „100“ (maximale Beeinträchtigung/schlechte Lebensqualität). Die Validität, Reliabilität und Objektivität des SGRQ sind dokumentiert (Jones et al., 1992). Eine Verminderung des SGRQ-Gesamtwertes um vier Punkte im Vergleich zum Ausgangswert ist allgemein als MCID der subjektiv empfundenen Lebensqualität akzeptiert (Swigris et al., 2010; Jones et al., 2011; Jones, 2014). Diese wird auch vom IQWiG als ausreichend validiert gewertet (IQWiG, 2012).

In den im Dossier berichteten Studien TONADO 1 und 2 wurde der SGRQ zu Baseline und nach 12, 24 und 52 Wochen erhoben. Der SGRQ-Gesamtwert nach 24 Wochen war hierbei primärer patientenrelevanter Wirksamkeitsendpunkt in der von vornherein geplanten gepoolten Analyse der beiden Studien; nach 52 Wochen wurde er als weiteres sekundäres Zielkriterium erfasst. Gemäß der Präspezifizierung im statistischen Analyseplan (Trial Statistical Analysis Plan, TSAP) wird darüber hinaus zu Woche 24 die Anzahl der Patienten mit einer SGRQ-Response, d. h. die Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 4 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn, dargestellt. Dies dient der Erfassung der klinisch relevanten Verbesserung auf Patientenebene.

Patient's Global Rating (PGR)

Seit den Anfängen der Heilkunst ist die Frage an den Patienten nach dem aktuellen Befinden im Vergleich zum Zustand vor Beginn einer Behandlung ein zentrales Element bei der Wirksamkeitsbewertung durch den Arzt. Der PGR stellt den Versuch dar, die Antwort auf diese ureigene ärztliche Frage („Wie geht es Ihnen im Vergleich zu früher?“) im Kontext einer klinischen Studie in standardisierter Weise zu dokumentieren. Mit Hilfe des PGR gibt der Patient seinen subjektiven Eindruck zur Verbesserung oder Verschlechterung seines Gesundheitszustands im Vergleich zum Referenzzeitpunkt bei Studienbeginn an. Die Änderungen werden auf einer 7-Punkte- Skala von eins (sehr viel besser) über vier (unverändert) bis sieben (sehr viel schlechter) dokumentiert. Bei einer chronisch progredienten Erkrankung wie der COPD ist ohne eine adäquate Therapie von einer stetigen Verschlechterung über die Zeit auszugehen. Das Ausbleiben einer solchen subjektiven Verschlechterung stellt einen Therapieerfolg und somit einen patientenrelevanten Nutzen dar.

Nach 12, 24, 40 und 52 Wochen wurden die Patienten gebeten, anhand einer 7-Punkte-Skala ihren Gesundheitszustand mit dem Gesundheitszustand vor der ersten Einnahme der Studienmedikation zu vergleichen.

Nebenwirkungen

Gemäß den Allgemeinen Methoden des IQWiG (IQWiG, 2015a) kommt der Darstellung der UE ein wesentlicher Anteil der Nutzenbewertung einer Intervention zu. Die UE beschreiben einen individuell wahrgenommenen oder objektiv feststellbaren physischen oder psychischen Schaden, der zu einer Verkürzung der Lebenserwartung, einer Erhöhung der Morbidität oder Beeinträchtigung der Lebensqualität führt oder führen kann. Die UE gelten als patientenrelevant.

Die UE wurden in den im vorliegenden Dossier berücksichtigten Studien standardisiert ab Start der Studienmedikation bis 21 Tage nach der letzten Einnahme des Studienmedikaments erhoben und mittels des Medical Dictionary for Drug Regulatory Affairs (MedDRA) Version 16.1 kodiert.

Da alle UE als patientenrelevant anzusehen sind, wird die Gesamtrate der UE im vorliegenden Dossier berichtet. Weiterhin werden berichtet

- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
- Therapieabbrüche aufgrund von UE,
- Gesamtrate der UE von besonderem Interesse (trockener Mund, Schwindel, Schlaflosigkeit, Kopfschmerz, Bluthochdruck, Vorhofflimmern, Palpitation [Herzklopfen], Tachykardie [Herzrasen], Husten, Obstipation [Verstopfung]).

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁴ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

⁴ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g , als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁵ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁶ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Der vorliegenden Nutzenbewertung liegen zwei RCT zugrunde, die einem identischen Protokoll folgen. Eine Zusammenfassung der Daten beider Studien war in den Studienprotokollen präspezifiziert. Für einzelne Endpunkte war eine Analyse ausschließlich auf der Basis des kombinierten Datensatzes vorgesehen.

Auch für das vorliegende Dossier werden die Daten der beiden Studien kombiniert analysiert. Hierfür wird eine Meta-Analyse mit individuellen Patientendaten wie im IQWiG Methodenpapier 4.2 beschrieben (IQWiG, 2015a) verwendet, d. h. die Daten werden auf Patientenebene im Rahmen eines statistischen Modells analysiert, in das die Studie als Effekt eingeht. Gemäß IQWiG handelt es sich hierbei um eine „prospektive Meta-Analyse“ im Sinne einer a priori geplanten statistischen Zusammenfassung der Ergebnisse der beiden Schwesterstudien mit identischem Protokoll. Während die Prüfpläne beider Studien die Analyse der Lungenfunktionswerte (FEV_1) auch auf Basis der Einzelstudien vorsahen, war die Analyse der Endpunkte SGRQ und TDI ausschließlich für die kombinierten Daten aus beiden Studien vorgesehen. Anders als in der primären Analyse vorgesehen, wird in allen statistischen Modellen, die für die Nutzenbewertung verwendet werden, nach IQWiG Methodenpapier 4.2 die Studie als Faktor in das statistische Modell aufgenommen.

⁵ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁶ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Für stetige, longitudinal erhobene Variablen werden gemischte Modelle für wiederholte Messungen (Mixed Model Repeated Measures, MMRM) verwendet. Die Modelle schließen Behandlung, Studie, Tag der Messung und die Interaktionen von Behandlung und Tag als feste kategoriale Effekte sowie den Ausgangswert des entsprechenden Parameters und die Interaktion des Tags der Messung und des Ausgangswertes als feste stetige Kovariablen ein; der Patient geht als zufälliger Effekt in das Modell ein. Als weiteres Modell für stetige Variablen wird die Kovarianzanalyse (analysis of covariance, ANCOVA) verwendet. Die ANCOVA schließt Behandlung, Studie und Ausgangswert der stetigen Variable ins Modell ein. Für dichotome Variablen werden generalisierte lineare Modelle mit Behandlung und Studie als Kovariablen verwendet. Für Zählvariablen, wie die Anzahl der Exazerbationen, werden jährliche Ereignisraten, adjustiert für die Beobachtungsdauer, mit einem Negativ-Binomial-Modell untersucht. Die Analyse der UE wird stratifiziert nach Studie mit der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode durchgeführt.

Aufgrund der Tatsache, dass es sich um eine Meta-Analyse mit individuellen Patientendaten von zwei Studien handelt, wurden die statistischen Modelle wie in den Einzelstudien mit dem dazugehörigen Effektmaß gewählt. Bei den durchgeführten statistischen Analysen wurde jeweils die Studie als Faktor in die Modelle aufgenommen, was einer Meta-Analyse mit festen Effekten auf der Basis von individuellen Patientendaten entspricht. Forest-Plots werden daher ohne Gesamtschätzer dargestellt.

Da die zwei Schwesterstudien identische Protokolle hatten und zur gleichen Zeit in den selben Regionen durchgeführt wurden, sind systematische Unterschiede in den Patientencharakteristika, Interventionen oder Endpunkten zwischen den Studien als mögliche Ursachen für Heterogenität aus klinischer und methodischer Sicht auszuschließen. Mögliche Unterschiede zwischen den Studienergebnissen werden somit als zufallsbedingt angesehen. Eine formale Quantifizierung und Berücksichtigung von Heterogenität vor der meta-analytischen Zusammenfassung der Ergebnisse wurde daher als nicht notwendig erachtet. Dennoch werden entsprechend den Anforderungen der Dossiervorlage die Ergebnisse auf Studienebene sowie das Ergebnis des Interaktionstests (Behandlung×Studie) zusätzlich berichtet.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sensitivitätsanalysen dienen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse sowie der Schlussfolgerung gegenüber der Variation methodischer Faktoren. Sensitivitätsanalysen können die Robustheit der Resultate der Einzelstudien im Hinblick auf methodische Variation, wie z. B. das Ersetzen fehlender Werte, untersuchen. Dabei ist man auf die Verfügbarkeit solcher Analysen aus den Einzelstudien angewiesen.

Die post hoc aus den Zulassungsstudien selektierte Teilpopulation 2 stellt allenfalls eine Annäherung an die vom G-BA benannte Teilpopulation 2 derjenigen Patienten, für die eine zusätzliche Gabe von ICS gemäß NVL angezeigt ist, dar. Die Angemessenheit dieser Annäherung ist in Frage zu stellen. Daher werden Sensitivitätsanalysen hinsichtlich der Kriterien zur Auswahl der Teilpopulation 2 durchgeführt und im vorliegenden Dossier für Endpunkte, für die sich signifikante Unterschiede zwischen den Vergleichstherapien ergeben, dargestellt. Die Unsicherheit resultiert daraus, dass die leitlinienkonforme Indikation von ICS von der Exazerbationshäufigkeit abhängt und dass der für die Beurteilung maßgebliche Zeitraum, das Jahr vor Initiierung der ICS-Therapie, nicht in den Studiendaten abgefragt wurde. Für das Dossier wurden solche Patienten selektiert, die trotz einer bereits bestehenden ICS-Therapie häufige Exazerbationen (≥ 2 Exazerbationen) im Jahr vor Studienbeginn berichteten. In einer Sensitivitätsanalyse wird die Teilpopulation 2 um die Patienten erweitert, die bei bestehender ICS-Begleittherapie eine Exazerbation im Jahr vor Studienbeginn berichteten (≥ 1 Exazerbation).

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter

- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, d. h. klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Möglicherweise variierende Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen werden anhand von Interaktionstests bewertet.

Interaktionen werden basierend auf den kombinierten individuellen Patientendaten beider Studien durch den Einschluss des Faktors Subgruppe und des entsprechenden Interaktionsterms (Behandlung×subgruppenbildender Faktor) als zusätzlicher Faktor in das statistische Modell untersucht. Für stetige (longitudinale) Endpunkte werden die MMRM-Modelle hierfür entsprechend den Vorgaben des TSAP um den Faktor Subgruppe und den Interaktionsterm Behandlung×Subgruppe sowie den Term Tag×Subgruppe erweitert (Homogenitätstest). Variierende Effekte werden somit über die Zeit hinweg beurteilt. Signifikante Interaktionsterme ($p < 0,2$) führen in der vorliegenden Nutzenbewertung zu Subgruppen-Betrachtungen für alle Zeitpunkte (Woche 24 und Woche 52).

Für die Endpunkte bezüglich UE auf der Basis naiver Raten werden mögliche Interaktionen mittels Cochran Q-Test untersucht.

Ein p-Wert $\geq 0,05$ und $< 0,2$ im Interaktionstest (bzw. im Homogenitätstest) wird als Hinweis auf unterschiedliche Effekte zwischen den Subgruppen gewertet. Ein p-Wert $< 0,05$ wird als Beleg für unterschiedliche Effekte bezeichnet. In diesem Fall werden die Ergebnisse separat für die Subgruppen präsentiert und diskutiert. Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen werden stets hinsichtlich ihrer Validität (biologische Plausibilität, multiples Testen, Power, Präspezifizierung, qualitative versus quantitative Interaktion) diskutiert. Falls kein Hinweis auf eine signifikante Interaktion zwischen Behandlung und dem subgruppenbildenden Faktor besteht, wird keine nach Subgruppen getrennte Analyse präsentiert.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden folgende Subgruppen für alle dargestellten Endpunkte betrachtet, um zu beurteilen, ob der Therapieeffekt über die Subgruppen hinweg konstant ist oder ob möglicherweise Effektmodifikationen vorliegen:

- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Alter (<65, ≥65 bis <75, ≥75)
- Ethnie (kaukasisch, schwarz, asiatisch, uramerikanisch)
- Region (Ostasien, Osteuropa, Westeuropa, Lateinamerika, Nordamerika, Indien, Australien / Neuseeland / Südafrika)
- Krankheitsschwere (COPD-Schweregrad II, III und IV)

Dabei handelt es sich um die laut Verfo vorgeschriebenen Subgruppenanalysen bezüglich Alter, Geschlecht, Schweregrad (post hoc) und geografischer Region (Länder und Zentren werden abgebildet durch die Regionen) sowie um die a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen. Die Trennpunkte für die Subgruppenanalysen werden gemäß dem TSAP definiert, die Trennpunkte nach dem Alter der Patienten waren wie folgt vorgesehen: <65 Jahre, 65 bis <75 Jahre, 75 bis <85 Jahre, ≥85 Jahre. Aufgrund geringer Patientenzahlen in der Gruppe ≥85 Jahre wurde die finale Subgruppenanalyse im Studienbericht auf Basis der oben angegebenen Trennpunkte durchgeführt.

Bei Subgruppenfaktoren mit mehr als zwei Kategorien, wie z. B. Alter, werden bei Beleg auf Interaktion die Effektschätzer benachbarter Kategorien von patientenrelevanten Endpunkten zusammengefasst, wenn sie homogen sind, d. h. wenn der paarweise Interaktionstest einen p-Wert <0,2 liefert. Variierende Effekte zusammengelegter Kategorien werden analog zum Vorgehen bei Subgruppenfaktoren mit zwei Kategorien immer dann separat präsentiert und diskutiert falls der p-Wert des paarweisen Interaktionstests als Beleg oder Hinweise für unterschiedliche Effekte interpretiert werden kann.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹¹.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*

⁷ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

⁸ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

⁹ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹⁰ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

¹¹ B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

¹² Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

- *Genauere Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Ein indirekter Vergleich ist nicht notwendig, da zwei direkt vergleichende Studien vorlagen. Auf eine Beschreibung der Methodik indirekter Vergleiche wird daher verzichtet.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

Zusammenfassung des Abschnitts 4.3

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Der medizinische Nutzen des Fixdosis-Kombinationspräparats aus Tiotropium und Olodaterol wurde mit der Zulassung durch das BfArM bestätigt. Nachfolgend wird der medizinische Zusatznutzen von Tiotropium+Olodaterol gegenüber der vom G-BA empfohlenen zVT (Tiotropium bzw. Tiotropium+ICS) bei erwachsenen Patienten mit COPD ab einem mittleren Schweregrad hergeleitet.

Des Weiteren wird zusätzlich ein Vergleich gegenüber dem langwirksamen Beta-2-Sympathomimetikum Olodaterol dargestellt, welcher aber nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wird.

Die Ergebnisse werden jeweils getrennt für die beiden Teilpopulationen berichtet, die sich aus der Empfehlung des G-BA zur zVT ergeben:

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

Teilpopulation 1

Mortalität

Bezüglich der Anzahl der Todesfälle zeigte sich zwischen den Behandlungsgruppen Tiotropium+Olodaterol und Tiotropium kein statistisch signifikanter Unterschied (1,5% vs. 1,4%).

Morbidität

Exazerbationen

Für die Anzahl aller Exazerbationen (analysiert als Ereignisse pro Expositionsjahr) zeigten sich ebenso wie für die Anzahl der moderaten und schweren Exazerbationen und die Anzahl der moderaten Exazerbationen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Kombinationstherapie aus Tiotropium+Olodaterol und der Tiotropium-Therapie. Die Anzahl der schweren Exazerbationen war in beiden Studienarmen gering und wies keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen auf.

Für den Endpunkt Anzahl aller Exazerbationen zeigte sich für den Faktor Alter (Interaktionstest: $p=0,048$) ein Beleg für eine Effektmodifikation. Es ergab sich in der Subgruppe der 65- bis 75-jährigen Patienten ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Tiotropium+Olodaterol (Ratenverhältnis [95%-KI] der ≥ 65 - bis < 75 -Jährigen: 0,53 [0,33; 0,86]), sowie ein gleichgerichteter Effekt in der Altersklasse der Patienten ab 75 Jahren (Ratenverhältnis [95%-KI] der ≥ 75 -Jährigen: 0,57 [0,30; 1,09]), der jedoch nicht statistisch signifikant war. Fasst man diese homogenen Subgruppen (Heterogenitätstest: $I^2=0\%$; $p=0,8591$) zusammen, so ergab sich ein signifikanter Effekt für die Patienten über 65 Jahre (Ratenverhältnis [95%-KI] der ≥ 65 -Jährigen: 0,54 [0,37; 0,80]), während sich in der Subgruppe der unter 65-jährigen Patienten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigte.

Für das Merkmal COPD-Schweregrad ergab sich jeweils ein Beleg für eine Effektmodifikation bei folgenden Endpunkten: Anzahl aller Exazerbationen (Interaktionstests: $p<0,001$), Anzahl moderater und schwerer Exazerbationen ($p=0,004$) und Anzahl moderater Exazerbationen ($p=0,010$).

Für die Anzahl aller Exazerbationen zeigte sich in den Subgruppen der Patienten mit COPD-Schweregrad II oder IV jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von Tiotropium+Olodaterol gegenüber Tiotropium (Ratenverhältnis [95%-KI] Schweregrad II: 0,54 [0,36; 0,81]; Schweregrad IV: 0,29 [0,11; 0,81]).

Für die Anzahl der moderaten und schweren Exazerbationen zeigte sich in der Subgruppe der Patienten mit COPD-Schweregrad II ein signifikanter Vorteil von Tiotropium+Olodaterol (Ratenverhältnis [95%-KI]: 0,56 [0,37; 0,84]), während sich in den Subgruppen der Patienten mit COPD-Schweregrad III und IV jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zeigte.

Für die Anzahl der moderaten Exazerbationen zeigte sich wiederum in der Subgruppe der Patienten mit COPD-Schweregrad II ein statistisch signifikanter Vorteil der Kombinationstherapie Tiotropium+Olodaterol gegenüber der Tiotropium-Therapie der Patienten mit COPD-Schweregrad II (Ratenverhältnis [95%-KI]: 0,52 [0,34; 0,80]), während in den anderen Subgruppen jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied gezeigt wurde.

Einsatz von Notfallmedikation

Für den Endpunkt Einsatz von Notfallmedikation ergab sich über den Studienverlauf ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Wirkstoffkombination Tiotropium+Olodaterol gegenüber dem Einzelwirkstoff Tiotropium (MWD [95%-KI] der kombinierten Analyse: -0,51 Hübe/Tag [-0,77; -0,25]; $p=0,0001$ und Hedges' g [95%-KI]: -0,25 [-0,37; -0,12]).

Für den Einsatz von Notfallmedikation ergab sich jeweils ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten (Interaktionstest: $p=0,0005$) und durch den Schweregrad der Erkrankung (Interaktionstest: $p=0,0189$). Bei Betrachtung der einzelnen Subgruppenergebnisse zeigten sich allerdings ausschließlich gleichgerichtete Ergebnisse zugunsten von Tiotropium+Olodaterol gegenüber Tiotropium, wobei die Subgruppe der

Frauen (MWD [95%-KI]: -1,29 Hübe/Tag [-1,87; -0,70] / Hedges' g [95%-KI]: -0,52 [-0,76; -0,28]) und die Subgruppe der Patienten mit COPD-Schweregrad III (MWD [95%-KI]: -1,01 Hübe/Tag [-1,54; -0,48] / Hedges' g [95%-KI]: -0,44 [-0,67; -0,20]) einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt zeigten. Patienten mit Schweregrad III und IV zeigten homogene Ergebnisse, so dass diese zwei Subgruppen zusammengefasst werden konnten (MWD [95%-KI] der Patienten mit Schweregrad III+IV: -1,03 Hübe/Tag [-1,52; -0,54] / Hedges' g [95%-KI]: -0,43 [-0,62; -0,22]).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)

Bei Betrachtung der Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des SGRQ-Gesamtwertes zeigte sich zu Woche 24, dem primären Endpunkt der Studie, ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Kombinationstherapie Tiotropium+Olodaterol gegenüber der Tiotropium-Therapie (MWD [95%-KI]: -1,90 [-3,42; -0,37]; p=0,0147).

In der Responderanalyse des SGRQ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Kombinationstherapie Tiotropium+Olodaterol gegenüber Tiotropium (61,2% vs. 49,4%; RR [95%-KI]: 1,24 [1,10; 1,39]; p<0,001) zu Woche 24.

Für den Endpunkt SGRQ ergaben die Subgruppenanalysen keinen Beleg für eine Effektmodifikation durch einen der untersuchten Faktoren.

Nebenwirkungen

Therapieabbrüche aufgrund von UE

Für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil der Wirkstoffkombination Tiotropium+Olodaterol gegenüber dem Einzelwirkstoff Tiotropium (5,1% vs. 8,7%; RR [95%-KI]: 0,58 [0,36; 0,93]).

In den Subgruppenanalysen zu diesem Endpunkt ergab sich kein Beleg für eine Effektmodifikation durch eines der untersuchten Merkmale.

Weitere Endpunkte

Für die Endpunkte TDI, PGR, Gesamtrate UE, Gesamtrate SUE sowie für UE von besonderem Interesse zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. In den Subgruppenanalysen zu diesen Endpunkten ergaben sich mit Ausnahme zum PGR keine Belege für eine Effektmodifikation durch eines der untersuchten Merkmale. Für den PGR ergab sich eine Effektmodifikation für das Geschlecht der Patienten; diese Ergebnisse können aber als nicht fazitrelevant erachtet werden.

Die in den Studien als primärer Endpunkt erfassten Daten zur Lungenfunktion wurden im vorliegenden Dossier lediglich unterstützend berichtet und nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Fazit

In der Teilpopulation 1 ergab sich im Vergleich zu Tiotropium in der Monotherapie eine klinisch relevante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen durch den SGRQ. Weiterhin zeigte sich im Vergleich zur zVT eine relevante Vermeidung von UE (Therapieabbrüche aufgrund von UE). Zusätzlich zeigten sich weitere patientenrelevante Vorteile für bestimmte Patientengruppen innerhalb der Teilpopulation 1. Für diese Subgruppen ergaben sich Belege für Effektmodifikationen.

Exazerbationen beschleunigen die Progression der Erkrankung, verschlechtern den allgemeinen Gesundheitszustand und die Lebensqualität und erhöhen das Mortalitätsrisiko der Patienten (Spencer et al., 2004; Hoogendoorn et al., 2011; GOLD, 2015). Zudem sind Exazerbationen der stärkste Risikofaktor für ein erneutes Auftreten von Exazerbationen (Hurst et al., 2010). Bei Patienten mit COPD-Schweregrad II wurde eine Verringerung der Gesamtrate der Exazerbationen, der moderaten sowie der moderaten und schweren Exazerbationen im Vergleich zu Tiotropium deutlich. Zusätzlich war die Gesamtrate der Exazerbationen bei Patienten mit dem Schweregrad IV im Vergleich zu Tiotropium verringert.

Für Patienten mit den Schweregraden III+IV zeigten sich zudem Vorteile in Bezug auf den Einsatz von Notfallmedikation im Vergleich zur Therapie mit Tiotropium. Zudem verbesserte sich insbesondere bei Frauen auch die allgemeine Lebensqualität gemessen mittels des PGR während des Studienverlaufs.

In der Zusammenschau der Ergebnisse zeigt sich, dass die Behandlung mit Spiolto[®] Respimat[®] eine sehr wirksame und gut verträgliche Therapieoption für Patienten mit COPD darstellt, die die Lebensqualität der Patienten verbessert und die Symptomlast reduziert.

Teilpopulation 2

Für alle Patienten in der Teilpopulation 2 war eine begleitende Therapie mit ICS gemäß der Empfehlung des G-BA erforderlich. Eine begleitende ICS-Therapie war in der Studie TONADO 1+2 grundsätzlich erlaubt, wurde pro Patient erfasst und bei Eintritt in die Studie unverändert fortgeführt. Der ICS-Gebrauch war nicht auf Patienten beschränkt, die einen COPD-Schweregrad von III oder IV und mindestens zwei Exazerbationen im Jahr vor Beginn der klinischen Prüfung aufgewiesen hatten. Gemäß den Empfehlungen der EMA wurden die Exazerbationen im Jahr vor Studieneinschluss ermittelt (EMA, 2012), nicht aber im Jahr vor Beginn der Therapie mit ICS. Maßgeblich für die Empfehlungen der letztgültigen NVL ist jedoch die Anzahl der Exazerbationen im Jahr vor Beginn der ICS-Therapie.

Die Teilpopulation 2 konnte somit nur diejenigen Patienten vom COPD-Schweregrad III oder IV umfassen, die trotz einer ICS-Therapie mindestens zwei Exazerbationen im Jahr vor Studieneinschluss erlitten. Patienten, die im Jahr vor Beginn ihrer ICS-Therapie mindestens zwei Exazerbationen erlitten, deren Exazerbationsrate aber durch die ICS-Therapie oder zufällige Schwankungen auf höchstens eine Exazerbation im Jahr vor Studieneinschluss gesenkt wurde, wurden nicht erfasst. Diese Patienten wurden aus der Analyse ausgeschlossen,

obwohl sie unter Umständen zu Beginn ihrer ICS-Therapie konform mit der NVL behandelt worden waren.

Die hier präsentierte Patientenpopulation stellt somit nur eine Teilmenge der eigentlichen Teilpopulation 2 dar, und es kam zu einer Selektion von Patienten, die auch unter bestehender ICS-Therapie ein sehr hohes Risiko für Exazerbationen aufwiesen. Die Patientenzahlen in den Behandlungsarmen waren zudem durch die starke Selektion sehr gering, was die Wahrscheinlichkeit von Zufallsbefunden erhöht. Aus den hier genannten Gründen lassen sich für Teilpopulation 2 keine validen Aussagen zum Zusatznutzen ableiten.

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
1237.3	ja	ja	abgeschlossen	21 Tage	Tiotropium 5 µg+Olodaterol 10 µg Olodaterol 10 µg Tiotropium 5 µg
1237.4	ja	ja	abgeschlossen	4 Wochen	Tiotropium 5 µg+Olodaterol 2 µg Tiotropium 5 µg+Olodaterol 5 µg Tiotropium 5 µg+Olodaterol 10 µg Tiotropium 5 µg
1237.5 (TONADO 1)	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Tiotropium 2,5 µg+Olodaterol 5 µg Tiotropium 5 µg+Olodaterol 5 µg Olodaterol 5 µg Tiotropium 2,5 µg Tiotropium 5 µg
1237.6 (TONADO 2)	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Tiotropium 2,5 µg+Olodaterol 5 µg Tiotropium 5 µg+Olodaterol 5 µg Olodaterol 5 µg Tiotropium 2,5 µg Tiotropium 5 µg
1237.7	nein	ja	abgeschlossen	3 Tage (Cross-over Design, jeweils Einzeldosis)	Tiotropium 5 µg+Olodaterol 5 µg Tiotropium 5 µg+Olodaterol 5 µg ^a Placebo
1237.9	ja	ja	abgeschlossen	4 Wochen	Tiotropium 5 µg+Olodaterol 2 µg und danach

Studie	Zulas- sungs- studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlosse n / abgebrochen / laufend)	Studien- dauer	Therapiearme
					Tiotropium 5 µg+Olodaterol 5 µg Tiotropium 5 µg+Olodaterol 5 µg und danach Tiotropium 5 µg+Olodaterol 2 µg
1237.11	nein	ja	abgeschlossen	6 Wochen	Tiotropium 2,5 µg+Olodaterol 5 µg Tiotropium 5 µg+Olodaterol 5 µg Fluticasonpropionat 250 µg +Salmeterol 50 µg bid Fluticasonpropionat 500 µg +Salmeterol 50 µg bid
1237.13	ja	ja	abgeschlossen	6 Wochen	Tiotropium 2,5 µg+Olodaterol 5 µg Tiotropium 5 µg+Olodaterol 5 µg Olodaterol 5 µg Tiotropium 5 µg Placebo
1237.14	ja	ja	abgeschlossen	6 Wochen	Tiotropium 2,5 µg+Olodaterol 5 µg Tiotropium 5 µg+Olodaterol 5 µg Olodaterol 5 µg Tiotropium 5 µg Placebo
1237.15	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Tiotropium 2,5 µg+Olodaterol 5 µg Tiotropium 5 µg+Olodaterol 5 µg Placebo
1237.16	nein	ja	laufend	12 Wochen	Tiotropium 5 µg+Olodaterol 5 µg Tiotropium 5 µg Placebo
1237.19	nein	ja	laufend	52 Wochen	Tiotropium 5 µg+Olodaterol 5 µg Tiotropium 5 µg
1237.20	ja	ja	abgeschlossen	6 Wochen	Tiotropium 2,5 µg+Olodaterol 5 µg Tiotropium 5 µg+Olodaterol 5 µg Olodaterol 5 µg Tiotropium 5 µg

Studie	Zulas- sungs- studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlosse n / abgebrochen / laufend)	Studien- dauer	Therapiearme
					Tiotropium 2,5 µg Placebo
1237.22	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Tiotropium 2,5 µg+Olodaterol 5 µg Tiotropium 5 µg+Olodaterol 5 µg Olodaterol 5 µg
1237.24	ja	ja	abgeschlossen	3 Wochen	Tiotropium 2,5 µg+Olodaterol 5 µg Tiotropium 5 µg+Olodaterol 5 µg
1237.25	ja (FDA)	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Tiotropium 5 µg+Olodaterol 5 µg Tiotropium 2,5 µg+Olodaterol 5 µg Tiotropium 5 µg Placebo
1237.26	ja (FDA)	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Tiotropium 5 µg+Olodaterol 5 µg Tiotropium 2,5 µg+Olodaterol 5 µg Tiotropium 5 µg Placebo
1237.9991 ^b (TONADO 1+2)	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Tiotropium 2,5 µg+Olodaterol 5 µg Tiotropium 5 µg+Olodaterol 5 µg Olodaterol 5 µg Tiotropium 2,5 µg Tiotropium 5 µg
^a freie Wirkstoffkombination ^b kombinierte Analyse der Studien 1237.5 und 1237.6					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information in der Tabelle 4-5 ist auf dem Stand vom 08.06.2015.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
1237.3	Studiendauer zu kurz, Dosierung entspricht nicht der deutschen Zulassung
1237.4	Studiendauer zu kurz
1237.7	Studiendauer zu kurz, Einzeldosis Cross-over Studie
1237.9	Studiendauer zu kurz
1237.11	Studiendauer zu kurz
1237.13	Studiendauer zu kurz
1237.14	Studiendauer zu kurz
1237.15	Studiendauer zu kurz
1237.16	Studiendauer zu kurz
1237.19	keine Ergebnisse verfügbar
1237.20	Studiendauer zu kurz
1237.22	Vergleichstherapie nicht zVT
1237.24	Studiendauer zu kurz, Vergleichstherapie nicht zVT
1237.25	Studiendauer zu kurz
1237.26	Studiendauer zu kurz

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

Die bibliografische Literaturrecherche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Spiolto[®] Respimat[®] (feste Wirkstoffkombination aus Tiotropium 5 µg und Olodaterol 5 µg) ergab insgesamt 78 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate wurden 70 Treffer anhand der in Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-4 prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz selektiert. Publikationen, die beide Personen als potenziell relevant erachteten, wurden anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Zitate, die nur eine Person als potenziell relevant einstufte, wurden von beiden Personen nochmals gesichtet und anschließend nach Diskussion entweder als irrelevant ausgeschlossen oder ebenfalls anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft.

Basierend auf den Informationen aus Titel und Abstract wurden 66 Publikationen als nicht relevant eingestuft und aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Für die vier verbliebenen Publikationen wurde im Anschluss der Volltext hinsichtlich dieser Kriterien überprüft und gegebenenfalls begründet ausgeschlossen (siehe Anhang 4-C). Die bibliografische Literaturrecherche ergab eine relevante Publikation, in der die Ergebnisse der beiden Schwesterstudien TONADO 1 (1237.5) und TONADO 2 (1237.6) dargestellt sind (Buhl et al., 2015).

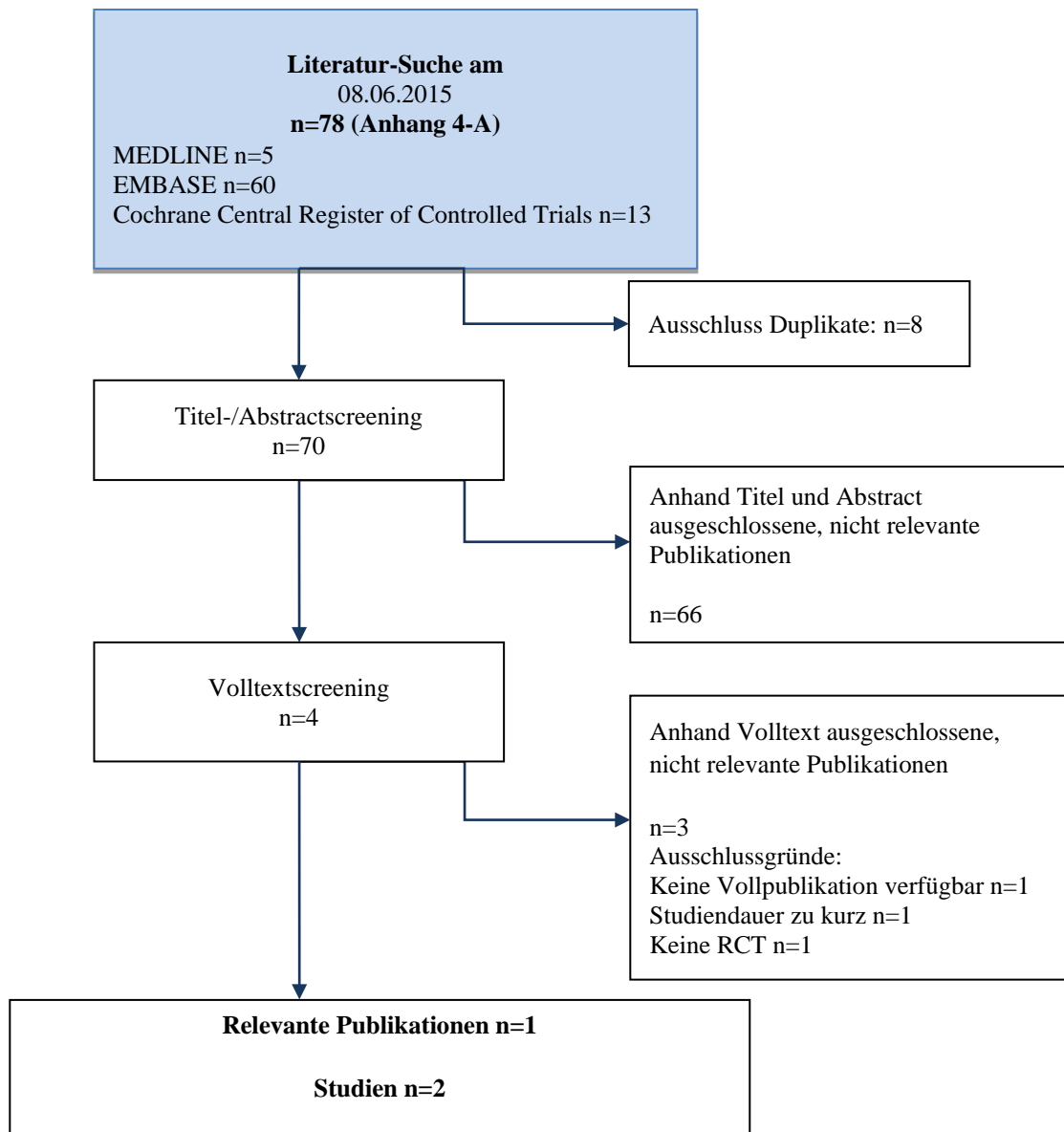


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
1237.5 (TONADO 1)	clinicaltrials.gov [NCT01431274] (ClinicalTrials.gov, 2014a) EU-CTR [2009-010668-40] (EU-CTR, 0000b) PharmNet.Bund [2009-010668-40] (PharmNet.Bund, 0000a) WHO-ICTRP [EUCTR2009-010668-40-IT] (ICTRP, 2013)	ja	ja (Buhl et al., 2015)	abgeschlossen
1237.6 (TONADO 2)	clinicaltrials.gov [NCT01431287] (ClinicalTrials.gov, 2014b) EU-CTR [2009-010669-22] (EU-CTR, 0000a) PharmNet.Bund [2009-010669-22] (PharmNet.Bund, 0000b) WHO-ICTRP [EUCTR2009-010669-22-ES] (ICTRP, 2012)	ja	ja (Buhl et al., 2015)	abgeschlossen

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche in den Registern clinicaltrials.gov, EU-CTR, WHO-ICTRP und PharmNet.Bund wurde am 05.06.2015 durchgeführt.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gespon-serte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
-						
aktiv kontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
1237.5 (TONADO 1)	ja	ja	nein	ja (BI, 2014b)	ja (EU-CTR, 0000b; PharmNet.Bund, 0000a; ICTRP, 2013; ClinicalTrials.gov, 2014a)	ja (Buhl et al., 2015)
1237.6 (TONADO 2)	ja	ja	nein	ja (BI, 2014a)	ja (EU-CTR, 0000a; PharmNet.Bund, 0000b; ICTRP, 2012; ClinicalTrials.gov, 2014b)	ja (Buhl et al., 2015)
1237.9991 (TONADO 1+2)	ja	ja	nein	ja (BI, 2014c)	nein (gepoolte Analyse der TONADO 1 und 2, daher liegt kein Registereintrag vor)	ja (Buhl et al., 2015)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen.

Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Die Charakterisierung (Studiendesign, Studienpopulation) der eingeschlossenen Studien TONADO 1 und 2 wird in Tabelle 4-9 dargestellt. Daran schließen sich die Charakterisierung der Interventionen (Tabelle 4-10) sowie die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der relevanten Patientenpopulation (Tabelle 4-11) an.

Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung >	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
TONADO 1	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch (239)	Patienten (≥40 Jahre) mit COPD - mit einer Raucher- anamnese von mindestens 10 Packungs- jahren - mit einem post- bronchodilata- torischen FEV ₁ <80% vom Soll	Olodaterol 5 µg (n=528) ** Tiotropium 2,5 µg (n=525) * Tiotropium 5 µg (n=527) Tiotropium 2,5 µg+Olodaterol 5 µg (n=522) * Tiotropium 5 µg+Olodaterol 5 µg (n=522) Einmal täglich via zwei Inhalationen aus dem Respimat®	Screening-Phase: 2 Wochen Randomisierte Behandlungsphase: 52 Wochen	<u>Ort:</u> 25 Länder (USA, Japan, Argentinien, Kanada, Deutschland, Neuseeland, Australien, Russland, Dänemark, China, Korea, Slowenien, Guatemala, Bulgarien, Indien, Mexiko, Türkei, Finnland, Ungarn, Estland, Tschechien, Portugal, Niederlande, Italien, Frankreich) <u>Zeitraum:</u> 15.09.2011 - 19.09.2013	<u>Primärer Endpunkt</u> FEV ₁ AUC _{0-3h} -Response am Tag 169 FEV ₁ -Talwert am Tag 170 <u>Weitere</u> <u>patientenrelevante</u> <u>Wirksamkeitsendpunkte</u> PGR Einsatz von Notfallmedikation <u>Sicherheitsendpunkt</u> UE Gepoolte Analysen der Studien TONADO 1+2 <u>Primärer Endpunkt</u> SGRQ-Gesamtwert an Tag 169 <u>Key-Sekundärer</u> <u>Endpunkt</u> TDI-Gesamtwert am Tag 169 <u>Weitere</u> <u>patientenrelevante</u> <u>sekundäre Endpunkte</u> SGRQ-Gesamtwert an

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung >	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						Tag 85 und an Tag 365 TDI-Gesamtwert an Tag 43, 85 und 365 <u>Weitere</u> <u>patientenrelevante</u> <u>Wirksamkeitsendpunkte</u> SGRQ Responderanalyse an Tag 169 TDI Responderanalyse an Tag 169 Exazerbationen
TONADO 2	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch (241)	Patienten (≥40 Jahre) mit COPD - mit einer Raucher- anamnese von mindestens 10 Packungs- jahren - mit einem post- bronchodilata- toren FEV ₁ <80% vom Soll	Olodaterol 5 µg (n=510) ** Tiotropium 2,5 µg (n=507) * Tiotropium 5 µg (n=507) Tiotropium 2,5 µg+Olodaterol 5 µg (n=508) * Tiotropium 5 µg+Olodaterol 5 µg (n=507) Einmal täglich via zwei Inhalationen aus dem Respimat®	Screening-Phase: 2 Wochen Randomisierte Behandlungsphase: 52 Wochen	<u>Ort:</u> 24 Länder (USA, Belgien, Kanada, Deutschland, Spanien, Norwegen, Taiwan, Österreich, Brasilien, China, Kolumbien, Kroatien, Ungarn , Indien, Irland, Japan, Rumänien, Russland, Serbien und Montenegro, Slowakei, Südafrika, Schweden, Türkei,	<u>Primärer Endpunkt</u> FEV ₁ AUC _{0-3h} -Response am Tag 169 FEV ₁ -Talwert am Tag 170 <u>Weitere</u> <u>patientenrelevante</u> <u>Wirksamkeitsendpunkte</u> PGR Einsatz von Notfallmedikation <u>Sicherheitsendpunkt</u> UE

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung >	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
					Vereinigtes Königreich) Zeitraum: 15.09.2011 - 11.11.2013	Gepoolte Analysen der Studien TONADO 1+2 <u>Primärer Endpunkt</u> SGRQ-Gesamtwert an Tag 169 <u>Key-Sekundärer Endpunkt</u> TDI-Gesamtwert am Tag 169 <u>Weitere patientenrelevante sekundäre Endpunkte</u> SGRQ-Gesamtwert an Tag 85 und an Tag 365 TDI-Gesamtwert an Tag 43, 85 und 365 <u>Weitere patientenrelevante Wirksamkeitsendpunkte</u> SGRQ Responderanalyse an Tag 169 TDI Responderanalyse an Tag 169 Exazerbationen
* Diese Behandlungsgruppen werden im Weiteren nicht mehr betrachtet, da diese entweder nicht zulassungskonform sind oder nicht dem zu bewertenden Arzneimittel oder der zVT entsprechen. ** Dieser Behandlungsarm wird in 4.3.2 im Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel dargestellt.						

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	Weitere Behandlungscharakteristika
TONADO 1	Tiotropium 5 µg+ Olodaterol 5 µg 1x täglich	Tiotropium 5 µg 1x täglich	<p>Notfallmedikation und zusätzlich erlaubte Medikamente:</p> <p>Offene Gabe eines Notfallmedikamentes (Salbutamol), falls es vom Patienten oder dem Prüfarzt als notwendig erachtet wurde.</p> <p>Folgende Medikamente waren zusätzlich erlaubt, falls diese bei akuten Exazerbationen medizinisch notwendig waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Salbutamol - Zeitweise Erhöhung der Dosis oder zusätzliche Einnahme von oralen Kortikosteroiden - Zeitweiser Einsatz von Theophyllin - Einnahme von Antibiotika <p>Patienten konnten eine Behandlung mit inhalativen, oralen Kortikosteroiden, Beta-Blockern und Mukolytika fortsetzen. Auch injizierte Kortikosteroide konnten eingesetzt werden. Cromoglicinsäure, Nedocromil, Antihistaminika, Leukotrienantagonisten und Methylxanthine waren ebenfalls erlaubt, sofern sie nicht für die Indikation Asthma verschrieben wurden.</p>
TONADO 2	Tiotropium 5 µg+ Olodaterol 5 µg 1x täglich	Tiotropium 5 µg 1x täglich	<p>Notfallmedikation und zusätzlich erlaubte Medikamente:</p> <p>Offene Gabe eines Notfallmedikamentes (Salbutamol), falls es vom Patienten oder dem Prüfarzt als notwendig erachtet wurde.</p> <p>Folgende Medikamente waren zusätzlich erlaubt, falls diese bei akuten Exazerbationen medizinisch notwendig waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Salbutamol - Zeitweise Erhöhung der Dosis oder zusätzliche Einnahme von oralen Kortikosteroiden - Zeitweiser Einsatz von Theophyllin - Einnahme von Antibiotika <p>Patienten konnten eine Behandlung mit inhalativen, oralen Kortikosteroiden, Beta-Blockern und Mukolytika fortsetzen. Auch injizierte Kortikosteroide konnten eingesetzt werden. Cromoglicinsäure, Nedocromil, Antihistaminika, Leukotrienantagonisten und Methylxanthine waren ebenfalls erlaubt, sofern sie nicht für die Indikation Asthma verschrieben wurden.</p>

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulation (Teilpopulation 1) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	TONADO 1		TONADO 2		TONADO 1+2	
	Tiotropium+ Olodaterol N=229	Tiotropium N=264	Tiotropium+ Olodaterol N=243	Tiotropium N=252	Tiotropium+ Olodaterol N=472	Tiotropium N=516
Alter (Jahre)						
Mittelwert (SD)	64,1 (8,8)	63,3 (8,6)	62,5 (8,8)	63,7 (8,7)	63,3 (8,8)	63,5 (8,6)
Median	65	63	63	64	64	64
Min - Max	42-84	42-89	40-82	40-86	40-84	40-89
Altersklassen, N (%)						
<65	110 (48,0)	151 (57,2)	141 (58,0)	134 (53,2)	251 (53,2)	285 (55,2)
65 bis <75	93 (40,6)	84 (31,8)	80 (32,9)	95 (37,7)	173 (36,7)	179 (34,7)
75 bis <85	26 (11,4)	28 (10,6)	22 (9,1)	21 (8,2)	48 (10,2)	49 (9,5)
≥85	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	2 (0,8)	0 (0,0)	3 (0,6)
Geschlecht, N (%)						
männlich	169 (73,8)	194 (73,5)	168 (69,1)	178 (70,6)	337 (71,4)	372 (72,1)
weiblich	60 (26,2)	70 (26,5)	75 (30,9)	74 (29,4)	135 (28,6)	144 (27,9)
Ethnie, N (%)						
uramerikanisch	2 (0,9)	6 (2,3)	0 (0,0)	2 (0,8)	2 (0,4)	8 (1,6)
asiatisch	70 (30,6)	84 (31,8)	71 (29,2)	79 (31,3)	141 (29,9)	163 (31,6)
schwarz	2 (0,9)	1 (0,4)	8 (3,3)	5 (2,0)	10 (2,1)	6 (1,2)
pazifisch	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
kaukasisch	142 (62,0)	165 (62,5)	163 (67,1)	166 (65,9)	305 (64,6)	331 (64,1)
fehlend*	13 (5,7)	8 (3,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	14 (3,0)	8 (1,6)
Region, N (%)						
Australien / Neuseeland / Südafrika	5 (2,2)	1 (0,4)	3 (1,2)	1 (0,4)	8 (1,7)	2 (0,4)
Ostasien	67 (29,3)	79 (29,9)	66 (27,2)	70 (27,8)	133 (28,2)	149 (28,9)
Osteuropa	42 (18,3)	42 (15,9)	35 (14,4)	28 (11,1)	77 (16,3)	70 (13,6)
Indien	2 (0,9)	4 (1,5)	5 (2,1)	8 (3,2)	7 (1,5)	12 (2,3)
Lateinamerika	17 (7,4)	20 (7,6)	18 (7,4)	14 (5,6)	35 (7,4)	34 (6,6)
Nordamerika	41 (17,9)	43 (16,3)	63 (25,9)	69 (27,4)	104 (22,0)	112 (21,7)
Westeuropa	55 (24,0)	75 (28,4)	53 (21,8)	62 (24,6)	108 (22,9)	137 (26,6)

Studie	TONADO 1		TONADO 2		TONADO 1+2	
	Tiotropium+ Olodaterol N=229	Tiotropium N=264	Tiotropium+ Olodaterol N=243	Tiotropium N=252	Tiotropium+ Olodaterol N=472	Tiotropium N=516
Rauchverhalten, N (%)						
Nieraucher	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ex-Raucher	134 (58,5)	150 (56,8)	121 (49,8)	158 (62,7)	255 (54,0)	308 (59,7)
Aktive Raucher	95 (41,5)	114 (43,2)	122 (50,2)	94 (37,3)	217 (46,0)	208 (40,3)
Erkrankungsstadium, N (%)						
Schweregrad I: ≥80% Soll**	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schweregrad II: 50% bis <80% Soll	144 (62,9)	156 (59,1)	145 (59,7)	158 (62,7)	289 (61,2)	314 (60,9)
Schweregrad III: 30% bis <50% Soll	64 (27,9)	74 (28,0)	82 (33,7)	80 (31,7)	146 (30,9)	154 (29,8)
Schweregrad IV: <30% Soll	21 (9,2)	34 (12,9)	16 (6,6)	14 (5,6)	37 (7,8)	48 (9,3)
FEV₁ (%)						
Mittelwert (SD)	53,85 (15,325)	51,80 (15,838)	52,52 (15,102)	54,38 (14,763)	53,16 (15,209)	53,06 (15,362)
Median	55,80	53,44	53,23	55,45	54,46	54,47
Min - Max	17,56-79,45	14,05-78,48	17,78-79,37	14,36-79,33	17,56-79,45	14,05-79,33
BMI (kg/m²)						
N	222	263	239	250	461	513
Mittelwert (SD)	25,4 (5,0)	25,5 (4,8)	26,1 (5,8)	26,2 (6,2)	25,8 (5,4)	25,8 (5,5)
Median	24,7	25,1	24,9	25,0	24,8	25
Min - Max	15,1-44,1	15,8-43,7	14,0-42,8	15,6-49,2	14,0-44,1	15,6-49,2
Exazerbationshäufigkeit im Jahr vor Studieneinschluss						
0	--	--	--	--	326 (69,1)	361 (70,0)
1	--	--	--	--	117 (24,8)	118 (22,9)
2	--	--	--	--	18 (3,8)	24 (4,7)
>2	--	--	--	--	11 (2,3)	13 (2,5)
* Diese Kategorie enthält 37 Patienten aus Zentren in Frankreich, deren Ethnienzugehörigkeit nicht erfasst werden durfte (über alle Behandlungsgruppen hinweg). ** FEV ₁ (Sollwert=100%)						

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulation (Teilpopulation 2) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	TONADO 1		TONADO 2		TONADO 1+2	
	Tiotropium+ Olodaterol N=45	Tiotropium N=28	Tiotropium+ Olodaterol N=31	Tiotropium N=40	Tiotropium+ Olodaterol N=76	Tiotropium N=68
Alter (Jahre)						
Mittelwert (SD)	64,2 (7,7)	65,5 (8,2)	61,7 (8,3)	63,6 (8,5)	63,1(8,0)	64,4 (8,4)
Median	65	64,5	63	64	64	64
Min - Max	45-81	52-83	45-76	43-80	45-81	43-83
Altersklassen, N (%)						
<65	21 (46,7)	14 (50,0)	18 (58,1)	22 (55,0)	39 (51,3)	36 (52,9)
65 bis <75	19 (42,2)	10 (35,7)	12 (38,7)	12 (30,0)	31 (40,8)	22 (32,4)
75 bis <85	5 (11,1)	4 (14,3)	1 (3,2)	6 (15,0)	6 (7,9)	10 (14,7)
≥85	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Geschlecht, N (%)						
männlich	30 (66,7)	19 (67,9)	22 (71,0)	32 (80,0)	52 (68,4)	51 (75,0)
weiblich	15 (33,3)	9 (32,1)	9 (29,0)	8 (20,0)	24 (31,6)	17 (25,0)
Ethnie, N (%)						
uramerikanisch	1 (2,2)	1 (3,6)	1 (2,5)	0 (0,0)	1 (1,3)	2 (2,9)
asiatisch	8 (17,8)	3 (10,7)	5 (12,5)	5 (16,1)	13 (17,1)	8 (11,8)
schwarz	1 (2,2)	0 (0,0)	1 (2,5)	0 (0,0)	1 (1,3)	1 (1,5)
pazifisch	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
kaukasisch	34 (75,6)	22 (78,6)	33 (82,5)	26 (83,9)	60 (78,9)	55 (80,9)
fehlend*	1 (2,2)	2 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,3)	2 (2,9)
Region, N (%)						
Australien / Neuseeland / Südafrika	1 (2,2)	0 (0,0)	4 (12,9)	5 (12,5)	5 (6,6)	5 (7,4)
Ostasien	7 (15,6)	1 (3,6)	4 (12,9)	4 (10,0)	11 (14,5)	5 (7,4)
Osteuropa	7 (15,6)	3 (10,7)	6 (19,4)	9 (22,5)	13 (17,1)	12 (17,6)
Indien	1 (2,2)	2 (7,1)	1 (3,2)	1 (2,5)	2 (2,6)	3 (4,4)
Lateinamerika	16 (35,6)	5 (17,9)	5 (16,1)	8 (20,0)	21 (27,6)	13 (19,1)
Nordamerika	6 (13,3)	10 (35,7)	0 (0,0)	2 (5,0)	6 (7,9)	12 (17,6)
Westeuropa	7 (15,6)	7 (25,0)	11 (35,5)	11 (27,5)	18 (23,7)	18 (26,5)

Studie	TONADO 1		TONADO 2		TONADO 1+2	
	Tiotropium+ Olodaterol N=45	Tiotropium N=28	Tiotropium+ Olodaterol N=31	Tiotropium N=40	Tiotropium+ Olodaterol N=76	Tiotropium N=68
Rauchverhalten, N (%)						
Nieraucher	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ex-Raucher	35 (77,8)	21 (75,0)	22 (71,0)	27 (67,5)	57 (75,0)	48 (70,6)
Aktive Raucher	10 (22,2)	7 (25,0)	9 (29,0)	13 (32,5)	19 (25,0)	20 (29,4)
Erkrankungsstadium, N (%)						
Schweregrad I: ≥80% Soll**	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schweregrad II: 50% bis <80% Soll	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schweregrad III: 30% bis <50% Soll	37 (82,2)	20 (71,4)	23 (74,2)	21 (52,5)	60 (78,9)	41 (60,3)
Schweregrad IV: <30% Soll	8 (17,8)	8 (28,6)	8 (25,8)	19 (47,5)	16 (21,1)	27 (39,7)
FEV₁ (%)						
Mittelwert (SD)	37,23 (6,936)	36,09 (8,618)	34,59 (9,149)	32,01 (8,663)	36,15 (7,963)	33,69 (8,816)
Median	38,10	37,43	33,48	31,07	36,69	33,15
Min - Max	24,87-49,77	20,40-48,91	11,82-49,21	13,04-46,95	11,82-49,77	13,04-48,91
BMI (kg/m²)						
N	45	28	31	39	76	67
Mittelwert (SD)	25,5 (45,7)	27,6 (6,5)	25,8 (6,1)	23,3 (3,7)	25,6 (5,3)	25,1 (5,5)
Median	25,6	26,7	24,9	22,4	25,5	24,8
Min - Max	16,6-36,9	17,4-42,7	16,8-39,7	17,5-31,2	16,6-39,7	17,4-42,7
Exazerbationshäufigkeit im Jahr vor Studieneinschluss						
2	--	--	--	--	43 (56,6)	38 (55,9)
>2	--	--	--	--	33 (43,4)	30 (44,1)
* Diese Kategorie enthält 5 Patienten aus Zentren in Frankreich, deren Ethnienzugehörigkeit nicht erfasst werden durfte (über alle Behandlungsgruppen hinweg). ** FEV ₁ (Sollwert=100%)						

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Zusammenfassung der Studien

Bei den Studien TONADO 1 und 2 handelte es sich jeweils um fünfarmige, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase-III-Studien im Parallelgruppen-Design zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit der festen Wirkstoffkombination von Tiotropium+Olodaterol in den Dosierungen 5 µg/5 µg bzw. 2,5 µg/5 µg gegenüber den Einzelsubstanzen bei Patienten mit COPD (Tabelle 4-9). Die Zulassungsstudien waren in Absprache mit den Zulassungsbehörden und entsprechend der Forderung nach Replikation der Studienergebnisse als Schwesterstudien nach identischen Studienprotokollen konzipiert und durchgeführt worden. Die multinationale, multizentrische TONADO 1 Studie wurde an 239 Zentren in 25 Ländern durchgeführt und die multinationale, multizentrische TONADO 2 Studie an 241 Zentren in 24 Ländern. Die Randomisierung auf die Behandlungsarme erfolgte im Verhältnis 1:1:1:1:1.

In die Studien wurden COPD-Patienten ab 40 Jahren eingeschlossen, die eine Raucheranamnese von mindestens 10 Packungsjahren hatten. Die COPD-Diagnosestellung erfolgte gemäß Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)-Report und umfasste Patienten der Schweregrade II-IV, mit einem post-bronchodilatatorischen FEV₁ von unter 80% des Sollwertes, sowie bei Visite 1 (Screening-Visit) einem post-bronchodilatatorischen FEV₁/forcierte Vitalkapazität (forced vital capacity, FVC)-Verhältnis von unter 70%. Alle weiteren Ein- und Ausschlusskriterien der Studienteilnehmer sind in Anhang 4-E aufgelistet.

Die primären Endpunkte der einzelnen Studien waren jeweils die FEV₁ AUC_{0-3h}-Response an Tag 169 und die FEV₁-Talwert-Response an Tag 170. Des Weiteren wurde eine präspezifiziert geplante gepoolte Analyse der beiden Studien durchgeführt. Der primäre Endpunkt der gepoolten Analysen war der SGRQ-Gesamtwert am Tag 169.

Beide Studien schlossen neben dem zulassungskonformen Arm Tiotropium 5 µg/Olodaterol 5 µg noch einen weiteren Tiotropium/Olodaterol-Behandlungsarm mit einer niedrigeren Dosierung ein, der nicht der deutschen Zulassung entspricht und daher im Folgenden nicht dargestellt wird. Als Vergleichsgruppe wird im vorliegenden Dossier die Tiotropium 5 µg-Behandlungsgruppe dargestellt, eine Dosierung, die in der Studie entsprechend der aktuell gültigen Fachinformation verabreicht wurde.

Notfallmedikation war in beiden Studien erlaubt, falls diese vom Patienten oder dem Prüfarzt als medizinisch notwendig erachtet wurde. Eine Therapie mit ICS konnte unabhängig vom Schweregrad und der Exazerbationshäufigkeit der Patienten als Begleittherapie fortgeführt werden. Bei Patienten, die vor Einschluss in die Studie eine Behandlung mit einem Fixdosis-Kombinationsarzneimittel aus einem langwirksamen Beta-2-Sympathomimetikum (long-acting beta2-agonist, LABA) und ICS erhalten hatten, wurde diese während der Run-in Phase auf eine ICS-Monotherapie umgestellt.

Um die in dieser Nutzenbewertung gestellten Fragen (siehe Abschnitt 4.2.1) beantworten zu können, wurden zwei Teilpopulationen der beiden Studien analysiert. Hierbei wurden diejenigen Patienten aus der Studienpopulation ausgeschlossen, deren ICS-Begleittherapie nicht leitlinienkonform im Sinne der NVL gewesen sein könnte:

- Teilpopulation 1 waren somit alle Patienten mit COPD-Schweregrad II ohne eine Einnahme von ICS bei Studienbeginn und Patienten mit COPD-Schweregrad III-IV mit weniger als zwei Exazerbationen im Vorjahr ohne ICS-Therapie bei Studienbeginn.
- Teilpopulation 2 waren somit alle Patienten mit COPD-Schweregrad III-IV mit Einnahme von ICS bei Studienbeginn und mit mindestens zwei Exazerbationen im Vorjahr.

Da beide Studien auf dem gleichen Protokoll basieren, werden nur die gepoolten Daten der TONADO 1+2 Studien für die unterschiedlichen Teilpopulationen diskutiert. Unterstützend werden zudem die Ergebnisse der Einzelstudien dargestellt. Wie aus Tabelle 4-11 ersichtlich ist, waren die Patienten in den relevanten Teilpopulationen jeweils in beiden Behandlungsgruppen hinsichtlich Demografie sowie krankheitsspezifischer Patientencharakteristika ausgeglichen.

Die Ergebnisse der Endpunkte wurden auf der Basis des „Treated Set“ (TS) (Demografie, Sicherheitsendpunkte) und eines daraus resultierenden „Full Analysis Set“ (FAS) (Wirksamkeitsendpunkte) ausgewertet. Das „TS“ umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Das „FAS“ umfasst alle Patienten aus dem „TS“, die sowohl zu Baseline als auch zu mindestens einem post-Baseline Zeitpunkt vor oder zu Woche 24 eine Beurteilung für einen der primären oder key-sekundären Endpunkte hatten. Die Patienten wurde für die Analyse der Behandlung zugeordnet, mit der sie zu Anfang der Studie tatsächlich behandelt wurden („as treated“). Im Fall, dass ein Patient während des Behandlungszeitraums teilweise die falsche Behandlung erhalten hatte, wurde er gemäß der anfänglichen Behandlung analysiert, also unter der Behandlung, die er auch zum Tag 1 erhalten hatte. Die Übersicht über Protokollverletzungen zeigt, dass die gewählte Analyse sich nicht von einer Analyse gemäß Randomisierung unterscheidet. Es kann daher eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips angenommen werden.

Die Ergebnisse der relevanten Endpunkte werden für die einzelnen Teilpopulationen separat dargestellt und diskutiert.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die in die TONADO Studien eingeschlossenen Patientenpopulationen können hinsichtlich demografischer und krankheitsspezifischer Faktoren als repräsentativ für den deutschen Versorgungskontext angesehen werden. Das durchschnittliche Alter lag in der kombinierten Analyse der TONADO 1 und 2 Studien bei etwa 63 Jahren. Die Prävalenz der COPD steigt generell mit zunehmendem Alter, mit einem steilen Anstieg ab dem 40. Lebensjahr (Bundesärztekammer et al., 2012). Das durchschnittliche Alter der COPD-Patienten in den

TONADO Studien deckt sich mit den Angaben aus dem DMP COPD in der Region Nordrhein, in dem das mittlere Alter der Patienten im Jahr 2013 ebenfalls bei 63 Jahren lag (Nordrheinische Gemeinsame Einrichtung. Disease-Management-Programme GbR, 2013). Auch in einer umfangreichen Studie zur Prävalenz der COPD in Deutschland (Burden of Obstructive Lung Disease [BOLD]-Studie) zeigte sich eine Zunahme der COPD-Prävalenz in Abhängigkeit vom Lebensalter. So lag die Prävalenz bei 40- bis 49-Jährigen bei 3% und bei über 70-Jährigen bereits über 25% (Geldmacher et al., 2008). Entsprechend wurden in die Studien nur Patienten über 40 Jahren eingeschlossen.

Die betrachtete Zielpopulation bestand zu 72% aus Männern. Die Geschlechterverteilung ist mit der Verteilung aus der BOLD-Studie vergleichbar, in der der Anteil der männlichen Patienten mit COPD bei 66,6% lag. Bislang waren von der COPD hauptsächlich Männer betroffen. Aufgrund des veränderten Rauchverhaltens bei Frauen, vor allem in den jüngeren Altersgruppen, ist in den kommenden Jahren jedoch eine deutliche Zunahme der COPD-Prävalenz in der weiblichen Bevölkerung zu erwarten. Dieser Wandel in der COPD-Prävalenzverteilung wird sich jedoch zunächst auf jüngere Altersklassen auswirken. In der Altersklasse der in die Studien eingeschlossenen Patienten (63 Jahre im Mittel) lag die Prävalenz der COPD in der BOLD-Studie bei Männern deutlich höher als bei Frauen (22,4% versus 10,5%) (Geldmacher et al., 2008).

Die in die Studien eingeschlossenen Patienten waren entweder aktive oder ehemalige Raucher. Tabakrauchen stellt weltweit den bedeutendsten Risikofaktor für die Entwicklung der COPD dar (GOLD, 2015). Auch in der BOLD-Studie lag die COPD-Prävalenz bei Nierauchern deutlich unter der von aktiven und ehemaligen Rauchern. Bei COPD-Patienten, die nie geraucht haben, handelte es sich zum großen Teil um ältere Personen ohne Symptome, die aufgrund von Spirometriedaten als Patienten mit COPD-Schweregrad I eingestuft wurden (Geldmacher et al., 2008). So liegt die Prävalenz der COPD mit einem mittleren Schweregrad (Schweregrad II oder höher) bei Patienten, die nie geraucht haben, bei weniger als 4% (Lamprecht et al., 2011). In den hier untersuchten Studien wurden vor allem Patienten mit höheren Schweregraden eingeschlossen, in denen der Anteil an Patienten, die nie geraucht haben, demnach vernachlässigbar gering wäre.

Gemäß NVL (Bundesärztekammer et al., 2012) ist für Patienten mit COPD-Schweregrad I lediglich eine Behandlung mit kurzwirksamen Bronchodilatoren bei Bedarf angezeigt. Diese COPD-Patienten sind demnach nicht in der Zielpopulation von Spiolto[®] Respimat[®] und werden demzufolge nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Die Verteilung der COPD-Schweregrade II-IV entspricht im Wesentlichen der Verteilung dieser Schweregrade im DMP (Nordrheinische Gemeinsame Einrichtung. Disease-Management-Programme GbR, 2013).

Die im Rahmen der TONADO Studien angewendeten Einschlusskriterien sowie die durchgeführten Untersuchungen zur Bewertung der Response entsprechen den Angaben zur Diagnostik der COPD der letztgültigen NVL.

Die in den Studien untersuchte Dosierung des zu bewertenden Arzneimittels entspricht der in Deutschland zugelassenen Dosierung. Die Einnahme von ICS war vor und während der Studie für alle Patienten erlaubt. Die in ihrer Gültigkeit offiziell abgelaufene NVL zur COPD empfiehlt für Patienten ab COPD-Schweregrad III mit wiederholten Exazerbationen (>1 pro Jahr) die zusätzliche Gabe von ICS (Bundesärztekammer et al., 2012). Gemäß dieser Therapieempfehlung empfiehlt der G-BA für diese Patientengruppe ICS als Bestandteil der zVT (G-BA, 2014e). Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt basierend auf den Empfehlungen der zVT durch den G-BA daher getrennt für Patienten mit COPD-Schweregrad II oder III-IV mit höchstens einer Exazerbation pro Jahr (Teilpopulation 1) und Patienten mit COPD-Schweregrad III-IV mit mindestens zwei Exazerbationen pro Jahr (Teilpopulation 2).

Ergebnisse aus dem DMP COPD in der Region Nordrhein, in dem medikamentöse Verordnungen von überwiegend hausärztlich betreuten Patienten untersucht wurden, zeigen den Einsatz von ICS in 37% bis 64% der COPD-Patienten (Kretschman et al., 2011). Gemäß NVL ist der Einsatz von ICS nur bei COPD-Patienten mit den Schweregraden III und IV empfohlen. Dieser Patientenanteil beträgt im DMP Nordrhein nur etwa 30%. Weniger als 4% der Gesamtpopulation aus dem DMP hatten in den letzten 6 Monaten zwei und mehr Exazerbationen (Nordrheinische Gemeinsame Einrichtung. Disease-Management-Programme GbR, 2013). Diese Daten verdeutlichen, dass nur ein sehr geringer Anteil an Patienten für eine leitliniengerechte Therapie mit ICS vorgesehen sein dürfte. Die tatsächliche Anzahl der mit ICS behandelten Patienten ist jedoch deutlich höher. Der Einsatz von ICS bei COPD-Patienten im Versorgungsalltag weicht demnach deutlich von der leitliniengerechten ICS-Gabe ab.

Die Analyse der vorliegenden Daten unter Berücksichtigung der NVL in zwei Teilpopulationen lässt daher einen großen Teil der Patienten aus der Versorgungsrealität unberücksichtigt. Diese umfassen Patienten mit COPD-Schweregrad II, die mit ICS behandelt werden, Patienten mit COPD-Schweregrad III oder IV, die mit ICS behandelt werden, obwohl sie höchstens eine Exazerbation im Jahr vor Beginn der ICS-Therapie hatten, und Patienten mit COPD-Schweregrad III oder IV mit zwei oder mehr Exazerbationen pro Jahr, die nicht mit ICS behandelt werden. Der maßgebliche Referenzzeitraum für die Erhebung der Exazerbationsanzahl ist gemäß der Richtlinie für klinische Studien im Indikationsgebiet der EMA (EMA, 2012) das Jahr vor Studieneinschluss. Es ist jedoch zu erwarten, dass die Anzahl an Exazerbationen im Jahr vor Studienbeginn verglichen mit dem Jahr, in dem die Indikation für eine ICS-Therapie gestellt wurde, bereits abgenommen hat und auch die Anzahl der Exazerbationen pro Jahr variiert. Grundsätzlich erlauben klinische Studien die Fortführung einer Therapie mit ICS. Auch in den in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien wurde kein Einfluss auf den Gebrauch von ICS vor und während der Studie genommen. Es ist davon auszugehen, dass einige Patienten, deren ICS-Gebrauch leitlinienkonform initiiert wurde, zu Beginn der Studie nicht das Kriterium, mindestens zwei Exazerbationen im Vorjahr erlitten zu haben, erfüllten. Durch die Betrachtung der Exazerbationsanzahl bezogen auf das Jahr vor Studienbeginn werden demnach Patienten aus der Analyse ausgeschlossen, obwohl diese unter Umständen leitlinienkonform (nämlich auf Grundlage der Exazerbationszahl im Jahr vor Beginn der ICS-Therapie) mit ICS behandelt wurden. Demzufolge ist der

leitlinienkonforme Einsatz von ICS innerhalb einer klinischen Studie nicht oder nur näherungsweise überprüfbar und die Zuordnung zur Teilpopulation 2, die sich aus den Empfehlungen des G-BA ableitet, nur unvollständig möglich (siehe hierzu auch Abschnitte 4.2.1, 4.4.1 und 4.4.2).

In den Studien TONADO 1+2 wurden in beiden Behandlungsgruppen etwas mehr als 500 Patienten mit COPD-Schweregrad III und IV behandelt. Jeweils etwa 200 Patienten waren Patienten, die gemäß der letztgültigen NVL keine ICS-Therapie erhalten haben und daher Teilpopulation 1 zugeordnet wurden. Jeweils etwa 70 Patienten wurden sicher leitlinienkonform mit ICS behandelt, da sie zwei oder mehr Exazerbationen im Jahr vor Studienbeginn hatten, und wurden Teilpopulation 2 zugeordnet. Demnach wurden etwa 50% der Patienten mit COPD-Schweregrad III oder IV aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen. Ähnliches gilt für Patienten mit COPD-Schweregrad II - etwa 40% dieser Patienten wurden aufgrund der nicht-leitlinienkonformen Gabe von ICS ausgeschlossen (BI, 2014c). Die strenge Beachtung der in der NVL empfohlenen Gabe von ICS führt also zum Ausschluss von Patienten aus der Nutzenbewertung, die gemäß Fachinformation für eine Behandlung mit Spiolto[®] Respimat[®] in Frage kommen, im deutschen Versorgungskontext behandelt werden und für die Daten vorliegen, jedoch nicht eindeutig feststellbar ist, ob sie zweifelsfrei leitlinienkonform behandelt wurden.

Aus den oben genannten Gründen spiegelt eine Analyse der Daten unter Berücksichtigung der Behandlungsempfehlungen der NVL, wie vom G-BA gefordert, den Versorgungsalltag nicht adäquat wider und führt zum Ausschluss einer beträchtlichen Anzahl an im Rahmen des Studienprogramms mit Spiolto[®] Respimat[®] behandelten Patienten aus der Nutzenbewertung.

Die Analyse der Daten von Patienten, die leitlinienkonform behandelt wurden, ist nur für Teilpopulation 1 vollständig möglich. Für Teilpopulation 2 ist aufgrund des Bezugszeitraums der Betrachtung der Exazerbationshäufigkeit nicht feststellbar, ob die ICS-Therapie leitlinienkonform initiiert wurde. Es können lediglich näherungsweise diejenigen Patienten der Teilpopulation 2 zugeordnet werden, die mindestens zwei Exazerbationen im Jahr vor Studienbeginn erlitten. Dadurch kann Teilpopulation 2 nicht vollständig betrachtet werden und die Aussagen für diese Population sind daher als nicht valide anzusehen.

Für die Beschreibung des Zusatznutzens (Abschnitt 4.4.2) werden für die vorliegende Nutzenbewertung die Ergebnisse für die Gesamtpopulation der Studien ohne Berücksichtigung der begleitenden ICS-Therapie unterstützend dargestellt, um einen adäquaten Bezug zum Versorgungskontext zu gewährleisten. Ein Zusatznutzen wird für diese Populationen nicht abgeleitet.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
TONADO 1	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
TONADO 2	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den TONADO Studien handelt es sich um multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Vergleichsstudien. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat (computergestützt) generiert. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt mithilfe eines interaktiven Sprach- oder Webdialogsystems (IVRS [Interactive Voice Response System] oder IWRS [Interactive Web Response System]). Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren über die gesamte Studiendauer verblindet. Auf Studienebene wird das Verzerrungspotenzial für beide Studien daher als niedrig bewertet.

Aus den Studien wurden jeweils gemäß der relevanten Fragestellung zwei Teilpopulationen identifiziert und Re-Analysen durchgeführt. Für Teilpopulation 2 muss jedoch berücksichtigt werden, dass nicht alle Patienten der Studien, die dieser Teilpopulation entsprachen auch eingeschlossen werden konnten. Patienten mit Schweregrad II oder Patienten, für die bei Studienbeginn eine Einnahme von ICS dokumentiert war, die jedoch weniger als zwei Exazerbationen im Vorjahr hatten, wurden in dieser Population nicht berücksichtigt. Es ist jedoch davon auszugehen, dass einige dieser Patienten aufgrund des Auftretens von mindestens zwei Exazerbationen im Jahr vor Initiierung der ICS-Therapie leitlinienkonform mit ICS behandelt werden. Durch die Betrachtung der Exazerbationsanzahl bezogen auf das Jahr vor Studienbeginn werden demnach Patienten aus der Analyse ausgeschlossen, obwohl diese unter Umständen leitlinienkonform mit ICS behandelt wurden. Die Anzahl dieser Patienten ist wahrscheinlich erheblich, da die Zahl an Patienten mit COPD-Schweregrad III und IV, die im Jahr vor Studienbeginn genau eine Exazerbation erlitten haben und zu Studienbeginn mit ICS behandelt wurden, in etwa so hoch ist wie die gesamte Teilpopulation 2 (Tiotropium+Olodaterol: 87 Patienten; Tiotropium: 78 Patienten). Dieser Aspekt der Evidenzbewertung betrifft nicht die interne, sondern die externe Validität der Studienergebnisse und beeinflusst die Einschätzung auf Studienebene (interne Validität)

daher nicht. Die Diskussion über potenzielle Limitationen der Übertragbarkeit der Ergebnisse (externe Validität) für Teilpopulation 2 ist in Abschnitt 4.4.1 zu finden.

Anmerkung zur Strukturierung des Ergebnisteils

Im Folgenden werden die relevanten Teilpopulationen separat betrachtet. An die Präsentation der Resultate zu den patientenrelevanten Endpunkten und den entsprechenden Subgruppenanalysen für Teilpopulation 1 folgt analog die Darstellung der Teilpopulation 2.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien – Teilpopulation 1

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	TONADO 1	TONADO 2	TONADO 1+2 (gepoolt)
Mortalität			
UE mit Todesfolge	ja	ja	ja
Morbidität			
Alle Exazerbation Moderate und schwere Exazerbationen Moderate Exazerbationen ^a Schwere Exazerbationen	ja	ja	ja
Transition Dyspnea Index (TDI)- Gesamtwert (Woche 24 und Woche 52)	ja	ja	ja
TDI Responder (Woche 24)	ja	ja	ja
Veränderung im FEV ₁ AUC _{0-3h} (Woche 24 und Woche 52)	ja	ja	ja
Veränderung im FEV ₁ -Talwert (Woche 24 und Woche 52)	ja	ja	ja
Einsatz von Notfallmedikation	ja	ja	ja
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)- Gesamtwert (Woche 24 und Woche 52)	ja	ja	ja
SGRQ (≤ -4 Punkte) Responder (Woche 24)	ja	ja	ja
Patient's Global Rating (PGR)	ja	ja	ja
Verringerung von UE			
Unerwünschte Ereignisse (UE)	ja	ja	ja
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	ja	ja	ja
Therapieabbrüche aufgrund von UE	ja	ja	ja
UE von besonderem Interesse	ja	ja	ja
a: post hoc-definierter Endpunkt			

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT (Teilpopulation 1)

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch

dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1 Mortalität – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-15: Operationalisierung der Mortalität

Studie	Operationalisierung
TONADO 1/ TONADO 2	Gesamtmortalität – Anzahl und Anteil der Patienten mit einem tödlich verlaufenden UE während der Behandlung mit der Studienmedikation bis zum Ende der Nachbeobachtungsphase (21 Tage nach letzter Gabe der Studienmedikation)

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 1

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verbindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TONADO 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TONADO 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Studien TONADO 1 und TONADO 2 waren nicht darauf ausgelegt, die Gesamtmortalität zu untersuchen. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden die im Rahmen der Erfassung und Dokumentation von UE berichteten Todesfälle herangezogen. Gemäß Studienprotokoll und TSAP wurden tödlich verlaufende UE während der Behandlungsdauer und bis 21 Tage danach deskriptiv berichtet. Die Auswertung erfolgte für das „TS“, also alle Patienten, die Studienmedikation erhalten hatten und für die die Einnahme von mindestens einer Dosis der Studienmedikation dokumentiert wurde. Die Zuordnung der Patienten auf die Behandlungsgruppen erfolgte für die Analyse entsprechend der Behandlung („as treated“).

Das Gesamtüberleben zählt aufgrund seiner eindeutigen und klaren Bestimmbarkeit zu den sogenannten „harten“ klinischen Endpunkten, da es verlässlich und unabhängig von subjektiven Einschätzungen durch Patienten oder andere Befunder erhoben werden kann.

Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren Patienten und Prüfarzte verblindet. Weiterhin liegen keine Aspekte vor, die Hinweise auf Verzerrung geben, und es bestehen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Daher wird für diesen Endpunkt das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Die Ergebnisse zur Mortalität aus den Studien TONADO 1 und 2 sind in Tabelle 4-17 dargestellt.

Tabelle 4-17: Ergebnisse zur Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 1

Studie	Tiotropium+ Olodaterol		Tiotropium		Behandlungseffekt Tiotropium+Olodaterol vs. Tiotropium		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
TONADO 1+2	472	7 (1,5)	516	7 (1,4)	1,09 [0,39; 3,09]; 0,8666	1,09 [0,38; 3,14]; 0,8666	0,13 [-1,35; 1,60]; 0,8668
Studie (<i>Interaktionstest*</i> : 0,5253)							
TONADO 1	229	4 (1,7)	264	3 (1,1)	1,54 [0,35; 6,80]; 0,5708	1,55 [0,34; 6,98]; 0,5707	0,61 [-1,51; 2,73]; 0,5734
TONADO 2	243	3 (1,2)	252	4 (1,6)	0,78 [0,18; 3,44]; 0,7404	0,78 [0,17; 3,50]; 0,7403	0,35 [-2,43; 1,72]; 0,7391
* Test auf Interaktion basierend auf der Q-Statistik basierend auf dem Relativen Risiko Analyse Set: TS							

Weder in der kombinierten Analyse (Tiotropium+Olodaterol vs. Tiotropium: 1,5% vs. 1,4%) der beiden Studien noch in den Einzelstudien (TONADO 1: 1,7% vs. 1,1%; TONADO 2: 1,2% vs. 1,6%) ergaben sich bezüglich der Anzahl der Todesfälle statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Kombinationstherapie Tiotropium+Olodaterol und der Tiotropium-Therapie.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Wie in Abschnitt 4.2.5.3 beschrieben, wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Daten der beiden Studien kombiniert im Rahmen einer a priori geplanten Meta-Analyse mit individuellen Patientendaten analysiert. Forest-Plots wurden daher ohne Gesamtschätzer dargestellt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

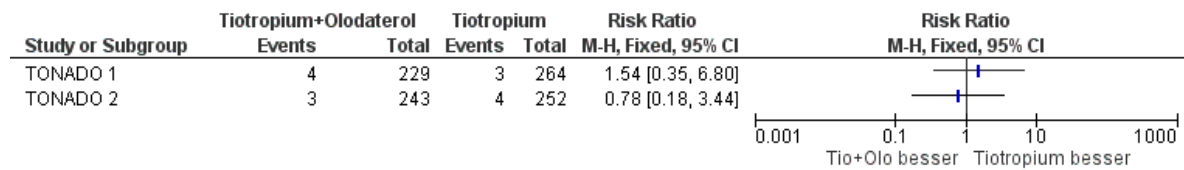


Abbildung 2: Meta-Analyse für Mortalität aus RCT; Tiotropium+Olodaterol versus Tiotropium (Teilpopulation 1)

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Bezüglich der Erfassung des Endpunktes Gesamtmortalität gibt es keine Unterschiede zwischen Deutschland und anderen Ländern. Die Studienergebnisse zu diesem Endpunkt sind daher auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2 Exazerbationen – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-18: Operationalisierung der Exazerbationen

Studie	Operationalisierung
TONADO 1/ TONADO 2	<p>Anzahl der Exazerbationen (analysiert als Ereignisse pro Patient/Expositionsjahr)</p> <p>Die mittlere jährliche Exazerbationsrate wurde auf der Basis eines Negativ-Binomial-Modells anhand der Anzahl der Ereignisse pro Patient adjustiert für die Dauer der Beobachtungszeit geschätzt. Folgende Exazerbationsereignisse wurden separat betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle Exazerbation • Moderate und schwere Exazerbationen • Moderate Exazerbationen (post hoc) • Schwere Exazerbationen
	<p>Eine Exazerbation wurde definiert als eine Verschlechterung oder das neue Auftreten von zwei oder mehr COPD-Symptomen (Kurzatmigkeit, Sputumvolumen, eitriges Sputum, Husten, Keuchen oder Engegefühl in der Brust) an drei oder mehr aufeinander folgenden Tagen, die eine Veränderung der Behandlung notwendig machten (Verschreibung von Antibiotika und/oder systemischen Kortikosteroiden und/oder eine Verschreibung einer neuen respiratorischen Erhaltungsmedikation).</p> <p>Exazerbationen wurden folgendermaßen klassifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mild: Verschreibung eines neuen Bronchodilatator als Erhaltungstherapie - Moderat: Einnahme von Antibiotika und/oder systemischen Kortikosteroiden ohne Hospitalisierung - Schwer: Hospitalisierung.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Exazerbationen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel- Teilpopulation 1

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TONADO 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TONADO 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

COPD-Exazerbationen wurden in den Studien TONADO 1 und TONADO 2 als UE erfasst. Die Dokumentation erfolgte auf der UE-Seite im eCRF (electronic case report form), auf der eine separate Tick-Box für Exazerbationen angelegt war (UE entspricht der BI Definition einer Exazerbation: ja oder nein). Analysiert wurden Exazerbationen auf Basis des „TS“, wobei die Zuordnung der Patienten auf die Behandlungsgruppen entsprechend der Behandlung erfolgte („as treated“). Wie im TSAP vorgesehen, wurden jährliche Exazerbationsraten im Negativ-Binomial-Modell mit dem natürlichen Logarithmus der Expositionsdauer als Offset-Variable untersucht. Patienten und Prüfärzte waren während der gesamten Studiendauer verblindet. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Da außerdem das Verzerrungspotenzial auf Studienebene jeweils niedrig ist, ist für diesen Endpunkt in beiden Studien von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen.

Die Ergebnisse zu Exazerbationen aus den Studien TONADO 1 und 2 sind in Tabelle 4-20 und Tabelle 4-21 dargestellt.

Tabelle 4-20: Ergebnisse zu Exazerbationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 1

Studie	Tiotropium+Olodaterol				Tiotropium				Behandlungseffekt Tiotropium+ Olodaterol vs. Tiotropium
	N	n (%)	Patienten- jahre	Jährliche Rate	N	n (%)	Patienten- jahre	Jährliche Rate	Raten- verhältnis* [95%-KI] p-Wert
Alle Exazerbationen									
TONADO 1 +2	472	96 (20,3)	440,2	0,31	516	118 (22,9)	471,5	0,39	0,77 [0,58; 1,03]; 0,0757
Moderate und schwere Exazerbationen									
TONADO 1 +2	472	91 (19,3)	440,2	0,29	516	112 (21,7)	471,5	0,37	0,78 [0,58; 1,04]; 0,0929
Moderate Exazerbationen									
TONADO 1 +2	472	77 (16,3)	440,2	0,24	516	102 (19,8)	471,5	0,32	0,74 [0,54; 1,01]; 0,0549
Schwere Exazerbationen									
TONADO 1 +2	472	17 (3,6)	440,2	0,05	516	16 (3,1)	471,5	0,04	1,18 [0,56; 2,48]; 0,6661
* basierend auf einem Negativ-Binomial-Modell mit Behandlung und Studie als festen Effekten und dem natürlichen Logarithmus der Expositionsdauer als Offset-Variable.									
Analyse Set: TS									

Tabelle 4-21: Ergebnisse zu Exazerbationen nach Studie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 1

Studie	Tiotropium+ Olodaterol			Tiotropium			Behandlungseffekt Tiotropium+Olodaterol vs. Tiotropium
	N	n (%)	Jährliche Rate	N	n (%)	Jährliche Rate	Ratenverhältnis* [95%-KI]
Alle Exazerbationen							
Studie (<i>Interaktionstest*</i> : 0,308)							
TONADO 1	229	49 (21,4)	0,30	264	63 (23,9)	0,45	0,67 [0,45; 1,01]
TONADO 2	243	47 (19,3)	0,31	252	55 (21,8)	0,34	0,91 [0,61; 1,36]

Studie	Tiotropium+ Olodaterol			Tiotropium			Behandlungseffekt Tiotropium+Olodaterol vs. Tiotropium
	N	n (%)	Jährliche Rate	N	n (%)	Jährliche Rate	Ratenverhältnis* [95%-KI]
Moderate und schwere Exazerbationen							
Studie (Interaktionstest*: 0,306)							
TONADO 1	229	45 (19,7)	0,28	264	60 (22,7)	0,41	0,67 [0,44; 1,02]
TONADO 2	243	46 (18,9)	0,29	252	52 (20,6)	0,32	0,92 [0,61; 1,38]
Moderate Exazerbationen							
Studie (Interaktionstest*: 0,680)							
TONADO 1	229	39 (17,0)	0,25	264	54 (20,5)	0,35	0,70 [0,45; 1,08]
TONADO 2	243	38 (15,6)	0,23	252	48 (19,0)	0,29	0,79 [0,51; 1,22]
Schwere Exazerbationen							
Studie (Interaktionstest*: 0,085)							
TONADO 1	229	6 (2,6)	0,03	264	11 (4,2)	0,06	0,54 [0,17; 1,73]
TONADO 2	243	11 (4,5)	0,06	252	5 (2,0)	0,03	2,25 [0,75; 6,76]
* basierend auf einem Negativ-Binomial-Modell							
Analyse Set: TS							

Insgesamt war die jährliche Exazerbationsrate in beiden Behandlungsgruppen gering (Tiotropium+Olodaterol vs. Tiotropium: 0,31 vs. 0,39; Ratenverhältnis [95%-KI] für alle Exazerbationen: 0,77 [0,58; 1,03]; $p=0,0757$). Auch die Raten moderater (0,24 vs. 0,32) und schwerer Exazerbationen (0,05 vs. 0,04) zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (Ratenverhältnis [95%-KI] für moderate und schwere Exazerbationen: 0,78 [0,58; 1,04]; $p=0,0929$, für moderate Exazerbationen: 0,74 [0,54; 1,01]; $p=0,0549$ und für schwere Exazerbationen: 1,18 [0,56; 2,48]; $p=0,6661$). Die Ergebnisse der kombinierten Analyse sowie die Ergebnisse der beiden einzelnen Studien zeigten mit Ausnahme der schweren Exazerbationen in der TONADO 2 Studien gleichgerichtete Effekte zugunsten Tiotropium+Olodaterol, die jedoch alle nicht statistisch signifikant waren.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt

wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Wie in Abschnitt 4.2.5.3 beschrieben, wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Daten der beiden Studien kombiniert im Rahmen einer a priori geplanten Meta-Analyse mit individuellen Patientendaten analysiert. Forest-Plots wurden daher ohne Gesamtschätzer dargestellt.

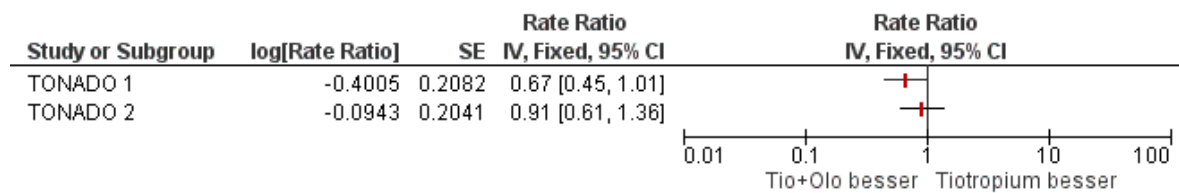


Abbildung 3: Meta-Analyse für alle Exazerbationen aus RCT; Tiotropium+Olodaterol versus Tiotropium (Teilpopulation 1)

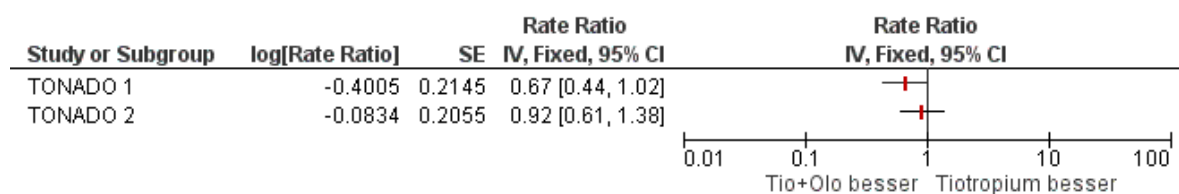


Abbildung 4: Meta-Analyse für moderate und schwere Exazerbationen aus RCT; Tiotropium+Olodaterol versus Tiotropium (Teilpopulation 1)

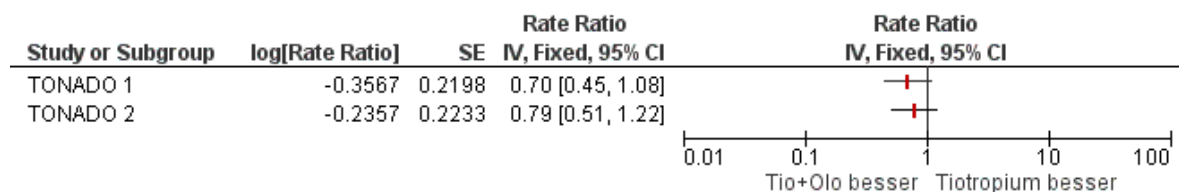


Abbildung 5: Meta-Analyse für moderate Exazerbationen aus RCT; Tiotropium+Olodaterol versus Tiotropium (Teilpopulation 1)

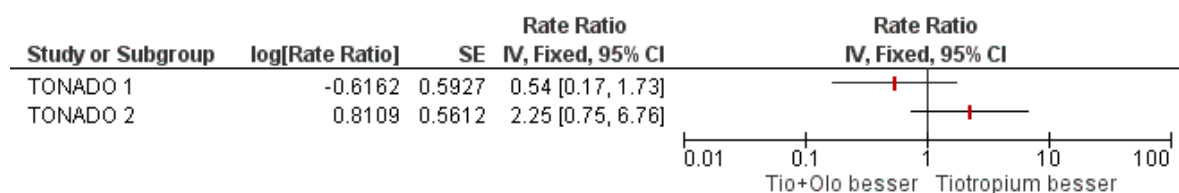


Abbildung 6: Meta-Analyse für schwere Exazerbationen aus RCT; Tiotropium+Olodaterol versus Tiotropium (Teilpopulation 1)

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Vorbeugung und Behandlung von Exazerbationen sind wichtige Therapieziele bei der Behandlung der COPD (Bundesärztekammer et al., 2012). Daher sind die Ergebnisse zu den Exazerbationen aus klinischen Studien für den deutschen Versorgungskontext von entscheidender Bedeutung.

In den im Dossier dargestellten Studien TONADO 1 und TONADO 2 waren Exazerbationen definiert als ein Komplex aus Symptomen bzw. Ereignissen der unteren Atemwege, die mit der COPD in Verbindung stehen, mindestens drei Tage andauerten und eine Veränderung der Behandlung notwendig machten (BI, 2014b; BI, 2014a). Diese Definition entspricht im Wesentlichen der in der NVL genannten Definition einer Exazerbation: „akute Verschlechterung, erkennbar an einer Zunahme von Atemnot, Husten, Auswurf, Obstruktion oder thorakaler Beklemmung (selten Fieber), die eine Änderung der Behandlung erforderlich macht“ (Bundesärztekammer et al., 2012). Damit entsprechen Exazerbationen in den hier präsentierten Studien grundsätzlich Exazerbationen im Sinne des deutschen Versorgungskontexts. Da die Exazerbationen in den Studien TONADO 1 und TONADO 2 standardisiert definiert waren, ist zudem nicht davon auszugehen, dass sich die Erfassung der Gesamtrate der Exazerbationen zwischen Deutschland und anderen Ländern unterscheidet.

Die Einstufung in mild, moderat oder schwer war in den Studien konkret definiert und unterscheidet sich daher ebenfalls nicht zwischen Deutschland und anderen Ländern. Schwere Exazerbationen waren allerdings durch die Notwendigkeit einer Hospitalisierung definiert, unterschieden sich per Definition aber ansonsten nicht von den moderaten Exazerbationen. Die Definitionen sind zwar eindeutig, ob ein Patient hospitalisiert wird oder nicht ist jedoch abhängig von der Entscheidung des behandelnden Arztes und kann durch die Strukturen des lokalen Gesundheitssystems des Patienten beeinflusst sein. Deshalb ist fragwürdig, ob die Ergebnisse aus der getrennten Darstellung der moderaten und schweren Exazerbationen auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Da die Fallzahlen in den Teilpopulationen insbesondere für die schweren Exazerbationen sehr gering sind, fallen einzelne Patientenfälle sehr stark ins Gewicht. Die Frage, ob ein Patient hospitalisiert wurde oder nicht, kann somit das Ergebnis entscheidend beeinflussen und es ist nicht gewährleistet, dass diese entscheidenden Einzelfälle auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Die zusammenfassende Darstellung von moderaten und schweren Exazerbationen ist sinnvoll, da moderate und schwere Exazerbationen definitionsgemäß vom Ausmaß der Symptome nicht unterschiedlich sein müssen, sondern die Kategorie lediglich durch eine erfolgte oder nicht erfolgte Hospitalisierung definiert ist. Patienten mit ähnlichen Symptomen können demnach, abhängig von einer erfolgten Hospitalisierung, als moderat oder schwer kategorisiert werden. Werden moderate und schwere Exazerbationen zusammengefasst, fallen die Unterschiede zwischen den verschiedenen Gesundheitssystemen weniger ins Gewicht und die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist damit besser gewährleistet.

Die hier präsentierten Ergebnisse zu Exazerbationen sind insgesamt mit hoher Wahrscheinlichkeit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.3 Transition Dyspnea Index (TDI) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-22: Operationalisierung des TDI

Studie	Operationalisierung
TONADO 1/ TONADO 2	TDI-Gesamtwert zu Woche 24 bzw. Woche 52 Anzahl und Anteil der Patienten mit einer TDI-Response, d. h. die Anzahl der Patienten mit einem TDI-Gesamtwert von mindestens einem Punkt zu Woche 24

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den TDI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 1

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TONADO 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TONADO 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Beim TDI handelt es sich um einen Fragebogen zur direkten Messung der Änderung der Dyspnoe gegenüber dem Zustand bei Studienbeginn. Der TDI misst die Ausprägung des COPD-Hauptsymptoms Dyspnoe anhand von 3 Subskalen, die jeweils Werte von -3 (große

Verschlechterung) bis +3 (große Verbesserung) annehmen können. Die Ergebnisse addieren sich zum Focal Score (TDI-Gesamtwert), dessen Wertebereich sich entsprechend von -9 bis +9 erstreckt. Ein TDI-Gesamtwert von 1 steht für eine für den Patienten wahrnehmbare Verbesserung der Atemnot gegenüber dem mit dem BDI erhobenen Zustand zu Studienbeginn. Ein TDI-Gesamtwert von 1 ist als MCID etabliert und gilt als ausreichend validiert.

In beiden Studien wurde jeweils der mittlere TDI-Gesamtwert zu Woche 24 und zu Woche 52 verglichen. Zusätzlich wurden Responderanalysen durchgeführt, in denen die Anteile der Patienten mit relevanten Verbesserungen ihrer Atembeschwerden betrachtet wurden. Als Responsekriterium war im TSAP ein TDI-Gesamtwert von mindestens einem Punkt präspezifiziert. Werte für fehlende Visiten wurden nur dann ersetzt, wenn ein Patient die Studie aufgrund einer Verschlechterung seiner COPD abgebrochen hatte. In diesem Fall wurden für den entsprechenden Patient die im Studienverlauf ungünstigsten Werte verwendet. Für die Responderanalysen wurden fehlende Werte als fehlende Response gewertet. Patienten ohne Messung zu Studienbeginn wurden von der Analyse ausgeschlossen. Insgesamt ist der Anteil der Patienten, die in der Analyse des TDI nicht berücksichtigt werden, jedoch gering (TONADO 1+2: Tiotropium+Olodaterol vs. Tiotropium: 3,4% vs. 6,2%).

Die Analyse erfolgte gemäß den Vorgaben des TSAP mittels MMRM (restricted maximum likelihood [REML]-Methode) auf der Basis des „FAS“. Die zusätzlich durchgeführten Responderanalysen wurden ebenfalls gemäß den Vorgaben des TSAP mittels eines generalisierten linearen Modell auf der Basis des „FAS“ durchgeführt. Ein Responder war ein Patient mit einem TDI-Gesamtwert von mindestens einem Punkt zu Woche 24. Patienten und Prüfarzte blieben über die gesamte Studiendauer verblindet. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Da außerdem das Verzerrungspotenzial auf Studienebene jeweils niedrig ist, ist für diesen Endpunkt in beiden Studien von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen.

Die Ergebnisse zum TDI aus den Studien TONADO 1 und 2 sind in Tabelle 4-24, Tabelle 4-25, Tabelle 4-26 und Tabelle 4-27 dargestellt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-24: Ergebnisse zum TDI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 1

Studie Zeitpunkt	Gemeinsamer Baseline-Wert (BDI)* Mittelwert (SE)	N	Wert zu Woche x Adjustierter Mittelwert (SE)**	Behandlungseffekt** Tiotropium+Olodaterol vs. Tiotropium	
				Adjustierte MWD (SE)	95%-KI p-Wert
TONADO 1+2					
Woche 24					
Tiotropium+ Olodaterol	6,86 (0,045)	456	2,02 (0,133)	0,30 (0,186)	[-0,06; 0,67]; 0,1030
Tiotropium		484	1,71 (0,130)		
Woche 52					
Tiotropium+ Olodaterol	6,86 (0,045)	456	2,22 (0,140)	0,30 (0,195)	[-0,08; 0,68]; 0,1225
Tiotropium		484	1,92 (0,136)		
* über alle Behandlungsgruppen; ** basierend auf einem MMRM-Modell mit Studie, Behandlung, geplanter Tag, geplanter Tag×Behandlung-Interaktion, Ausgangswert, Ausgangswert×geplanter Tag-Interaktion als festen Effekten und Patient als zufälligem Effekt					
Analyse Set: FAS					
Woche x steht hier für Woche 24 oder Woche 52					

Tabelle 4-25: Ergebnisse zum TDI nach Studie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 1

Studie	Tiotropium+ Olodaterol		Tiotropium		Behandlungseffekt Tiotropium+Olodaterol vs. Tiotropium
	N	Mittelwert (SE)	N	Mittelwert (SE)	MWD [95%-KI]
Studie (<i>Interaktionstest über den Studienverlauf</i> *: 0,7141)					
TDI zu Woche 24					
TONADO 1	223	1,98 (0,192)	248	1,64 (0,183)	0,34 [-0,18; 0,86]
TONADO 2	233	2,06 (0,186)	236	1,79 (0,184)	0,27 [-0,24; 0,78]
TDI zu Woche 52 (<i>Interaktionstest über den Studienverlauf</i> *: 0,7141)					
TONADO 1	223	2,08 (0,20)	248	2,02 (0,191)	0,06 [-0,48; 0,61]
TONADO 2	233	2,35 (0,197)	236	1,80 (0,195)	0,56 [0,02; 1,10]
* basierend auf einem MMRM-Modell					
Analyse Set: FAS					

Die kombinierte Analyse der beiden Studien zeigte für den TDI-Gesamtwert weder zu Woche 24 (MWD [95%-KI]: 0,30 [-0,06; 0,67]; $p=0,1030$) noch zu Woche 52 (MWD [95%-KI]: 0,30 [-0,08; 0,68]; $p=0,1225$) einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Kombinationstherapie Tiotropium+Olodaterol und Tiotropium. Bei Betrachtung der Ergebnisse in den einzelnen Studien ergab sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Tiotropium+Olodaterol (TONADO 2 zu Woche 52). Die Punktschätzer zu Woche 24 und der Punktschätzer der TONADO 1 Studie zu Woche 52 zeigten alle numerische Vorteile für Tiotropium+Olodaterol, waren aber nicht statistisch signifikant.

Die Responderanalysen zum TDI sind in Tabelle 4-26 und Tabelle 4-27 dargestellt. Da bei den vorliegenden Responderanalysen davon ausgegangen wird, dass die Responserdefinition eine Bewertung der klinischen Relevanz bereits auf individueller Ebene erlaubt, wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen auch gleichzeitig als klinisch relevant gewertet.

Tabelle 4-26: Ergebnisse zu Responderanalysen (TDI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 1

Studie	Tiotropium+ Olodaterol		Tiotropium		Behandlungseffekt Tiotropium+Olodaterol vs. Tiotropium		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Woche 24							
TONADO 1+2	456	254 (55,7)	484	245 (50,6)	1,10 [0,98; 1,24]; 0,115*	1,23 [0,95; 1,59]; 0,113*	5,1 [-1,2; 11,5]; 0,113*
* basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung und Studie als Kovariablen mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der ARR							
Analyse Set: FAS							

Tabelle 4-27: Ergebnisse zu Responderanalysen (TDI) nach Studie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 1

Studie	Tiotropium+ Olodaterol		Tiotropium		Behandlungseffekt Tiotropium+Olodaterol vs. Tiotropium
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]
Responder Woche 24					
Studie (<i>Interaktionstest</i> *: 0,929)					
TONADO 1	223	124 (55,6)	248	126 (50,8)	1,09 [0,92; 1,30]
TONADO 2	233	130 (55,8)	236	119 (50,4)	1,11 [0,93; 1,31]
* basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung als Kovariable und mit Log-Link					
Analyse Set: FAS					

In der Tiotropium+Olodaterol-Gruppe des kombinierten Datensatzes verspürten 55,7% der Patienten eine Linderung der Atemnot, in der Tiotropium-Gruppe waren es 50,6%. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI] der kombinierten Analyse: 1,10 [0,98; 1,24]; p=0,115).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Wie in Abschnitt 4.2.5.3 beschrieben, wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Daten der beiden Studien kombiniert im Rahmen einer a priori geplanten Meta-Analyse mit individuellen Patientendaten analysiert. Forest-Plots werden daher ohne Gesamtschätzer dargestellt.

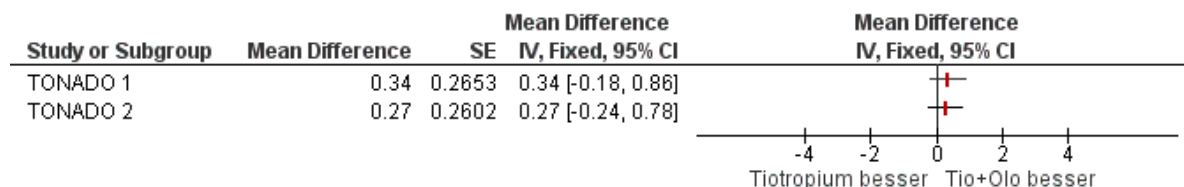


Abbildung 7: Meta-Analyse für TDI-Gesamtwert (24 Wochen) aus RCT; Tiotropium+Olodaterol versus Tiotropium (Teilpopulation 1)

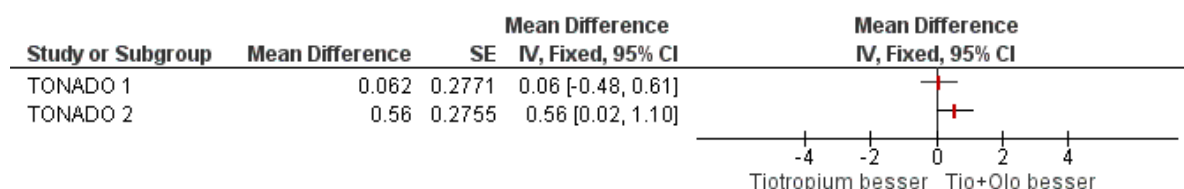


Abbildung 8: Meta-Analyse für TDI-Gesamtwert (52 Wochen) aus RCT; Tiotropium+Olodaterol versus Tiotropium (Teilpopulation 1)

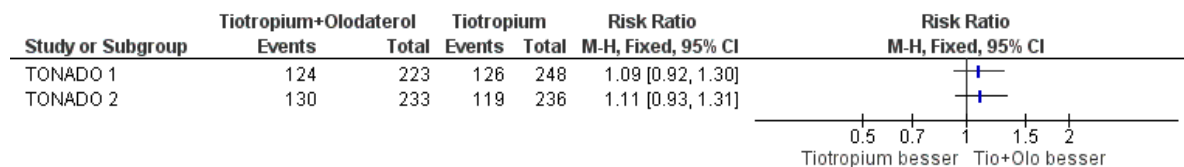


Abbildung 9: Meta-Analyse für TDI-Responder (24 Wochen) aus RCT; Tiotropium+Olodaterol versus Tiotropium (Teilpopulation 1)

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Der TDI ist ein standardisierter und validierter Fragebogen, der auch von der EMA für den Einsatz in klinischen Studien empfohlen wird (EMA, 2012). Regionale Unterschiede sind nicht zu erwarten, so dass die Ergebnisse für den TDI auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Das individuelle Dyspnoeempfinden des Patienten, das durch den TDI erfasst wird, stellt eine sinnvolle Ergänzung zur durch die Spirometrie ermittelten Lungenfunktion dar. Laut NVL konnte gezeigt werden, dass die Prognose eines Patienten sehr viel besser abgeschätzt werden kann, wenn neben der Lungenfunktionsanalyse auch das Dyspnoeempfinden, die Belastbarkeit und der BMI berücksichtigt werden (Bundesärztekammer et al., 2012). Die

Erfassung des Dyspnoeempfindens ist somit für den deutschen Versorgungskontext relevant und die Ergebnisse sind entsprechend übertragbar.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.4 Einsatz von Notfallmedikation – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-28: Operationalisierung des Einsatzes von Notfallmedikation

Studie	Operationalisierung
TONADO 1/ TONADO 2	Anzahl von Inhalationen pro Tag des Notfallmedikaments (Salbutamol) im Wochenmittel, gemittelt von Woche 1 bis 52

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Einsatz von Notfallmedikation in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 1

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TONADO 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TONADO 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Einnahme des Notfallmedikaments war während der gesamten Studiendauer, falls vom Patienten oder Arzt als notwendig angesehen, erlaubt. Die Patienten erfassten die Anzahl der inhalierten Hübe des Notfallmedikaments während der gesamten Studie in elektronischen Tagebüchern (e-Diary).

Es wurde in beiden Studien jeweils die Anzahl der Hübe pro Tag im Wochenmittel, d.h. gemittelt von Woche 1 bis Woche 52, zwischen den Behandlungsgruppen verglichen.

Die Analyse erfolgte mittels ANCOVA auf der Basis des „FAS“. Patienten und Prüfarzte blieben über die gesamte Studiendauer verblindet. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor, und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Da außerdem das Verzerrungspotenzial auf den Studienebenen jeweils niedrig ist, ist für diesen Endpunkt in beiden Studien von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen.

Die Ergebnisse zu Einsatz von Notfallmedikation aus den Studien TONADO 1 und 2 sind in Tabelle 4-30 und Tabelle 4-31 dargestellt.

Tabelle 4-30: Ergebnisse zum Einsatz von Notfallmedikation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 1

Studie Zeitpunkt	Gemeinsamer Baseline-Wert* Mittelwert (SE) [Hübe/Tag im Wochenmittel]	N	Wert im Studienverlauf Adjustierter Mittelwert (SE)** [Hübe/Tag im Wochenmittel]	Behandlungseffekt** Tiotropium+Olodaterol vs. Tiotropium	
				Adjustierte MWD (SE)	95%-KI p-Wert
TONADO 1+2					
Tiotropium+ Olodaterol	2,80 (0,070)	459	1,57 (0,097)	-0,51 (0,133)	[-0,77; -0,25] 0,0001
Tiotropium		507	2,09 (0,092)		
* über alle Behandlungsgruppen; ** basierend auf einem ANCOVA-Modell mit Behandlung als festem Effekt und dem Ausgangswert als stetige Kovariable					
Analyse Set: FAS					

Tabelle 4-31: Ergebnisse zum Einsatz von Notfallmedikation nach Studie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 1

Studie	Tiotropium+ Olodaterol		Tiotropium		Behandlungseffekt Tiotropium+Olodaterol vs. Tiotropium
	N	Mittelwert (SE)	N	Mittelwert (SE)	MWD [95%-KI]
Anzahl von Hüben pro Tag des Notfallmedikaments im Wochenmittel, gemittelt von Woche 1 bis Woche 52					
Studie (Interaktionstest*: 0,1962)					
TONADO 1	225	1,52 (0,133)	261	2,21 (0,123)	-0,69 [-1,05; -0,33]
TONADO 2	234	1,67 (0,147)	246	2,00 (0,143)	-0,33 [-0,73; 0,07]
* basierend auf einem ANCOVA-Modell					
Analyse Set: FAS					

Für den Gebrauch von Notfallmedikation zeigte sich in der kombinierten Analyse der Studien TONADO 1 und TONADO 2 ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen Tiotropium+Olodaterol und der Tiotropium-Monotherapie. Die Patienten in der Tiotropium+Olodaterol-Gruppe verbrauchten im Mittel täglich etwa 0,5 Hübe des Notfallmedikaments weniger als Patienten in der Tiotropium-Gruppe (MWD [95%-KI] der kombinierten Analyse: -0,51 [-0,77; -0,25]; p=0,0001 und das Hedges' g [95%-KI]: -0,25 [-0,37; -0,12]). Auch bei Betrachtung der Einzelergebnisse der Studie zeigten sich jeweils gleichgerichtete Effekte zugunsten von Tiotropium+Olodaterol, wobei nur das Ergebnis der TONADO 1 Studie statistisch signifikant war.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Wie in Abschnitt 4.2.5.3 beschrieben, wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Daten der beiden Studien kombiniert im Rahmen einer a priori geplanten Meta-Analyse mit individuellen Patientendaten analysiert. Forest-Plots wurden daher ohne Gesamtschätzer dargestellt.

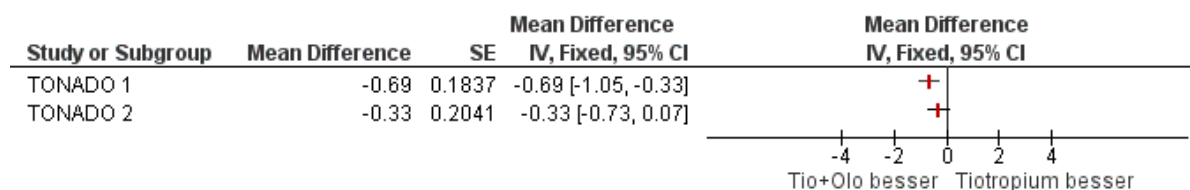


Abbildung 10: Meta-Analyse für Hübe/Tag an Notfallmedikation aus RCT; Tiotropium+Olodaterol versus Tiotropium (Teilpopulation 1)

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Der Einsatz von Notfallmedikation erfolgte in den hier präsentierten Studien mittels elektronischer Tagebücher, die die Patienten täglich ausfüllten. Es gab keine Unterschiede in Bezug auf die Erfassung der Notfallmedikation zwischen den Ländern und Regionen.

Die NVL empfiehlt den Einsatz kurzwirksamer Bronchodilatoren nach Bedarf für Patienten mit COPD aller Schweregrade, wobei Beta-2-Sympathomimetika oder Anticholinergika der Vorzug gegenüber Theophyllin gegeben werden sollte (Bundesärztekammer et al., 2012). Als Notfallmedikation wurde in den Studien TONADO 1 und TONADO 2 der kurzwirksame Bronchodilatator Salbutamol eingesetzt. Dieser ist in Deutschland etabliert und machte im Jahr 2012 den größten Anteil an verordneten kurzwirksamen Beta-2-Sympathomimetika aus (Lemmer, 2013).

Die Ergebnisse zum Endpunkt Einsatz von Notfallmedikation sind daher mit hoher Wahrscheinlichkeit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.5 Lungenfunktion – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-32: Operationalisierung der Lungenfunktion (FEV₁ AUC_{0-3h} und FEV₁-Talwert)

Studie	Operationalisierung
TONADO 1/ TONADO 2	Veränderung der Lungenfunktionsparameter (FEV ₁ AUC _{0-3h} und Talwert) zu Woche 24 bzw. Woche 52 im Vergleich zu Studienbeginn

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Lungenfunktion (FEV_1 AUC_{0-3h} und FEV_1 -Talwert) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 1

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TONADO 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TONADO 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der primäre Endpunkt der TONADO 1 und der TONADO 2-Studien war das FEV_1 gemessen mit Hilfe der AUC_{0-3h} nach der Einnahme der Studienmedikation an Tag 169 sowie der FEV_1 -Talwert an Tag 170 jeweils im Vergleich zum Wert zu Studienbeginn. Der FEV_1 -Talwert ist definiert als der FEV_1 -Wert 24 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation.

Die Analyse erfolgte gemäß den Vorgaben des TSAP mittels MMRM (REML-Methode) auf der Basis des „FAS“. Patienten und Prüfarzte blieben über die gesamte Studiendauer verblindet. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor, und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Da außerdem das Verzerrungspotenzial auf Studienebene jeweils niedrig ist, ist für diesen Endpunkt in beiden Studien von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen.

Die Ergebnisse zur Lungenfunktion anhand des FEV_1 AUC_{0-3h} aus den Studien TONADO 1 und 2 sind in Tabelle 4-34 und Tabelle 4-35 dargestellt. Die Ergebnisse zum FEV_1 -Talwert sind in Tabelle 4-36 und Tabelle 4-37 zu finden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-34: Ergebnisse zur Lungenfunktion (FEV₁ AUC_{0-3h}) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 1

Studie Zeitpunkt	Gemeinsamer Baseline-Wert* Mittelwert [L] (SE)	N	Differenz gegenüber Baseline nach Woche x Adjustierter Mittelwert [L] (SE)**	Behandlungseffekt** Tiotropium+Olodaterol vs. Tiotropium	
				Adjustierte MWD [L] (SE)	95%-KI p-Wert
TONADO 1+2					
Woche 24					
Tiotropium+ Olodaterol	1,26 (0,01)	469	0,26 (0,009)	0,10 (0,012)	[0,08; 0,12]; <0,0001
Tiotropium		510	0,16 (0,009)		
Woche 52					
Tiotropium+ Olodaterol	1,26 (0,01)	469	0,25 (0,010)	0,11 (0,013)	[0,09; 0,14]; <0,0001
Tiotropium		510	0,14 (0,009)		
* über alle Behandlungsgruppen; ** basierend auf einem MMRM-Modell mit Studie, Behandlung, geplanter Tag, geplanter Tag×Behandlung-Interaktion, Ausgangswert, Ausgangswert×geplanter Tag-Interaktion als festen Effekten und Patient als zufälligem Effekt					
Analyse Set: FAS					
Woche x steht hier für Woche 24 oder Woche 52					

Tabelle 4-35: Ergebnisse zur Lungenfunktion (FEV₁ AUC_{0-3h}) nach Studie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 1

Studie	Tiotropium+ Olodaterol		Tiotropium		Behandlungseffekt Tiotropium+Olodaterol vs. Tiotropium
	N	Mittelwert (SE)	N	Mittelwert (SE)	MWD [95%-KI]
Studie (Interaktionstest über den Studienverlauf*: 0,1873)					
Veränderung des FEV₁ AUC_{0-3h} zu Woche 24					
TONADO 1	228	0,26 (0,012)	263	0,15 (0,012)	0,11 [0,08; 0,15]
TONADO 2	241	0,26 (0,013)	247	0,18 (0,012)	0,08 [0,05; 0,12]
Veränderung des FEV₁ AUC_{0-3h} zu Woche 52					
TONADO 1	228	0,26 (0,013)	263	0,13 (0,012)	0,13 [0,09; 0,16]
TONADO 2	241	0,23 (0,014)	247	0,14 (0,014)	0,10 [0,06; 0,14]
* basierend auf einem MMRM-Modell Analyse Set: FAS					

In der kombinierten Analyse zeigte sich zu Woche 24 in der Tiotropium+Olodaterol-Gruppe eine um 100 mL stärkere und zu Woche 52 eine um 111 mL stärkere Zunahme des FEV₁ AUC_{0-3h} gegenüber der Tiotropium-Gruppe. Der Behandlungsunterschied war jeweils statistisch signifikant (MWD [95%-KI] zu Woche 24: 0,10 L [0,08; 0,12]; p<0,0001 und zu Woche 52: 0,11 L [0,09; 0,14]; p<0,0001). Auch die Einzelergebnisse der beiden Studien zeigten jeweils einen statistisch signifikanten Vorteil von Tiotropium+Olodaterol.

Neben der Veränderung des FEV₁ AUC_{0-3h} zu Woche 24 bzw. zu Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert wurde zusätzlich die Veränderung des FEV₁-Talwertes analysiert (Tabelle 4-36 und Tabelle 4-37).

Tabelle 4-36: Ergebnisse zur Lungenfunktion (FEV₁-Talwert) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 1

Studie Zeitpunkt	Gemeinsamer Baseline-Wert* Mittelwert [L] (SE)	N	Differenz gegenüber Baseline nach Woche x Adjustierter Mittelwert (L) (SE)**	Behandlungseffekt** Tiotropium+Olodaterol vs. Tiotropium	
				Adjustierte MWD [L] (SE)	95%-KI p-Wert
TONADO 1+2					
<i>Woche 24</i>					
Tiotropium+ Olodaterol	1,27 (0,010)	465	0,14 (0,009)	0,07 (0,013)	[0,04; 0,09]; <0,0001
Tiotropium		503	0,08 (0,009)		
<i>Woche 52</i>					
Tiotropium+ Olodaterol	1,27 (0,010)	465	0,11 (0,010)	0,07 (0,014)	[0,04; 0,09]; <0,0001
Tiotropium		503	0,04 (0,009)		
* über alle Behandlungsgruppen; ** basierend auf einem MMRM-Modell mit Studie, Behandlung, geplanter Tag, geplanter Tag×Behandlung-Interaktion, Ausgangswert, Ausgangswert×geplanter Tag-Interaktion als festen Effekten und Patient als zufälligem Effekt Analyse Set: FAS Woche x steht hier für Woche 24 oder Woche 52					

Tabelle 4-37: Ergebnisse zur Lungenfunktion (FEV₁-Talwert) nach Studie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 1

Studie	Tiotropium+ Olodaterol		Tiotropium		Behandlungseffekt Tiotropium+Olodaterol vs. Tiotropium
	N	Mittelwert (SE)	N	Mittelwert (SE)	MWD [95%-KI]
Studie (<i>Interaktionstest über den Studienverlauf</i> *: 0,1113)					
Veränderung des FEV₁-Talwert zu Woche 24					
TONADO 1	227	0,15 (0,013)	258	0,05 (0,012)	0,09 [0,06; 0,13]
TONADO 2	238	0,14 (0,014)	245	0,10 (0,013)	0,04 [0,01; 0,08]
Veränderung des FEV₁-Talwert zu Woche 52					
TONADO 1	227	0,12 (0,013)	258	0,03 (0,012)	0,09 [0,05; 0,12]
TONADO 2	238	0,09 (0,014)	245	0,05 (0,014)	0,05 [0,01; 0,09]
* basierend auf einem MMRM-Modell Analyse Set: FAS					

Auch bezüglich des FEV₁-Talwertes zeigte sich zu jedem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tiotropium+Olodaterol gegenüber Tiotropium

(MWD [95%-KI] zu Woche 24: 0,07 L [0,04; 0,09]; $p < 0,0001$ und zu Woche 52: 0,07 L [0,04; 0,09]; $p < 0,0001$). Die Ergebnisse der einzelnen Studien zeigten ebenfalls einen statistisch signifikanten Vorteil von Tiotropium+Olodaterol.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Wie in Abschnitt 4.2.5.3 beschrieben, wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Daten der beiden Studien kombiniert im Rahmen einer a priori geplanten Meta-Analyse mit individuellen Patientendaten analysiert. Forest-Plots wurden daher ohne Gesamtschätzer dargestellt.

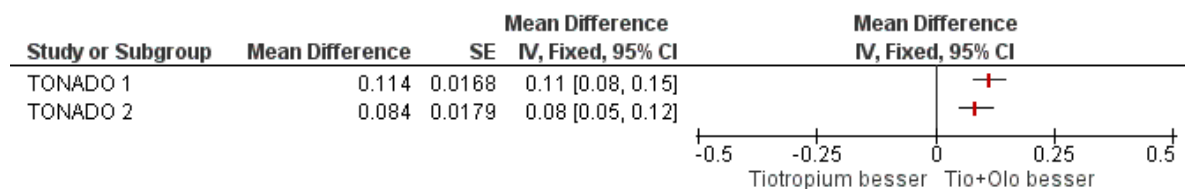


Abbildung 11: Meta-Analyse für FEV₁ AUC_{0-3h} (24 Wochen) aus RCT; Tiotropium+Olodaterol versus Tiotropium (Teilpopulation 1)

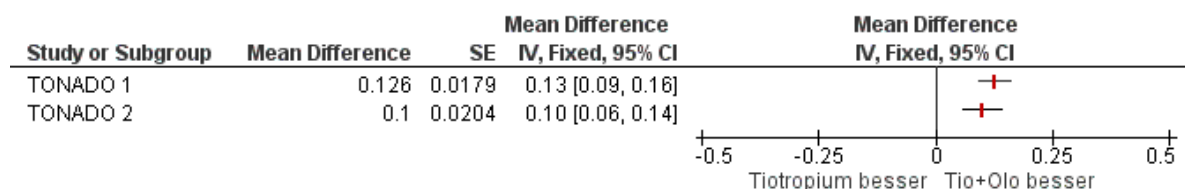


Abbildung 12: Meta-Analyse für FEV₁ AUC_{0-3h} (52 Wochen) aus RCT; Tiotropium+Olodaterol versus Tiotropium (Teilpopulation 1)

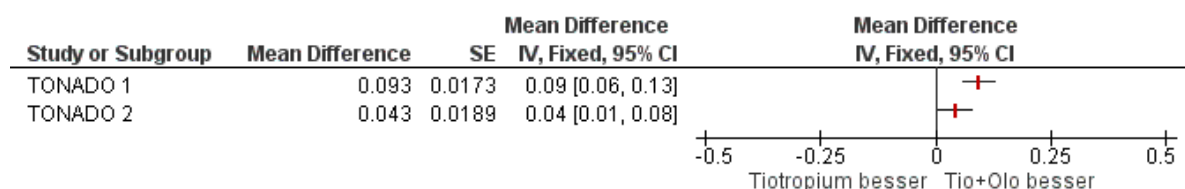


Abbildung 13: Meta-Analyse für FEV₁ -Talwert (24 Wochen) aus RCT; Tiotropium+Olodaterol versus Tiotropium (Teilpopulation 1)

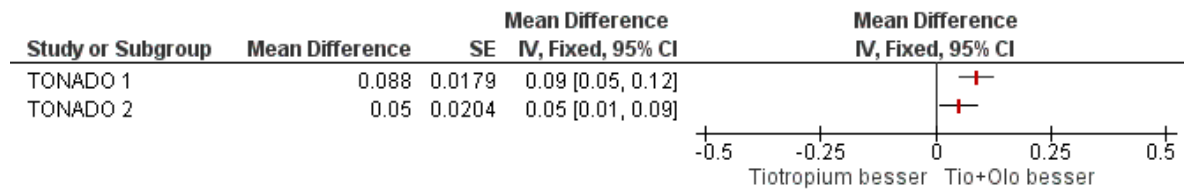


Abbildung 14: Meta-Analyse für FEV₁-Talwert (52 Wochen) aus RCT; Tiotropium+Olodaterol versus Tiotropium (Teilpopulation 1)

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Das FEV₁ wurde in den Studien TONADO 1 und TONADO 2 in allen Studienzentren mit dem gleichen Spirometer standardisiert gemessen, welches den Zentren von BI zur Verfügung gestellt wurde (BI, 2011b; BI, 2011a). Somit war eine Vergleichbarkeit der Messungen zwischen den Zentren gewährleistet und es sind keine Abweichungen in Bezug auf deutsche Zentren zu erwarten. Auch die Richtlinie der US-amerikanischen Arzneimittelbehörde (Food and Drug Administration, FDA) beschreibt die Spirometrie als standardisierte, einfach anzuwendende Methode, die bei korrekter Durchführung konsistente, reproduzierbare Ergebnisse liefert, auch wenn der Parameter von verschiedenen Laboren erhoben wird (FDA, 2007). Die Erfassung der FEV AUC_{0-3h} und des Talwertes stellt eine Standardmethode in klinischen Studien dar (EMA, 2012).

Gemäß der NVL sollte die Lungenfunktion bei jedem Patienten mit Verdacht auf COPD mittels Spirometrie überprüft werden (Bundesärztekammer et al., 2012). Für die Diagnosestellung ist gemäß der NVL die Spirometrie die am besten validierte lungenfunktionsanalytische Methode. An erster Stelle wird in der NVL das FEV₁ als Messparameter für die Spirometrie genannt. Das FEV₁ ist zudem der maßgebliche Parameter für die Erfassung des Schweregrads der COPD. Auf diesen Schweregraden basiert die Leitlinie den Stufenplan für die Behandlung der COPD und auch der G-BA hat für die Bestimmung der zVT diese auf dem FEV₁ basierte Einteilung in Schweregrade herangezogen.

Somit stellt das FEV₁ einen wichtigen, standardisierten und reproduzierbar erfassbaren Parameter dar, der im deutschen Versorgungskontext regelmäßig erhoben wird um die Diagnose COPD zu stellen, den Schweregrad zu bestimmen und eine entsprechende Behandlung einzuleiten.

Die Ergebnisse zur Lungenfunktion sind somit mit großer Wahrscheinlichkeit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.6 St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-38: Operationalisierung des SGRQ

Studie	Operationalisierung
TONADO 1/ TONADO 2	SGRQ-Gesamtwerte zu Woche 24 bzw. Woche 52 Anzahl der Patienten mit einer SGRQ-Response, d. h. die Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 4 Punkte zu Woche 24 im Vergleich zu Studienbeginn

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den SGRQ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 1

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TONADO 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TONADO 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der SGRQ ist eine Selbstbeurteilungsskala zur Erhebung der Lebensqualität von Patienten mit chronischen Atemwegserkrankungen. Im SGRQ werden in verschiedenen Skalen die Häufigkeit und Ausprägung von Symptomen (Symptom Score), die Beeinträchtigung bei (Alltags-)Aktivitäten (Activity Score) und die empfundene Belastung durch Krankheitsaspekte wie Symptomatik und psychosoziale Probleme (Impact Score) erfasst. Anhand dieser Skalen wird ein gewichteter Gesamtwert (Total Score) im Bereich von „0“ (keine Beeinträchtigung) bis „100“ (maximale Beeinträchtigung) ermittelt.

In beiden Studien wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der mittleren Veränderung des SGRQ-Skalenwertes bezogen auf den Ausgangswert untersucht. Die Veränderung zu Woche 24 (Tag 169) war als primärer Endpunkt für die kombinierten Daten

aus beiden Studien präspezifiziert. Ebenfalls präspezifiziert war die Responderanalyse zu diesem Zeitpunkt. Als Responsekriterium wurde eine Verbesserung um mindestens 4 Punkte angenommen. In den Einzelstudien wurde die Analyse des SGRQ als explorativ betrachtet. Fehlende Werte bei einzelnen Fragen wurden mit Ausnahme von Frage 5¹³ (aufgrund der Beziehung zu Frage 6) nicht ersetzt. Werte für fehlende Visiten wurden nur dann ersetzt, wenn ein Patient die Studie aufgrund einer Verschlechterung seiner COPD abgebrochen hatte. In diesem Fall wurden für den entsprechenden Patient die im Studienverlauf ungünstigsten Werte verwendet. Für die Responderanalysen wurden fehlende Werte als keine SGRQ-Response gewertet. Patienten ohne Messung zu Studienbeginn wurden von der Analyse ausgeschlossen. Insgesamt ist der Anteil der Patienten, die in der Analyse des SGRQ nicht berücksichtigt werden, jedoch gering (TONADO 1+2: Tiotropium+Olodaterol vs. Tiotropium: 4,9% vs. 6,9%).

Die Analyse erfolgte gemäß den Vorgaben des TSAP mittels MMRM (REML-Methode) bzw. mit einem generalisierten linearen Modell auf der Basis des „FAS“. Die zusätzlich durchgeführten Responderanalysen wurden ebenfalls gemäß den Vorgaben des TSAP mittels eines generalisierten linearen Modells auf der Basis des „FAS“ durchgeführt. Ein Responder war ein Patient mit einer Verbesserung um mindestens 4 Punkte zu Woche 24 im Vergleich zu Studienbeginn. Patienten und Prüfer blieben über die gesamte Studiendauer verblindet. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor, und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Da außerdem das Verzerrungspotenzial auf Studienebene jeweils niedrig ist, ist für diesen Endpunkt in beiden Studien von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen.

Die Ergebnisse zum SGRQ aus den Studien TONADO 1 und 2 sind in Tabelle 4-40, Tabelle 4-41, Tabelle 4-42 und Tabelle 4-43 dargestellt.

¹³ Wie oft hatten Sie in den letzten 4 Wochen schwere oder sehr unangenehme Atembeschwerden: mehr als 3mal, 3mal, 2mal, Einmal, überhaupt nicht.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-40: Ergebnisse zum SGRQ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 1

Studie Zeitpunkt	Gemeinsamer Baseline- Wert* Mittelwert (SE)	N°	Wert zu Woche x Adjustierter Mittelwert (SE)**	Behandlungseffekt**	
				Tiotropium+Olodaterol vs. Tiotropium	
				Adjustierte MWD (SE)	95%-KI p-Wert
TONADO 1+2					
Woche 24					
Tiotropium+ Olodaterol	40,78 (0,367)	449	33,46 (0,561)	-1,90 (0,777)	[-3,42; -0,37]; 0,0147**
Tiotropium		479	35,36 (0,538)		
Woche 52					
Tiotropium+ Olodaterol	40,77 (0,367)	449	33,65 (0,576)	-1,21 (0,800)	[-2,78; 0,36]; 0,1300**
Tiotropium		480	34,86 (0,555)		
<p>* über alle Behandlungsgruppen; ** basierend auf einem MMRM-Modell mit Studie, Behandlung, geplanter Tag, geplanter Tag×Behandlung-Interaktion, Ausgangswert, Ausgangswert×geplanter Tag-Interaktion als festen Effekten und Patient als zufälligem Effekt</p> <p>° Für die Analyse des primären Endpunkts SGRQ-Gesamtsumme nach 24 Wochen wurden nur Daten bis Woche 24 berücksichtigt. Ein Patient im Tiotropium-Arm hatte nur Messungen zu Baseline und Woche 52. Daher ist in der Analyse des primären Endpunktes (Woche 24) ein Patient weniger berücksichtigt als in den Analysen zu Woche 52.</p> <p>Analyse Set: FAS</p> <p>Woche x steht hier für Woche 24 oder Woche 52</p>					

Tabelle 4-41: Ergebnisse zum SGRQ nach Studie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 1

Studie	Tiotropium+ Olodaterol		Tiotropium		Behandlungseffekt Tiotropium+Olodaterol vs. Tiotropium
	N	Mittelwert (SE)	N	Mittelwert (SE)	MWD [95%-KI]
Studie (<i>Interaktionstest über den Studienverlauf*</i> : 0,5936)					
SGRQ zu Woche 24					
TONADO 1	221	32,41 (0,781)	246	35,41 (0,740)	-3,00 [-5,11; -0,89]
TONADO 2	228	34,73 (0,806)	233	35,56 (0,793)	-0,83 [-3,05; 1,39]
SGRQ zu Woche 52					
TONADO 1	221	33,09 (0,878)	247	34,03 (0,829)	-0,94 [-3,31; 1,43]
TONADO 2	228	34,58 (0,844)	233	36,14 (0,828)	-1,56 [-3,88; 0,77]
* basierend auf einem MMRM-Modell Analyse Set: FAS					

Zusammenfassend zeigte sich für den primären Endpunkt, die Veränderung des SGRQ-Gesamtwertes in der kombinierten Analyse zu Woche 24, ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MWD [95%-KI]: -1,90 [-3,42; -0,37]; p=0,0147) zugunsten der Wirkstoffkombination Tiotropium+Olodaterol gegenüber dem Einzelwirkstoff Tiotropium. Zu Woche 52 zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt (MWD [95%-KI]: -1,21 [-2,78; 0,36]; p=0,1300).

Um die Relevanz dieser Effekte zu zeigen, waren zusätzlich Responderanalysen (Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 4 Punkte zu Woche 24 im Vergleich zu Studienbeginn) für die kombinierten Daten präspezifiziert. Da bei der vorliegenden Responderanalyse davon ausgegangen wird, dass die Responseudefinition eine Bewertung der klinischen Relevanz bereits auf individueller Ebene beinhaltet, ist ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen auch gleichzeitig klinisch relevant. Die Ergebnisse der Responderanalyse sind in Tabelle 4-42 und Tabelle 4-43 dargestellt.

Tabelle 4-42: Ergebnisse zu Responderanalysen (SGRQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 1

Studie	Tiotropium+ Olodaterol		Tiotropium		Behandlungseffekt Tiotropium+Olodaterol vs. Tiotropium		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]* p-Wert	OR [95%-KI]* p-Wert	ARR* [95%-KI] p-Wert
Woche 24							
TONADO 1+2	449	275 (61,2)	480	237 (49,4)	1,24 [1,10; 1,39]; <0,001	1,62 [1,25; 2,10]; <0,001	11,8 [5,5; 18,2]; <0,001
* basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung und Studie als Kovariablen mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der ARR							
Analyse Set: FAS							

Tabelle 4-43: Ergebnisse zu Responderanalysen (SGRQ) nach Studie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 1

Studie	Tiotropium+ Olodaterol		Tiotropium		Behandlungseffekt Tiotropium+Olodaterol vs. Tiotropium
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]
Responder Woche 24					
Studie (<i>Interaktionstest</i> *: 0,090)					
TONADO 1	221	140 (63,3)	247	114 (46,2)	1,37 [1,16; 1,62]
TONADO 2	228	135 (59,2)	233	123 (52,8)	1,12 [0,95; 1,32]
* basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung als Kovariable und mit Log-Link					
Analyse Set: FAS					

Insgesamt berichteten 61,2% der Patienten in der Tiotropium+Olodaterol-Gruppe und 49,4% der Patienten in der Tiotropium-Gruppe eine relevante Verbesserung ihrer Lebensqualität zu Woche 24 im Vergleich zum Studienbeginn. Der Unterschied war statistisch signifikant (61,2% vs. 49,4%; RR [95%-KI]: 1,24 [1,10; 1,39]; p<0,001). Die Ergebnisse der beiden einzelnen Studien zeigten ebenfalls gleichgerichtete Effekte zugunsten von Tiotropium+Olodaterol, wobei das Ergebnis der die TONADO 1 Studie statistisch signifikant war.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden.

Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Wie in Abschnitt 4.2.5.3 beschrieben, wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Daten der beiden Studien kombiniert im Rahmen einer a priori geplanten Meta-Analyse mit individuellen Patientendaten analysiert. Forest-Plots wurden daher ohne Gesamtschätzer dargestellt.

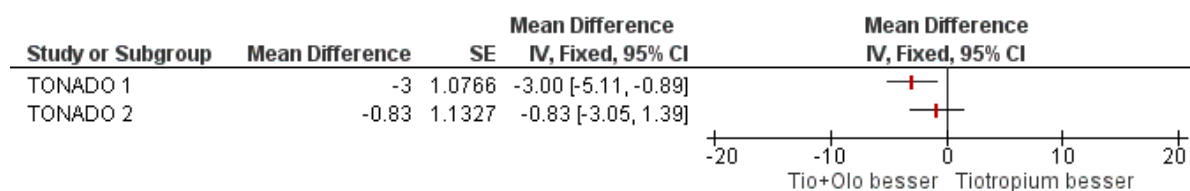


Abbildung 15: Meta-Analyse für SGRQ-Gesamtwert (24 Wochen) aus RCT; Tiotropium+Olodaterol versus Tiotropium (Teilpopulation 1)

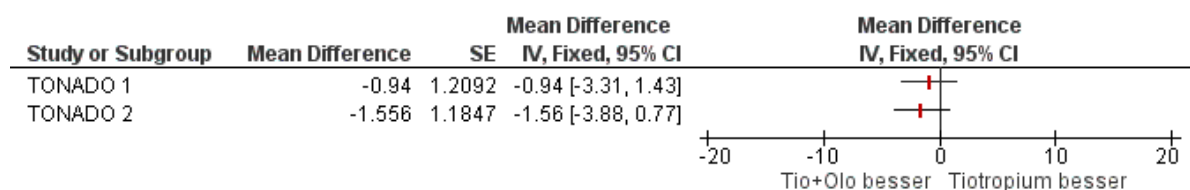


Abbildung 16: Meta-Analyse für SGRQ-Gesamtwert (52 Wochen) aus RCT; Tiotropium+Olodaterol versus Tiotropium (Teilpopulation 1)

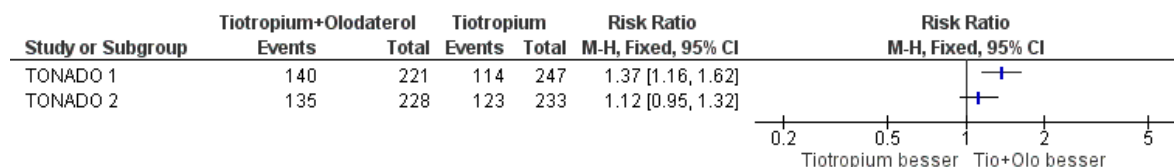


Abbildung 17: Meta-Analyse für SGRQ-Responder (24 Wochen) aus RCT; Tiotropium+Olodaterol versus Tiotropium (Teilpopulation 1)

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die krankheitsspezifische Lebensqualität wurde in den Studien TONADO 1 und TONADO 2 mittels des standardisierten und validierten Fragebogens SGRQ erfasst. Unterschiede in der Erfassung der Lebensqualität zwischen Deutschland und den anderen Ländern sind nicht zu erwarten.

Die Verbesserung der COPD-bezogenen Lebensqualität ist eins der wesentlichen Therapieziele bei der Behandlung der COPD (Bundesärztekammer et al., 2012). Die

Verwendung von krankheitsspezifischen Fragebögen zur Lebensqualität wird daher in der NVL als diagnostische Maßnahme genannt und dabei explizit auf den SGRQ verwiesen. Ebenfalls soll in der klinischen Praxis zur Beurteilung des Therapieerfolgs unter anderem die Beeinflussung des Befindens (Gesundheitsstatus, Lebensqualität) herangezogen werden.

Die Erfassung der Lebensqualität mittels des SGRQ ist somit von Bedeutung für den deutschen Versorgungskontext und die Ergebnisse für diesen Endpunkt sind mit hoher Wahrscheinlichkeit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.7 Patient's Global Rating (PGR) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-44: Operationalisierung des PGR

Studie	Operationalisierung
TONADO 1/ TONADO 2	PGR zu Woche 24 bzw. zu Woche 52

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den PGR in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 1

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TONADO 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TONADO 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Anhand der 7-Punkte Skala des PGR bewerteten die Patienten ihren Gesundheitszustand zu Woche 24 und zu Woche 52 im Vergleich zu ihrem Gesundheitszustand vor der ersten Einnahme der Studienmedikation. Die Skala des PGR reicht von 1 (sehr viel besser) bis 7 (sehr viel schlechter). Eine Imputation von fehlenden Werten fand nicht statt.

Die Analyse erfolgte gemäß den Vorgaben des TSAP mittels MMRM (REML-Methode) auf der Basis des „FAS“. Patienten und Prüfarzte blieben über die gesamte Studiendauer verblindet. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor, und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Da außerdem das Verzerrungspotenzial auf Studienebene jeweils niedrig ist, ist für diesen Endpunkt in beiden Studien von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen

Die Ergebnisse zum PGR aus den Studien TONADO 1 und 2 sind in Tabelle 4-46 und Tabelle 4-47 dargestellt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-46: Ergebnisse zum PGR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 1

Studie Zeitpunkt	N	Wert zu Woche x Adjustierter Mittelwert (SE)	Behandlungseffekt*	
			Adjustierte MWD (SE)	95%-KI p-Wert
TONADO 1+2				
Woche 24				
Tiotropium+ Olodaterol	463	3,02 (0,048)	-0,15 (0,066)	[-0,28; -0,02]; 0,0269
Tiotropium	499	3,17 (0,046)		
Woche 52				
Tiotropium+ Olodaterol	463	2,93 (0,049)	-0,19 (0,068)	[-0,32; -0,05]; 0,0065
Tiotropium	499	3,12 (0,048)		
* basierend auf einem MMRM-Modell mit Studie, Behandlung, geplanter Tag, geplanter Tag×Behandlung-Interaktion als festen Effekten und Patient als zufälligem Effekt				
Analyse Set: FAS				
Woche x steht hier für Woche 24 oder Woche 52				

Tabelle 4-47: Ergebnisse zum PGR nach Studie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 1

Studie	Tiotropium+ Olodaterol		Tiotropium		Behandlungseffekt Tiotropium+Olodaterol vs. Tiotropium
	N	Mittelwert (SE)	N	Mittelwert (SE)	MWD [95%-KI]
Studie (<i>Interaktionstest über den Studienverlauf</i> *: 0,6975)					
Veränderung des PGR zu Woche 24					
TONADO 1	226	2,99 (0,067)	257	3,21 (0,063)	-0,22 [-0,40;-0,04]
TONADO 2	237	3,05 (0,066)	242	3,13 (0,066)	-0,08 [-0,26; 0,11]
Veränderung des PGR zu Woche 52					
TONADO 1	226	2,98 (0,069)	257	3,05 (0,065)	-0,08 [-0,26; 0,11]
TONADO 2	237	2,89 (0,069)	242	3,20 (0,069)	-0,30 [-0,49; -0,11]
* basierend auf einem MMRM-Modell (Interaktionstest über den Studienverlauf)					
Analyse Set: FAS					

In der kombinierten Analyse der beiden Studien zeigten sich in der Bewertung des Gesundheitszustandes der Patienten anhand der PGR-Skala statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Dabei nahmen die mit Tiotropium+Olodaterol behandelten Patienten im Mittel eine deutlichere Besserung ihrer Atemwegserkrankung wahr als die Patienten, die ausschließlich Tiotropium erhielten. Zu Woche 24 zeigte sich zwischen den Behandlungsgruppen ein signifikanter Unterschied von -0,15 Punkten (MWD [95%-KI]: [-0,28; -0,02]; $p=0,0269$ / Hedges' g [95%-KI]: [-0,15 [-0,27; -0,02]). Auch im Vergleich zu Woche 52 zeigte sich ein signifikanter Vorteil von Tiotropium+Olodaterol gegenüber Tiotropium (MWD [95%-KI]: -0,19 [-0,32; -0,05]; $p=0,0065$ / Hedges' g [95%-KI]: -0,18 [-0,30; -0,05]). Die Ergebnisse der beiden einzelnen Studien zeigten ebenfalls gleichgerichtete Effekte zugunsten von Tiotropium+Olodaterol.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Wie in Abschnitt 4.2.5.3 beschrieben, wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Daten der beiden Studien kombiniert im Rahmen einer a priori geplanten Meta-Analyse mit individuellen Patientendaten analysiert. Forest-Plots wurden daher ohne Gesamtschätzer dargestellt.

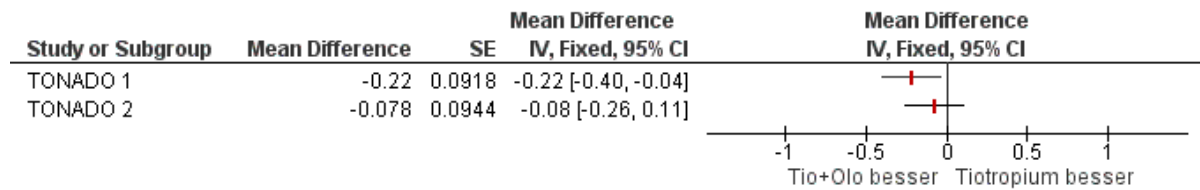


Abbildung 18: Meta-Analyse für PGR (24 Wochen) aus RCT; Tiotropium+Olodaterol versus Tiotropium (Teilpopulation 1)

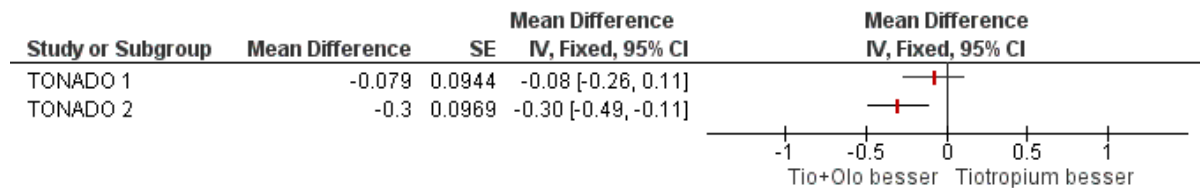


Abbildung 19: Meta-Analyse für PGR (52 Wochen) aus RCT; Tiotropium+Olodaterol versus Tiotropium (Teilpopulation 1)

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Zu den Therapiezielen bei der Behandlung der COPD gehört neben der Verbesserung der Lebensqualität auch die Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands. Die NVL nennt die Beeinflussung des Gesundheitszustands als eines der Kriterien, die zur Beurteilung des Therapieerfolgs der Behandlung herangezogen werden sollen (Bundesärztekammer et al., 2012). Der PGR ist ein Instrument zur Erfassung dieser Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustands im Verlauf der Studie, wobei die Patienten gefragt werden, wie es ihnen im Vergleich zu Studienbeginn an den relevanten Visiten geht. Der PGR stellt eine sinnvolle Ergänzung zum SGRQ dar und spiegelt die Situation in der klinischen Praxis wider. Ein Arzt würde seinem Patienten nach Verschreibung einer neuen Therapie ebenfalls fragen, wie es dem Patient im Vergleich zu vorher geht.

Die Ergebnisse des PGR sind somit für den deutschen Versorgungskontext relevant und übertragbar.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.8 Unerwünschte Ereignisse (UE) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-48: Operationalisierung der UE

Studie	Operationalisierung
TONADO 1/ TONADO 2	Anteil der Patienten mit mindestens einem UE während der Behandlung mit der Studienmedikation bis zum Ende der Nachbeobachtungsphase (21 Tage nach letzter Gabe der Studienmedikation)

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 1

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TONADO 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TONADO 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Analyse der UE erfolgte deskriptiv basierend auf der Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE. Die Erfassung, Dokumentation und Berichterstattung von UE erfolgte in den Studien nach den Good Clinical Practice (GCP)-Standards. Als „On-Treatment“ wurden solche Ereignisse betrachtet, die ab Start der Einnahme der Studienmedikation bis einschließlich 21 Tage nach der letzten Einnahme auftraten. Alle UE wurden mit MedDRA (Version 16.1) kodiert. Die Auswertung erfolgte für das „TS“. Die Zuordnung der Patienten zu den Behandlungsgruppen erfolgte für die Analyse entsprechend der Behandlung („as treated“). Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren Patienten und Prüfer verblindet. Weiterhin liegen keine Aspekte vor, die Hinweise auf Verzerrung geben und es bestehen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Daher wird für diesen Endpunkt das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Die Ergebnisse zu den UE aus den Studien TONADO 1 und 2 sind in Tabelle 4-50 dargestellt.

Tabelle 4-50: Ergebnisse zu UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 1

Studie	Tiotropium+ Olodaterol		Tiotropium		Behandlungseffekt Tiotropium+Olodaterol vs. Tiotropium		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	ARR [95%-KI]
TONADO 1+2	472	331 (70,1)	516	364 (70,5)	0,99 [0,92; 1,08]*	0,98 [0,74; 1,29]*	-0,47 [-6,16; 5,23]*
Studie (<i>Interaktionstest</i> ** : 0,1890)							
TONADO 1	229	163 (71,2)	264	179 (67,8)	1,05 [0,93; 1,18]	1,17 [0,80; 1,72]	3,38 [-4,76; 11,51]
TONADO 2	243	168 (69,1)	252	185 (73,4)	0,94 [0,84; 1,05]	0,81 [0,55; 1,20]	-4,28 [-12,24; 3,69]
* stratifiziert nach Studie mit der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; ** Test auf Interaktion basierend auf der Q-Statistik basierend auf dem Relativen Risiko							
Analyse Set: TS							

In der kombinierten Analyse der beiden Studien war der Anteil der Patienten mit mindestens einem UE in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (Tiotropium+Olodaterol vs. Tiotropium: 70,1% vs. 70,5%; RR [95%-KI]: 0,99 [0,92; 1,08]). Auch in den beiden einzelnen Studien war der Anteil der Patienten mit mindestens einem UE vergleichbar (TONADO 1: 71,2% vs. 67,8% bzw. TONADO 2: 69,1% vs. 73,4%) und in keiner der beiden Studien gab es signifikante Unterschiede.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Wie in Abschnitt 4.2.5.3 beschrieben, wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Daten der beiden Studien kombiniert im Rahmen einer a priori geplanten Meta-Analyse mit individuellen Patientendaten analysiert. Forest-Plots wurden daher ohne Gesamtschätzer dargestellt.

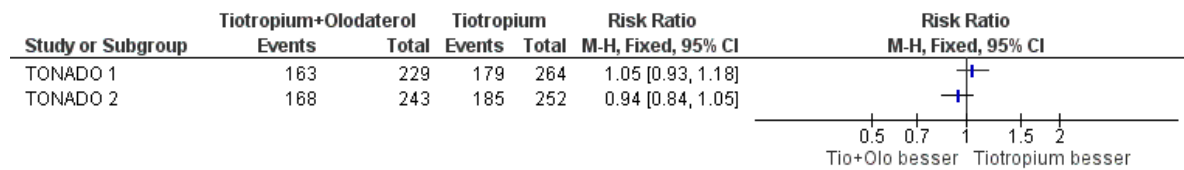


Abbildung 20: Meta-Analyse für UE aus RCT; Tiotropium+Olodaterol versus Tiotropium (Teilpopulation 1)

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Minimierung der Nebenwirkungen der Therapie und der Belastungen des Patienten durch die Therapie sind gemäß der NVL bei der Auswahl der Therapie grundsätzlich zu berücksichtigen (Bundesärztekammer et al., 2012). Die Verringerung von Nebenwirkungen als Teil der therapiebedingten Morbidität wird zudem vom IQWiG zu den patientenrelevanten Endpunkten gezählt (IQWiG, 2015a).

Nebenwirkungen, die während einer klinischen Studie auftreten, könnten grundsätzlich auch in der klinischen Praxis auftreten und sollten immer im Fokus des behandelnden Arztes stehen. Die Erfassung der UE ist somit von hoher Relevanz für den deutschen Versorgungskontext und die Ergebnisse sind übertragbar.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.9 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-51: Operationalisierung der SUE

Studie	Operationalisierung
TONADO 1/ TONADO 2	Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE während der Behandlung mit der Studienmedikation bis zum Ende der Nachbeobachtungsphase (21 Tage nach letzter Gabe der Studienmedikation)

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SUE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 1

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TONADO 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TONADO 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Analyse der SUE erfolgte deskriptiv basierend auf der Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE. Die Erfassung, Dokumentation und Berichterstattung von UE erfolgte in den Studien nach GCP-Standards. Als „On-Treatment“ wurden solche Ereignisse betrachtet, die ab Start der Einnahme der Studienmedikation bis einschließlich 21 Tage nach der letzten Einnahme auftraten. Alle UE wurden mit MedDRA (Version 16.1) kodiert. Die Auswertung erfolgte für das „TS“, also alle Patienten, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation erhalten hatten. Die Zuordnung der Patienten zu den Behandlungsgruppen erfolgte für die Analyse entsprechend der Behandlung („as treated“). Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren Patienten und Prüfärzte verblindet. Weiterhin liegen keine Aspekte vor, die Hinweise auf Verzerrung geben, und es bestehen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Daher wird für diesen Endpunkt das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Die Ergebnisse zu den SUE aus den Studien TONADO 1 und 2 sind in Tabelle 4-53 dargestellt.

Tabelle 4-53: Ergebnisse zu SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 1

Studie	Tiotropium+ Olodaterol		Tiotropium		Behandlungseffekt Tiotropium+Olodaterol vs. Tiotropium		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	ARR [95%-KI]
TONADO 1+2	472	57 (12,1)	516	78 (15,1)	0,79 [0,58; 1,09]*	0,77 [0,53; 1,11]*	-3,12 [-7,37; 1,13]*
Studie (Interaktionstest*: 0,1920)							
TONADO 1	229	21 (9,2)	264	39 (14,8)	0,62 [0,38; 1,02]	0,58 [0,33; 1,02]	-5,60 [-11,29; 0,08]
TONADO 2	243	36 (14,8)	252	39 (15,5)	0,96 [0,63; 1,45]	0,95 [0,58; 1,55]	-0,66 [-6,98; 5,65]
* stratifiziert nach Studie mit der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; ** Test auf Interaktion basierend auf der Q-Statistik basierend auf dem Relativen Risiko							
Analyse Set: TS							

In der kombinierten Analyse der beiden Studien war der Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE in der Tiotropium+Olodaterol-Gruppe geringer als in der Tiotropium-Gruppe (12,1% vs. 15,1%). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war jedoch nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,79 [0,58; 1,09]). Auch in den beiden einzelnen Studien gab es keine signifikanten Ergebnisse.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Wie in Abschnitt 4.2.5.3 beschrieben, wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Daten der beiden Studien kombiniert im Rahmen einer a priori geplanten Meta-Analyse mit individuellen Patientendaten analysiert. Forest-Plots wurden daher ohne Gesamtschätzer dargestellt.

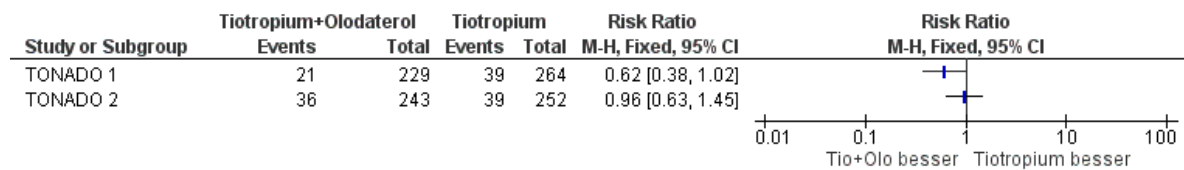


Abbildung 21: Meta-Analyse für SUE aus RCT; Tiotropium+Olodaterol versus Tiotropium (Teilpopulation 1)

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Minimierung der Nebenwirkungen der Therapie und der Belastungen des Patienten durch die Therapie sind gemäß der NVL bei der Auswahl der Therapie grundsätzlich zu berücksichtigen (Bundesärztekammer et al., 2012). Die Verringerung von Nebenwirkungen als Teil der therapiebedingten Morbidität wird zudem vom IQWiG zu den patientenrelevanten Endpunkten gezählt (IQWiG, 2015a).

Nebenwirkungen, die während einer klinischen Studie auftreten, könnten grundsätzlich auch in der klinischen Praxis auftreten und sollten immer im Fokus des behandelnden Arztes stehen. Die Erfassung der UE ist somit von hoher Relevanz für den deutschen Versorgungskontext und die Ergebnisse sind übertragbar.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.10 Therapieabbrüche aufgrund von UE – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-54: Operationalisierung der Therapieabbrüche aufgrund von UE

Studie	Operationalisierung
TONADO 1/ TONADO 2	Anteil der Patienten mit mindestens einem UE während der Behandlung mit der Studienmedikation bis zum Ende der Nachbeobachtungsphase (21 Tage nach letzter Gabe der Studienmedikation), das zum Therapieabbruch führte

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Therapieabbrüche aufgrund von UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 1

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TONADO 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TONADO 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Analyse der Therapieabbrüche aufgrund von UE erfolgte deskriptiv basierend auf der Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE, das zum Abbruch führte. Die Erfassung, Dokumentation und Berichterstattung von UE erfolgte in den Studien nach den GCP-Standards. Als „On-Treatment“ wurden solche Ereignisse betrachtet, die ab Start der Einnahme der Studienmedikation bis einschließlich 21 Tage nach der letzten Einnahme auftraten. Alle UE wurden mit MedDRA (Version 16.1) kodiert. Die Auswertung erfolgte für das „TS“, also alle Patienten, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation erhalten hatten. Die Zuordnung der Patienten zu den Behandlungsgruppen erfolgte für die Analyse entsprechend der Behandlung („as treated“). Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren Patienten und Prüfarzte verblindet. Weiterhin liegen keine Aspekte vor, die Hinweise auf Verzerrung geben und es bestehen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Daher wird für diesen Endpunkt das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Die Ergebnisse zu den Therapieabbrüchen aufgrund von UE, aus den Studien TONADO 1 und 2 sind in Tabelle 4-56 dargestellt.

Tabelle 4-56: Ergebnisse zu Therapieabbrüchen aufgrund von UE, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 1

Studie	Tiotropium+ Olodaterol		Tiotropium		Behandlungseffekt Tiotropium+Olodaterol vs. Tiotropium		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	ARR [95%-KI]
TONADO 1+2	472	24 (5,1)	516	45 (8,7)	0,58 [0,36; 0,93]*	0,55 [0,33; 0,92]*	-3,73 [-6,86; - 0,60]*
Studie (Interaktionstest**: 0,7232)							
TONADO 1	229	8 (3,5)	264	18 (6,8)	0,51 [0,23; 1,16]	0,49 [0,21; 1,16]	-3,32 [-7,18; 0,54]
TONADO 2	243	16 (6,6)	252	27 (10,7)	0,61 [0,34; 1,11]	0,59 [0,31; 1,12]	-4,13 [-9,06; 0,80]
* stratifiziert nach Studie mit der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; ** Test auf Interaktion basierend auf der Q-Statistik basierend auf dem Relativen Risiko							
Analyse Set: TS							

In der gepoolten Analyse der beiden Studien zeigten sich in der Tiotropium+Olodaterol-Gruppe signifikant weniger Therapieabbrüche aufgrund von UE als in der Tiotropium-Gruppe (5,1% vs. 8,7%; RR [95%-KI]: 0,58 [0,36; 0,93]). In der einzelnen Betrachtung der Studien zeigten sich sowohl in der TONADO 1 (3,5% vs. 6,8%) als auch in der TONADO 2 (6,6% vs. 10,7%) weniger Therapieabbrüche aufgrund von UE in der Tiotropium+Olodaterol-Gruppe als in der Tiotropium-Gruppe, deren Unterschied aber jeweils nicht statistisch signifikant war.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Wie in Abschnitt 4.2.5.3 beschrieben, wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Daten der beiden Studien kombiniert im Rahmen einer a priori geplanten Meta-Analyse mit individuellen Patientendaten analysiert. Forest-Plots wurden daher ohne Gesamtschätzer dargestellt.

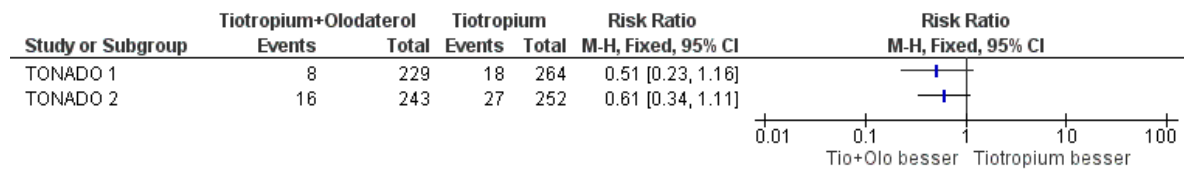


Abbildung 22: Meta-Analyse für Therapieabbrüche aufgrund von UE aus RCT; Tiotropium+Olodaterol versus Tiotropium (Teilpopulation 1)

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Minimierung der Nebenwirkungen der Therapie und der Belastungen des Patienten durch die Therapie sind gemäß der NVL bei der Auswahl der Therapie grundsätzlich zu berücksichtigen (Bundesärztekammer et al., 2012). Die Verringerung von Nebenwirkungen als Teil der therapiebedingten Morbidität wird zudem vom IQWiG zu den patientenrelevanten Endpunkten gezählt (IQWiG, 2015a).

Nebenwirkungen, die während einer klinischen Studie auftreten, könnten grundsätzlich auch in der klinischen Praxis auftreten und sollten immer im Fokus des behandelnden Arztes stehen. Die Erfassung der UE ist somit von hoher Relevanz für den deutschen Versorgungskontext und die Ergebnisse sind übertragbar.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.11 UE von besonderem Interesse – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-57: Operationalisierung der UE von besonderem Interesse

Studie	Operationalisierung
TONADO 1/ TONADO 2	Studienteilnehmer mit mindestens einem der folgenden UE: - Trockener Mund - Schwindel - Schlaflosigkeit - Kopfschmerzen - Bluthochdruck - Vorhofflimmern - Palpitation (Herzklopfen) - Tachykardie (Herzrasen) - Husten - Obstipation (Verstopfung)

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE von besonderem Interesse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 1

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TONADO 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TONADO 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Analyse der UE von besonderem Interesse erfolgte deskriptiv basierend auf der Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE von besonderem Interesse. Die Erfassung, Dokumentation und Berichterstattung von UE erfolgte in den Studien nach den GCP-Standards. Als „On-Treatment“ wurden solche Ereignisse betrachtet, die ab Start der Einnahme der Studienmedikation bis einschließlich 21 Tage nach der letzten Einnahme auftraten. Alle UE wurden mit MedDRA (Version 16.1) kodiert. Die UE von besonderem Interesse wurden anhand einer standardisierten Abfrage (Standardised MedDRA Query, SMQ) erhoben. Die Auswertung erfolgte für das „TS“, also alle Patienten, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation erhalten hatten. Die Zuordnung der Patienten zu den Behandlungsgruppen erfolgte für die Analyse entsprechend der Behandlung („as treated“). Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren Patienten und Prüfer verblindet. Weiterhin liegen keine Aspekte vor, die Hinweise auf Verzerrung geben und es bestehen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Daher wird für diesen Endpunkt das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Die Ergebnisse zu UE von besonderem Interesse aus den Studien TONADO 1 und 2 sind in Tabelle 4-59 dargestellt.

Tabelle 4-59: Ergebnisse zu UE von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 1

Studie	Tiotropium+ Olodaterol		Tiotropium		Behandlungseffekt Tiotropium+ Olodaterol vs. Tiotropium		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%- KI]*	OR [95%- KI]*	ARR [95%-KI]*
UE von besonderem Interesse:							
<i>Trockener Mund</i>							
TONADO 1+2	472	7 (1,5)	516	10 (1,9)	0,77 [0,30; 2,00]	0,76 [0,29; 2,02]	-0,45 [-2,07; 1,17]
TONADO 1	229	4 (1,7)	264	5 (1,9)	0,92 [0,25; 3,39]	0,92 [0,24; 3,47]	-0,15 [-2,51; 2,22]
TONADO 2	243	3 (1,2)	252	5 (2,0)	0,62 [0,15; 2,58]	0,62 [0,15; 2,61]	-0,75 [-2,96; 1,46]
<i>Schwindel</i>							
TONADO 1+2	472	8 (1,7)	516	12 (2,3)	0,73 [0,30; 1,77]	0,73 [0,30; 1,80]	-0,62 [-2,37; 1,13]
TONADO 1	229	5 (2,2)	264	6 (2,3)	0,96 [0,30; 3,11]	0,96 [0,29; 3,19]	-0,09 [-2,70; 2,52]
TONADO 2	243	3 (1,2)	252	6 (2,4)	0,52 [0,13; 2,05]	0,51 [0,13; 2,07]	-1,15 [-3,49; 1,19]
<i>Schlaflosigkeit</i>							
TONADO 1+2	472	4 (0,8)	516	4 (0,8)	1,09 [0,28; 4,34]	1,09 [0,27; 4,40]	0,07 [-1,05; 1,19]
TONADO 1	229	2 (0,9)	264	2 (0,8)	1,15 [0,16; 8,12]	1,15 [0,16; 8,26]	0,12 [-1,48; 1,71]
TONADO 2	243	2 (0,8)	252	2 (0,8)	1,04 [0,15; 7,30]	1,04 [0,14; 7,42]	0,03 [-1,55; 1,61]
<i>Kopfschmerzen</i>							
TONADO 1+2	472	10 (2,1)	516	19 (3,7)	0,56 [0,26; 1,20]	0,55 [0,25; 1,20]	-1,62 [-3,70; 0,45]
TONADO 1	229	2 (0,9)	264	7 (2,7)	0,33 [0,07; 1,57]	0,32 [0,07; 1,57]	-1,78 [-4,06; 0,50]
TONADO 2	243	8 (3,3)	252	12 (4,8)	0,69 [0,29; 1,66]	0,68 [0,27; 1,70]	-1,47 [-4,93; 1,99]
<i>Bluthochdruck</i>							
TONADO 1+2	472	17 (3,6)	516	19 (3,7)	0,99 [0,52; 1,88]	0,99 [0,51; 1,92]	-0,05 [-2,38; 2,28]
TONADO 1	229	9 (3,9)	264	12 (4,5)	0,86 [0,37; 2,01]	0,86 [0,36; 2,08]	-0,62 [-4,17; 2,94]
TONADO 2	243	8 (3,3)	252	7 (2,8)	1,19 [0,44; 3,22]	1,19 [0,43; 3,34]	0,51 [-2,51; 3,54]

Studie	Tiotropium+ Olodaterol		Tiotropium		Behandlungseffekt Tiotropium+ Olodaterol vs. Tiotropium		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%- KI]*	OR [95%- KI]*	ARR [95%-KI]*
Vorhofflimmern							
TONADO 1+2	472	4 (0,8)	516	4 (0,8)	1,11 [0,28; 4,45]	1,11 [0,27; 4,48]	0,08 [-1,03; 1,20]
2 (0,9)	2 (0,9)	2 (0,9)	2 (0,9)	2 (0,9)	2 (0,9)	2 (0,9)	2 (0,9)
2 (0,8)	2 (0,8)	2 (0,8)	2 (0,8)	2 (0,8)	2 (0,8)	2 (0,8)	2 (0,8)
Palpitation (Herzklopfen)							
TONADO 1+2	472	4 (0,8)	516	4 (0,8)	1,08 [0,27; 4,33]	1,08 [0,27; 4,36]	0,06 [-1,05; 1,18]
TONADO 1	229	1 (0,4)	264	2 (0,8)	0,58 [0,05; 6,32]	0,57 [0,05; 6,38]	-0,32 [-1,67; 1,03]
TONADO 2	243	3 (1,2)	252	2 (0,8)	1,56 [0,26; 9,23]	1,56 [0,26; 9,43]	0,44 [-1,33; 2,21]
Tachykardie (Herzrasen)							
TONADO 1	229	0 (0,0)	264	2 (0,8)	nb	nb	-0,76 [-1,80; 0,29]
TONADO 2	243	0 (0,0)	252	1 (0,4)	nb	nb	-0,40 [-1,17; 0,38]
TONADO 1+2	472	0 (0,0)	516	3 (0,6)	nb	nb	-0,58 [-1,23; 0,07]
Husten							
TONADO 1+2	472	15 (3,2)	516	19 (3,7)	0,86 [0,44; 1,67]	0,85 [0,43; 1,70]	-0,53 [-2,79; 1,74]
TONADO 1	229	6 (2,6)	264	9 (3,4)	0,77 [0,28; 2,13]	0,76 [0,27; 2,18]	-0,79 [-3,80; 2,22]
TONADO 2	243	9 (3,7)	252	10 (4,0)	0,93 [0,39; 2,26]	0,93 [0,37; 2,33]	-0,26 [-3,65; 3,12]
Obstipation (Verstopfung)							
TONADO 1+2	472	2 (0,4)	516	7 (1,4)	0,31 [0,07; 1,47]	0,31 [0,06; 1,47]	-0,95 [-2,12; 0,22]
TONADO 1	229	1 (0,4)	264	2 (0,8)	0,58 [0,05; 6,32]	0,57 [0,05; 6,38]	-0,32 [-1,67; 1,03]
TONADO 2	243	1 (0,4)	252	5 (2,0)	0,21 [0,02; 1,76]	0,20 [0,02; 1,76]	-1,57 [-3,47; 0,33]
* stratifiziert nach Studie mit der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode Analyse Set: TS							

Für keines der betrachteten UE von besonderem Interesse ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Wie in Abschnitt 4.2.5.3 beschrieben, wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Daten der beiden Studien kombiniert im Rahmen einer a priori geplanten Meta-Analyse mit individuellen Patientendaten analysiert. Aufgrund der geringen Ereignisraten wurde auf die Darstellung von Forest-Plots für UE von besonderem Interesse verzichtet.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Minimierung der Nebenwirkungen der Therapie und der Belastungen des Patienten durch die Therapie sind gemäß der NVL bei der Auswahl der Therapie grundsätzlich zu berücksichtigen (Bundesärztekammer et al., 2012). Die Verringerung von Nebenwirkungen als Teil der therapiebedingten Morbidität wird zudem vom IQWiG zu den patientenrelevanten Endpunkten gezählt (IQWiG, 2015a).

Nebenwirkungen, die während einer klinischen Studie auftreten, könnten grundsätzlich auch in der klinischen Praxis auftreten und sollten immer im Fokus des behandelnden Arztes stehen. Die Erfassung der UE ist somit von hoher Relevanz für den deutschen Versorgungskontext und die Ergebnisse übertragbar.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT (Teilpopulation 1)

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden

Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Generell sollte die Aussagekraft von Subgruppenanalysen, insbesondere auf Studienebene, kritisch beurteilt werden. Geringe Patientenzahlen innerhalb der Subgruppenkategorien, ein Ungleichgewicht zwischen den Subgruppenkategorien und die steigende Anzahl statistischer Tests erhöhen die Wahrscheinlichkeit für falsch positive signifikante Ergebnisse (siehe hierzu auch das IQWiG Methodenpapier 4.2 S. 158ff. (IQWiG, 2015a)). Diese Aspekte müssen bei der Bewertung von Ergebnissen aus Subgruppenanalysen berücksichtigt werden.

Die betrachteten Subgruppenmerkmale umfassen Alter (<65 vs. ≥65 bis <75 Jahre vs. ≥75 Jahre), Geschlecht (männlich vs. weiblich), Ethnie (kaukasisch vs. schwarz vs. asiatisch vs. uramerikanisch) sowie geografische Region (Ostasien vs. Osteuropa vs. Westeuropa vs. Lateinamerika vs. Nordamerika vs. Indien vs. Australien / Neuseeland / Südafrika). Diese Subgruppenanalysen waren a priori für die Endpunkte FEV₁ AUC_{0-3h} und Talwert geplant und im Studienprotokoll so festgelegt. Zusätzlich erfolgte eine post hoc Analyse bezüglich des Merkmals Krankheitsschwere (COPD-Schweregrad II vs. III vs. IV) auch für weitere patientenrelevante Endpunkte. Im Folgenden (Abschnitt 4.3.1.3.2.1 bis Abschnitt 4.3.1.3.1.11) werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zusammengefasst. Im Sinne der Übersichtlichkeit werden zunächst die p-Werte der Interaktionstests dargestellt. Einzelergebnisse der untersuchten Subgruppen werden für diejenigen Endpunkte und Subgruppen tabellarisch dargestellt, bei denen sich mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das jeweilige Merkmal ergab (p-Werte der Interaktionstests <0,2).

Subgruppenanalysen bezüglich stetiger Endpunkte wurden wie im TSAP beschrieben basierend auf den individuellen Patientendaten aus der kombinierten Analyse der beiden Studien anhand der MMRM-Modelle mit Subgruppe und den Interaktionstermen von Subgruppe und Behandlung sowie Subgruppe und Testtag als zusätzliche Faktoren berechnet, wobei der p-Wert des Interaktionsterms von Subgruppe und Behandlung zur Beurteilung der Heterogenität verwendet wurde (Homogenitätstests). Daher überprüft dieser Test, ob über den gesamten Studienverlauf gesehen eine Effektmodifikation durch die untersuchte Subgruppe vorliegt. Für den Endpunkt Einsatz von Notfallmedikation wurde der Interaktionstest anhand des ANCOVA-Modells mit Subgruppe und den Interaktionsterm von Subgruppe und Behandlung als zusätzlichen Faktor durchgeführt. Für kategoriale Variablen wurden die Interaktionstests mittels Cochran Q-Test (UE) berechnet bzw. generalisierte lineare Modelle mit Log-Link-Funktion (für Responderanalysen) oder Negativ-Binomial-Modelle (Anzahl der

Exazerbationen) um die Faktoren Subgruppe sowie den Interaktionsterm von Subgruppe und Behandlung erweitert, wobei der Interaktionstest anhand des Interaktionsterms berechnet wurde.

Im Text werden speziell die Subgruppen diskutiert, bei denen sich Belege für Effektmodifikationen ($p < 0,05$) durch den subgruppenbildenden Faktor ergeben haben. Bei Hinweisen auf eine Effektmodifikation werden für solche Endpunkte die Ergebnisse der Subgruppenanalysen im Text beschrieben, bei denen ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vorlag (siehe auch Abschnitt 4.2.5.5).

4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalysen zur Mortalität – RCT

Aufgrund der geringen Ereignisraten wird auf die Darstellung der Subgruppenergebnisse für UE mit Todesfolge verzichtet.

4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen zu Exazerbationen – RCT

In Tabelle 4-60 sind die p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Exazerbationen aus der kombinierten Analyse der TONADO 1 und 2 Studien dargestellt. Die Ergebnisse der untersuchten Subgruppen für Subgruppenmerkmale, bei denen sich mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation ergeben hat (p-Wert des Interaktionstests $< 0,2$), sind in Tabelle 4-61 dargestellt.

Tabelle 4-60: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Exazerbationen aus der kombinierten Analyse der TONADO 1 und TONADO 2 - Teilpopulation 1

Endpunkt	Alter ¹	Geschlecht ²	Schweregrad ³	Ethnie ⁴	Region ⁵
Alle Exazerbationen					
	0,048	0,904	<0,001	0,276	0,468
Moderate und schwere Exazerbationen					
	0,074	0,986	0,004	0,356	0,555
Moderate Exazerbationen					
	0,192	0,998	0,010	0,116*	0,456
Schwere Exazerbationen					
	0,177	0,753	0,294	0,530*	0,797*
Test auf Interaktion basierend auf einem Negativ-Binomial-Modell					
Analyse Set: TS					
¹ <65 vs. ≥65 bis <75 vs. ≥75 Jahre; ² männlich vs. weiblich; ³ Schweregrad II vs. III vs. IV ⁴ kaukasisch vs. schwarz vs. asiatisch vs. uramerikanisch; ⁵ Ostasien vs. Osteuropa vs. Westeuropa vs. Lateinamerika vs. Nordamerika vs. Indien vs. Australien / Neuseeland / Südafrika					
* kaukasisch vs. nicht-kaukasisch bzw. Westeuropa vs. Nicht-Westeuropa aufgrund des Nichtkonvergierens des Modells mit weiteren Subgruppen					
p-Wert <0,05 fett geschrieben					
p-Wert ≥0,05 und <0,2 fett und kursiv geschrieben					

Tabelle 4-61: Ergebnisse zu Exazerbationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 1

Studie	Tiotropium+ Olodaterol			Tiotropium			Behandlungseffekt Tiotropium+Olodaterol vs. Tiotropium
	N	n (%)	jährliche Rate	N	n (%)	jährliche Rate	Ratenverhältnis [95%-KI]
Alle Exazerbationen							
Alter (<i>Interaktionstest: 0,048</i>)							
<65	251	51 (20,3)	0,33	285	52 (18,2)	0,30	1,09 [0,72; 1,66]
≥65 bis <75	173	28 (16,2)	0,24	179	47 (26,3)	0,45	0,53 [0,33; 0,86]
≥75	48	17 (35,4)	0,38	52	19 (36,5)	0,66	0,57 [0,30; 1,09]
Schweregrad (<i>Interaktionstest: <0,001</i>)							
II	289	43 (14,9)	0,22	314	72 (22,9)	0,40	0,54 [0,36; 0,81]
III	146	48 (32,9)	0,52	154	30 (19,5)	0,34	1,53 [0,98; 2,38]
IV	37	5 (13,5)	0,12	48	16 (33,3)	0,42	0,29 [0,11; 0,81]
Moderate und schwere Exazerbationen							
Alter (<i>Interaktionstest: 0,074</i>)							
<65	251	47 (18,7)	0,30	285	49 (17,2)	0,28	1,09 [0,70; 1,67]
≥65 bis <75	173	27 (15,6)	0,23	179	45 (25,1)	0,43	0,54 [0,34; 0,88]
≥75	48	17 (35,4)	0,38	52	18 (34,6)	0,62	0,61 [0,32; 1,18]
Schweregrad (<i>Interaktionstest: 0,004</i>)							
II	289	42 (14,5)	0,21	314	70 (22,3)	0,38	0,56 [0,37; 0,84]
III	146	44 (30,1)	0,47	154	29 (18,8)	0,33	1,42 [0,90; 2,25]
IV	37	5 (13,5)	0,12	48	13 (27,1)	0,33	0,37 [0,13; 1,04]

Studie	Tiotropium+ Olodaterol			Tiotropium			Behandlungseffekt Tiotropium+Olodaterol vs. Tiotropium
	N	n (%)	jährliche Rate	N	n (%)	jährliche Rate	Ratenverhältnis [95%-KI]
Moderate Exazerbationen							
Alter (<i>Interaktionstest: 0,192</i>)							
<65	251	39 (15,5)	0,25	285	46 (16,1)	0,26	0,99 [0,62; 1,56]
≥65 bis <75	173	24 (13,9)	0,20	179	39 (21,8)	0,36	0,55 [0,33; 0,92]
≥75	48	14 (29,2)	0,31	52	17 (32,7)	0,55	0,57 [0,28; 1,16]
Schweregrad (<i>Interaktionstest: 0,010</i>)							
II	289	36 (12,5)	0,18	314	65 (20,7)	0,34	0,52 [0,34; 0,80]
III	146	37 (25,3)	0,40	154	27 (17,5)	0,30	1,34 [0,82; 2,19]
IV	37	4 (10,8)	0,09	48	10 (20,8)	0,25	0,38 [0,11; 1,28]
Ethnie (<i>Interaktionstest: 0,116</i>)							
Kaukasisch	305	60 (19,7)	0,29	331	74 (22,4)	0,36	0,81 [0,57; 1,14]
Nicht- kaukasisch	135	13 (9,6)	0,11	177	26 (14,7)	0,23	0,45 [0,22; 0,94]
Schwere Exazerbationen							
Alter (<i>Interaktionstest: 0,177</i>)							
<65	251	9 (3,6)	0,04	285	4 (1,4)	0,02	2,13 [0,58; 7,84]
≥65 bis <75	173	5 (2,9)	0,03	179	9 (5,0)	0,07	0,48 [0,14; 1,65]
≥75	48	3 (6,3)	0,06	52	3 (5,8)	0,05	1,06 [0,21; 5,23]
Analyse Set: TS							

Für den Endpunkt Anzahl aller Exazerbationen zeigte sich für die Merkmale Alter (p-Wert des Interaktionstests = 0,048) und Schweregrad der COPD (p-Wert des Interaktionstests: <0,001) jeweils ein Beleg für eine Effektmodifikation. Es ergab sich in der Subgruppe der 65- bis 75-jährigen Patienten ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Tiotropium+Olodaterol (Ratenverhältnis [95%-KI] der ≥65- bis <75-Jährigen: 0,53 [0,33; 0,86]) sowie ein gleichgerichteter Effekt in der Altersklasse der Patienten ab 75 Jahren (Ratenverhältnis [95%-KI] der ≥75-Jährigen: 0,57 [0,30; 1,09]), der jedoch nicht statistisch signifikant war. Fasst man diese homogenen Subgruppen (Heterogenitätstest: $I^2=0\%$;

p=0,8591) zusammen, so ergab sich ein signifikanter Effekt für die Patienten über 65 Jahre (Ratenverhältnis [95%-KI] der ≥ 65 -Jährigen: 0,54 [0,37; 0,80]), während sich in der Subgruppe der unter 65-jährigen Patienten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigte (p-Wert des Interaktionstests [< 65 -Jährige vs. ≥ 65 -Jährige]: 0,0164). Die Subgruppenanalyse nach COPD-Schweregrad zeigte in der Subgruppe der Patienten mit COPD-Schweregrad II und in der Subgruppe der Patienten mit COPD-Schweregrad IV einen statistisch signifikanten Vorteil von Tiotropium+Olodaterol (Ratenverhältnis [95%-KI] der Patienten mit COPD-Schweregrad II: 0,54 [0,36; 0,81] und der Patienten mit COPD-Schweregrad IV: 0,29 [0,11; 0,81]), wobei es in der Subgruppe der Patienten mit COPD-Schweregrad III keinen statistisch signifikanten Unterschied gab.

Für den Endpunkt Anzahl der moderaten und schweren Exazerbationen zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten (p-Wert des Interaktionstests = 0,074). In der Subgruppe der 65- bis 75-jährigen und der über 75-jährigen Patienten zeigten sich gleichgerichtete Effekte zugunsten von Tiotropium+Olodaterol, wobei nur die Subgruppe der 65- bis 75-jährigen Patienten einen statistisch signifikanten Unterschied zeigte (Ratenverhältnis [95%-KI] der 65- bis 75-jährigen Patienten: 0,54 [0,34; 0,88]). Für das Merkmal Schweregrad der COPD ergab sich ein Beleg (p-Wert des Interaktionstest = 0,004) für eine Effektmodifikation für den Endpunkt Anzahl der moderaten und schweren Exazerbationen. Es ergab sich in der Subgruppe der Patienten mit COPD-Schweregrad II ein signifikanter Vorteil von Tiotropium+Olodaterol (Ratenverhältnis [95%-KI] der Patienten mit COPD-Schweregrad II: 0,56 [0,37; 0,84]), während sich in den Subgruppen der Patienten mit COPD-Schweregrad III und IV kein statistisch signifikanter Unterschied zeigte.

Für den Endpunkt Anzahl der moderaten Exazerbationen zeigte sich ein Hinweis bzw. ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Alter (p-Wert des Interaktionstests = 0,192) bzw. durch den Schweregrad der COPD (p-Wert des Interaktionstests = 0,010). Alle Subgruppenkategorien zeigten gleichgerichtete Effekte, wobei sich nur in der Subgruppe der 65- bis 75-jährigen Patienten ein statistisch signifikanter Effekt zeigte (Ratenverhältnis [95%-KI] der 65-75-jährigen Patienten: 0,55 [0,33; 0,92]). Hinsichtlich des Schweregrads der COPD zeigte sich in der Subgruppe der Patienten mit COPD-Schweregrad II ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Kombinationstherapie Tiotropium+Olodaterol gegenüber der Tiotropium-Therapie (Ratenverhältnis [95%-KI] der Patienten mit COPD-Schweregrad II: 0,52 [0,34; 0,80]).

Für den Endpunkt Anzahl der schweren Exazerbationen zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten (p-Wert des Interaktionstests = 0,177). Es zeigte sich jedoch in keiner der Alters-Subgruppen ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten einer der beiden Behandlungsgruppen.

4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen zum Transition Dyspnea Index (TDI) – RCT

In Tabelle 4-62 sind die p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt TDI (Gesamtwert) und für die TDI-Responderanalysen aus der kombinierten Analyse der TONADO 1 und 2

Studien dargestellt. Die Ergebnisse der untersuchten Subgruppen für Subgruppenmerkmale, bei denen sich mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation ergeben hat (p-Wert des Interaktionstests <0,2), sind in Tabelle 4-63 dargestellt.

Tabelle 4-62: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt TDI der kombinierten Analyse der TONADO 1 und TONADO 2 - Teilpopulation 1

Endpunkt	Alter ¹	Geschlecht ²	Schweregrad ³	Ethnie ⁴	Region ⁵
TDI-Gesamtwert *					
Studienverlauf	0,6331	0,0810	0,8206	0,5960	0,4831
Responderanalyse zum TDI **					
Woche 24	0,275	0,908	0,817	0,626*	0,336
* Interaktionstest über den Studienverlauf basierend auf einem MMRM-Modell; ** Test auf Interaktion basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit Log-Link Analyse Set: FAS ¹ <65 vs. ≥65 bis <75 vs. ≥75 Jahre; ² männlich vs. weiblich; ³ Schweregrad II vs. III vs. IV ⁴ kaukasisch vs. schwarz vs. asiatisch vs. uramerikanisch; ⁵ Ostasien vs. Osteuropa vs. Westeuropa vs. Lateinamerika vs. Nordamerika vs. Indien vs. Australien / Neuseeland / Südafrika *kaukasisch vs. nicht-kaukasisch aufgrund des Nichtkonvergierens des Modells mit weiteren Subgruppen p-Wert <0,05 fett geschrieben p-Wert ≥0,05 und <0,2 fett und kursiv geschrieben					

Tabelle 4-63: Ergebnisse zum TDI (Gesamtwert) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 1

Studie	Tiotropium+ Olodaterol		Tiotropium		Behandlungseffekt Tiotropium+Olodaterol vs. Tiotropium
	N	Mittelwert (SE)	N	Mittelwert (SE)	MWD [95%-KI]
TDI-Gesamtwert zu Woche 24					
Geschlecht (<i>Interaktionstest über den Studienverlauf: 0,0810</i>)					
Männlich	323	1,92 (0,155)	353	1,65 (0,148)	0,27 [-0,15; 0,69]
Weiblich	133	2,23 (0,262)	131	1,87 (0,267)	0,36 [-0,37; 1,09]
TDI-Gesamtwert zu Woche 52					
Geschlecht (<i>Interaktionstest über den Studienverlauf: 0,0810</i>)					
Männlich	323	2,02 (0,163)	353	2,04 (0,155)	-0,02 [-0,462; 0,42]
Weiblich	133	2,66 (0,272)	131	1,57 (0,277)	1,10 [0,34; 1,86]
Analyse Set: FAS					

Für den Endpunkt TDI-Gesamtwert zeigte sich über den gesamten Studienverlauf ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten (p-Wert des Interaktionstests = 0,0810). In der Subgruppe der Männer zeigte sich weder nach 24 noch nach 52 Wochen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, wohingegen es in der Subgruppe der Frauen nach 52 Wochen einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Fixkombination Tiotropium+Olodaterol gegenüber Tiotropium gab (MWD [95%-KI] der Frauen nach 52 Wochen: 1,10 [0,34; 1,86]). Für die TDI Responderanalysen ergaben sich keine Belege oder Hinweise auf eine Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalysen zum Einsatz von Notfallmedikation – RCT

In Tabelle 4-64 sind die p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Einsatz von Notfallmedikation aus der kombinierten Analyse der TONADO 1 und 2 Studien dargestellt. Die Ergebnisse der untersuchten Subgruppen für Subgruppenmerkmale, bei denen sich mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation ergeben hat (p-Wert des Interaktionstests <0,2), sind in Tabelle 4-65 dargestellt.

Tabelle 4-64: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Einsatz von Notfallmedikation aus der kombinierten Analyse der TONADO 1 und TONADO 2 - Teilpopulation 1

Endpunkt	Alter ¹	Geschlecht ²	Schweregrad ³	Ethnie ⁴	Region ⁵
Anzahl von Hüben pro Tag des Notfallmedikaments im Wochenmittel, gemittelt von Woche 1 bis Woche 52					
Woche 1-52	0,6802	0,0005	0,0189	0,9984	0,7148
Test auf Interaktion basierend auf einem ANCOVA-Modell Analyse Set: FAS 1 <65 vs. ≥65 bis <75 vs. ≥75 Jahre; 2 männlich vs. weiblich; 3 Schweregrad II vs. III vs. IV 4 kaukasisch vs. schwarz vs. asiatisch vs. uramerikanisch; 5 Ostasien vs. Osteuropa vs. Westeuropa vs. Lateinamerika vs. Nordamerika vs. Indien vs. Australien / Neuseeland / Südafrika p-Wert <0,05 fett geschrieben p-Wert ≥0,05 und <0,2 fett und kursiv geschrieben					

Tabelle 4-65: Ergebnisse zum Einsatz von Notfallmedikation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 1

Studie	Tiotropium+ Olodaterol		Tiotropium		Behandlungseffekt Tiotropium+Olodaterol vs. Tiotropium
	N	Mittelwert (SE)	N	Mittelwert (SE)	MWD [95%-KI]
Anzahl von Hüben pro Tag des Notfallmedikaments im Wochenmittel, gemittelt von Woche 1 bis Woche 52					
Geschlecht (<i>Interaktionstest: 0,0005</i>)					
Männlich	326	1,61 (0,108)	364	1,81 (0,102)	-0,20 [-0,50; 0,09]
Weiblich	133	1,58 (0,215)	143	2,86 (0,207)	-1,29 [-1,87; -0,70]
Schweregrad (<i>Interaktionstest: 0,0189</i>)					
II	279	1,21 (0,106)	312	1,42 (0,100)	-0,21 [-0,49; 0,08]
III	144	1,74 (0,193)	148	2,75 (0,189)	-1,01 [-1,54; -0,48]
IV	36	3,44 (0,464)	47	4,56 (0,415)	-1,13 [-2,35; 0,09]
Analyse Set: FAS					

Für den Einsatz von Notfallmedikation ergab sich jeweils ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten (p-Wert des Interaktionstests = 0,0005) und durch den Schweregrad der Erkrankung (p-Wert des Interaktionstests = 0,0189). Bei Betrachtung der einzelnen Subgruppenergebnisse zeigten sich allerdings ausschließlich gleichgerichtete Ergebnisse zugunsten von Tiotropium+Olodaterol gegenüber Tiotropium, wobei die Subgruppe der Frauen (MWD [95%-KI]: -1,29 Hübe/Tag [-1,87; -0,70] / Hedges' g [95%-KI]: -0,52 [-0,76; -0,28]) und die Subgruppe der Patienten mit COPD-Schweregrad III (MWD [95%-KI]: -1,01 Hübe/Tag [-1,54; -0,48] / Hedges' g [95%-KI]: -0,44 [-0,67; -0,20]) einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt zeigten. Die Subgruppen der Patienten mit Schweregrad III und der Patienten mit Schweregrad IV zeigten homogene Ergebnisse (Heterogenitätstest: $I^2=0\%$; $p=0,8597$), so dass diese zwei Subgruppen zusammengefasst werden konnten (MWD [95%-KI] der Patienten mit Schweregrad III+IV: -1,03 Hübe/Tag [-1,52; -0,54] / Hedges' g [95%-KI]: -0,43 [-0,62; -0,22]). Der p-Wert des Interaktionstests (Schweregrad II vs. Schweregrad III+IV) beträgt 0,0044.

4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalysen zur Lungenfunktion – RCT

In Tabelle 4-66 sind die p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Lungenfunktion aus der kombinierten Analyse der TONADO 1 und 2 Studien dargestellt. Die in den Studien als primärer Endpunkt erfassten Daten zur Lungenfunktion sind lediglich unterstützend berichtet und werden nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Die Ergebnisse der

untersuchten Subgruppen für Subgruppenmerkmale, bei denen sich mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation ergeben hat (p-Wert des Interaktionstests <0,2), sind in Tabelle 4-67 dargestellt.

Tabelle 4-66: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Lungenfunktion aus der kombinierten Analyse der TONADO 1 und TONADO 2 - Teilpopulation 1

Endpunkt	Alter ¹	Geschlecht ²	Schweregrad ³	Ethnie ⁴	Region ⁵
Veränderung des FEV₁ AUC_{0-3h}					
Studienverlauf	0,0320	0,5077	0,4537	0,4961	0,7571
Veränderung des FEV₁ Talwert					
Studienverlauf	0,0384	0,2136	0,4611	0,4542	0,6589
Interaktionstest über den Studienverlauf basierend auf einem MMRM-Modell					
Analyse Set: FAS					
¹ <65 vs. ≥65 bis <75 vs. ≥75 Jahre; ² männlich vs. weiblich; ³ Schweregrad II vs. III vs. IV ⁴ kaukasisch vs. schwarz vs. asiatisch vs. uramerikanisch; ⁵ Ostasien vs. Osteuropa vs. Westeuropa vs. Lateinamerika vs. Nordamerika vs. Indien vs. Australien / Neuseeland / Südafrika					
p-Wert <0,05 fett geschrieben					
p-Wert ≥0,05 und <0,2 fett und kursiv geschrieben					

Tabelle 4-67: Ergebnisse zur Lungenfunktion (FEV₁ AUC_{0-3h} und FEV₁-Talwert) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 1

Studie	Tiotropium+ Olodaterol		Tiotropium		Behandlungseffekt Tiotropium+Olodaterol vs. Tiotropium
	N	Mittelwert (SE)	N	Mittelwert (SE)	MWD [95%-KI]
Veränderung des FEV₁ AUC_{0-3h} zu Woche 24					
Alter (Interaktionstest über den Studienverlauf: 0,0320)					
<65	251	0,29 (0,013)	281	0,16 (0,012)	0,13 [0,09; 0,16]
≥65 bis <75	171	0,23 (0,014)	177	0,16 (0,013)	0,07 [0,03; 0,11]
≥75	47	0,23 (0,020)	52	0,16 (0,019)	0,07 [0,01; 0,12]
Veränderung des FEV₁ AUC_{0-3h} zu Woche 52					
Alter (Interaktionstest über den Studienverlauf: 0,0320)					
<65	251	0,28 (0,014)	281	0,13 (0,013)	0,14 [0,10; 0,18]
≥65 bis <75	171	0,22 (0,015)	177	0,14 (0,014)	0,08 [0,04; 0,12]
≥75	47	0,19 (0,021)	52	0,14 (0,020)	0,05 [-0,01; 0,11]
Veränderung des FEV₁ Talwert zu Woche 24					
Alter (Interaktionstest über den Studienverlauf: 0,0384)					
<65	250	0,15 (0,014)	276	0,06 (0,013)	0,10 [0,06; 0,14]
≥65 bis <75	169	0,13 (0,014)	176	0,10 (0,014)	0,03 [-0,01; 0,07]
≥75	46	0,15 (0,023)	51	0,11 (0,022)	0,04 [-0,02; 0,10]
Veränderung des FEV₁ Talwert zu Woche 52					
Alter (Interaktionstest über den Studienverlauf: 0,0384)					
<65	250	0,12 (0,014)	276	0,02 (0,013)	0,09 [0,06; 0,13]
≥65 bis <75	169	0,10 (0,014)	176	0,05 (0,014)	0,05 [0,01; 0,09]
≥75	46	0,07 (0,023)	51	0,10 (0,023)	-0,04 [-0,10; 0,03]
Analyse Set: FAS					

Für den Endpunkt Veränderung des FEV₁ AUC_{0-3h} und des FEV₁-Talwertes ergaben sich Belege für eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten (p-Werte der Interaktionstests = 0,0320 und 0,0384). Für die Veränderung des FEV₁ AUC_{0-3h} zeigten alle Alters-Subgruppen zu Woche 24 und mit Ausnahme der über 75-Jährigen zu Woche 52 statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Tiotropium+Olodaterol, wobei die Subgruppe der unter 65-Jährigen jeweils den größten Effekt zeigte (MWD [95%-KI] der <65-Jährigen zu Woche 24: 0,13 L [0,09; 0,16] und zu Woche 52: 0,14 L [0,10; 0,18] und MWD [95%-KI] der ≥65 bis <75-Jährigen zu Woche 24: 0,07 L [0,03; 0,11] und zu Woche 52: 0,08L [0,04; 0,12]). Für die Veränderung des FEV₁-Talwertes nach 24 Wochen zeigte sich in

der Subgruppe der unter 65-Jährigen ein statistisch signifikanter Vorteil von Tiotropium+Olodaterol (MWD [95%-KI]: 0,10 L [0,06; 0,14]), wobei sich in den anderen Subgruppen gleichgerichtete aber keine statistisch signifikanten Effekte zeigten. Für die Veränderung des FEV₁-Talwertes zu Woche 52 zeigten sich in der Subgruppe der unter 65-Jährigen (MWD [95%-KI]: 0,09 L [0,06; 0,13]) und in der Subgruppe der 65- bis 75-Jährigen (MWD [95%-KI]: 0,05 L [0,01; 0,09]) signifikante Vorteile von Tiotropium+Olodaterol gegenüber Tiotropium.

4.3.1.3.2.6 Subgruppenanalysen zum St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) – RCT

In Tabelle 4-68 sind die p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt SGRQ (Gesamtwert) und für die SGRQ-Responderanalysen aus der kombinierten Analyse der TONADO 1 und 2 Studien dargestellt. Die Ergebnisse der untersuchten Subgruppen für Subgruppenmerkmale, bei denen sich mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation ergeben hat (p-Wert des Interaktionstests <0,2), sind in Tabelle 4-69 und in Tabelle 4-70 zu finden.

Tabelle 4-68: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt SGRQ aus der kombinierten Analyse der TONADO 1 und TONADO 2 Teilpopulation 1

Endpunkt	Alter ¹	Geschlecht ²	Schweregrad ³	Ethnie ⁴	Region ⁵
Gesamtwert SGRQ*					
Studienverlauf	0,8224	0,4185	0,5152	0,1976	0,8631
Responderanalyse zum SGRQ**					
Woche 24	0,091	0,228	0,403	0,294°	0,487°
<p>* Interaktionstest über den Studienverlauf basierend auf einem MMRM-Modell;** Test auf Interaktion basiert auf einem generalisierten linearen Modell mit Log-Link Analyse Set: FAS ¹ <65 vs. ≥65 bis <75 vs. ≥75 Jahre; ² männlich vs. weiblich; ³ Schweregrad II vs. III vs. IV; ⁴ kaukasisch vs. schwarz vs. asiatisch vs. uramerikanisch; ⁵ Ostasien vs. Osteuropa vs. Westeuropa vs. Lateinamerika vs. Nordamerika vs. Indien vs. Australien / Neuseeland / Südafrika °kaukasisch vs. nicht-kaukasisch bzw. Westeuropa vs. Nicht-Westeuropa aufgrund des Nichtkonvergierens des Modells mit weiteren Subgruppen p-Wert <0,05 fett geschrieben p-Wert ≥0,05 und <0,2 fett und kursiv geschrieben</p>					

Tabelle 4-69: Ergebnisse zum SGRQ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 1

Studie	Tiotropium+ Olodaterol		Tiotropium		Behandlungseffekt Tiotropium+Olodaterol vs. Tiotropium
	N	Mittelwert (SE)	N	Mittelwert (SE)	MWD [95%-KI]
Gesamtwert SGRQ zu Woche 24					
Ethnie (Interaktionstest über den Studienverlauf: 0,1976)					
Kaukasisch	291	35,16 (0,673)	300	37,30 (0,663)	-2,14 [-4,00; -0,28]
Schwarz	10	42,55 (4,287)	5	30,67 (5,786)	11,87 [-2,38; 26,12]
Asiatisch	132	29,23 (1,056)	159	32,27 (0,961)	-3,04 [-5,85; -0,24]
Uramerikanisch	2	29,58 (14,090)	8	42,48 (6,930)	-12,90 [-48,15; 22,36]
Gesamtwert SGRQ zu Woche 52					
Ethnie (Interaktionstest über den Studienverlauf: 0,1976)					
Kaukasisch	291	36,06 (0,740)	300	37,97 (0,731)	-1,91 [-3,95; 0,14]
Schwarz	10	38,16 (4,386)	5	33,43 (5,814)	4,73 [-9,51; 18,96]
Asiatisch	132	28,47 (1,122)	159	30,03 (1,013)	-1,57 [-4,54; 1,40]
Uramerikanisch	2	34,38 (9,418)	8	33,11 (4,620)	1,27 [-31,46; 34,00]
Analyse Set: FAS					

Für den Endpunkt Gesamtwert SGRQ ergab sich für das Merkmal Ethnie ein Hinweis (p -Wert des Interaktionstest = 0,1976) auf eine Effektmodifikation. Bei Betrachtung der Subgruppe zeigte sich für den Gesamtwert SGRQ nach 24 Wochen in der Subgruppe der kaukasischen und der asiatischen Patienten ein statistisch signifikanter Vorteil (MWD [95%-KI] der kaukasischen Patienten: -2,14 [-4,00; -0,28] / MWD [95%-KI] der asiatischen Patienten: -3,04 [-5,85; -0,24]), während es in den anderen Subgruppen keine Unterschiede gab. Nach 52 Wochen ergaben sich in keiner der Subgruppen signifikante Unterschiede.

Tabelle 4-70: Ergebnisse zum SGRQ (Responderanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 1

Studie	Tiotropium+ Olodaterol		Tiotropium		Behandlungseffekt Tiotropium+Olodaterol vs. Tiotropium
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]
SGRQ-Responder zu Woche 24					
Alter (<i>Interaktionstest: 0,091</i>)					
<65	244	160 (65,6)	262	123 (46,9)	1,40 [1,20; 1,64]
≥65 bis <75	159	85 (53,5)	169	85 (50,3)	1,06 [0,86; 1,31]
≥75	46	30 (65,2)	49	29 (59,2)	1,10 [0,81; 1,50]
Analyse Set: FAS					

In der Responderanalyse zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten (p-Wert des Interaktionstests = 0,091). Es zeigte sich in der Subgruppe der unter 65-Jährigen ein Vorteil für die Fixkombination Tiotropium+Olodaterol gegenüber Tiotropium (RR [95%-KI]: 1,40 [1,20; 1,64]). In der Subgruppe der 65- bis 75-Jährigen und in der Subgruppe der über 75-jährigen Patienten waren die Effekte gleichgerichtet, es ergab sich aber jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied.

4.3.1.3.2.7 Subgruppenanalysen zum Patient's Global Rating (PGR) – RCT

In Tabelle 4-71 sind die p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt PGR aus der kombinierten Analyse der TONADO 1 und 2 Studien dargestellt. Die Ergebnisse der untersuchten Subgruppen für Subgruppenmerkmale, bei denen sich mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation ergeben hat (p-Wert des Interaktionstests <0,2), sind in Tabelle 4-72 dargestellt.

Tabelle 4-71: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt PGR aus der kombinierten Analyse der TONADO 1 und TONADO 2 - Teilpopulation 1

Endpunkt	Alter ¹	Geschlecht ²	Schweregrad ³	Ethnie ⁴	Region ⁵
Veränderung des PGR					
Studienverlauf	0,9324	0,0250	0,5544	<i>0,1506</i>	<i>0,1880</i>
Test auf Interaktion basierend auf einem MMRM-Modell (Interaktionstest über den Studienverlauf)					
Analyse Set: FAS					
¹ <65 vs. ≥65 bis <75 vs. ≥75 Jahre; ² männlich vs. weiblich; ³ Schweregrad II vs. III vs. IV ⁴ kaukasisch vs. schwarz vs. asiatisch vs. uramerikanisch; ⁵ Ostasien vs. Osteuropa vs. Westeuropa vs. Lateinamerika vs. Nordamerika vs. Indien vs. Australien / Neuseeland / Südafrika					
p-Wert <0,05 fett geschrieben					
p-Wert ≥0,05 und <0,2 fett und kursiv geschrieben					

Tabelle 4-72: Ergebnisse zum PGR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 1

Studie	Tiotropium+ Olodaterol		Tiotropium		Behandlungseffekt Tiotropium+Olodaterol vs. Tiotropium
	N	Mittelwert (SE)	N	Mittelwert (SE)	MWD [95%-KI]
Veränderung des PGR zu Woche 24					
Geschlecht (<i>Interaktionstest über den Studienverlauf: 0,0250</i>)					
Männlich	329	3,07 (0,054)	364	3,17 (0,051)	-0,10 [-0,25; 0,05]
Weiblich	134	2,91 (0,095)	135	3,16 (0,096)	-0,25 [-0,52; 0,01]
Ethnie (<i>Interaktionstest über den Studienverlauf: 0,1506</i>)					
Kaukasisch	300	3,05 (0,061)	317	3,25 (0,060)	-0,20 [-0,37; -0,03]
Schwarz	10	2,80 (0,346)	5	2,82 (0,460)	-0,02 [-1,14; 1,10]
Asiatisch	137	3,02 (0,078)	161	3,04 (0,071)	-0,03 [-0,23; 0,18]
Uramerikanisch	2	2,81 (0,487)	8	3,03 (0,244)	-0,22 [-1,29; 0,85]
Region (<i>Interaktionstest über den Studienverlauf: 0,1880</i>)					
Ostasien	129	3,05 (0,081)	148	3,06 (0,075)	-0,01 [-0,23; 0,21]
Osteuropa	76	2,93 (0,100)	67	3,05 (0,109)	-0,12 [-0,41; 0,17]
Westeuropa	106	3,36 (0,111)	134	3,52 (0,100)	-0,15 [-0,45; 0,14]
Lateinamerika	35	2,69 (0,145)	31	2,57 (0,153)	0,12 [-0,30; 0,54]
Nordamerika	102	2,89 (0,105)	106	3,18 (0,103)	-0,29 [-0,58; -0,01]
Indien	7	2,39 (0,265)	11	2,87 (0,213)	-0,478 [-1,15; 0,19]

Studie	Tiotropium+ Olodaterol		Tiotropium		Behandlungseffekt Tiotropium+Olodaterol vs. Tiotropium
	N	Mittelwert (SE)	N	Mittelwert (SE)	MWD [95%-KI]
Australien/ Neuseeland/ Südafrika	8	2,55 (0,418)	2	2,00 (0,822)	0,55 [-1,37; 2,48]
Veränderung des PGR zu Woche 52					
Geschlecht (<i>Interaktionstest über den Studienverlauf: 0,0250</i>)					
Männlich	329	3,01 (0,06)	364	3,05 (0,05)	-0,04 [-0,19; 0,11]
Weiblich	134	2,76 (0,097)	135	3,32 (0,100)	-0,56 [-0,84; -0,29]
Ethnie (<i>Interaktionstest über den Studienverlauf: 0,1506</i>)					
Kaukasisch	300	2,98 (0,063)	317	3,26 (0,062)	-0,27 [-0,45; -0,10]
Schwarz	10	3,06 (0,362)	5	2,62 (0,460)	0,44 [-0,71; 1,58]
Asiatisch	137	2,87 (0,080)	161	2,91 (0,073)	-0,04 [-0,25; 0,17]
Uramerikanisch	2	2,31 (0,487)	8	2,66 (0,244)	-0,34 [-1,41; 0,73]
Region (<i>Interaktionstest über den Studienverlauf: 0,1880</i>)					
Ostasien	129	2,89 (0,083)	148	2,94 (0,076)	-0,05 [-0,27; 0,17]
Osteuropa	76	2,97 (0,104)	67	3,00 (0,112)	-0,04 [-0,34; 0,26]
Westeuropa	106	3,13 (0,114)	134	3,53 (0,103)	-0,40 [-0,70; -0,10]
Lateinamerika	35	2,55 (0,151)	31	2,50 (0,157)	0,05 [-0,38; 0,48]
Nordamerika	102	2,94 (0,108)	106	3,24 (0,108)	-0,30 [-0,60; -0,00]
Indien	7	2,39 (0,265)	11	2,27 (0,233)	0,12 [-0,57; 0,81]
Australien/ Neuseeland/ Südafrika	8	2,80 (0,418)	2	1,50 (0,822)	1,30 [-0,62; 3,23]
Analyse Set: FAS					

Für den Endpunkt PGR zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten (p-Wert des Interaktionstests = 0,0250). Zu Woche 52 zeigte sich für den PGR in der Subgruppe der Frauen ein statistisch signifikanter Vorteil für Tiotropium+Olodaterol gegenüber Tiotropium (MWD [95%-KI] der Frauen: -0,56 [-0,84; -0,29] / Hedges' g [95%-KI]: -0,49 [-0,73; -0,24]), der im Hinblick auf eine Irrelevanzschwelle von 0,2 für Hedges' g auch als klinisch relevant zu bewerten ist. Die Subgruppe der Männer zeigte einen gleichgerichteten aber keinen statistisch signifikanten Effekt. Durch das Merkmal Ethnie und das Merkmal Region zeigte sich jeweils ein Hinweis auf eine Effektmodifikation (p-Werte der Interaktionstests = 0,1506 und 0,1880). In der Subgruppe der kaukasischen Patienten zeigte sich sowohl zu Woche 24 (MWD [95%-KI]: -0,20 [-0,37; -0,03]) als auch zu Woche 52 (MWD [95%-KI]: -0,27 [-0,45; -0,10])

jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tiotropium+Olodaterol gegenüber Tiotropium, während es in der Subgruppe der Patienten mit anderer Ethnie keinen signifikanten Effekt gab. Hinsichtlich der Regionen ergab sich sowohl nach 24 als auch nach 52 Wochen in der Subgruppe der Patienten aus Nordamerika ein statistisch signifikanter Vorteil von Tiotropium+Olodaterol (MWD [95%-KI]: -0,29 [-0,58; -0,01]) und zu Woche 52 (MWD [95%-KI]: -0,30 [-0,60; -0,00]). In Woche 52 zeigte sich auch in der Subgruppe der Patienten aus Westeuropa ein statistisch signifikanter Vorteil von Tiotropium+Olodaterol (MWD [95%-KI]: -0,40 [-0,70; -0,10]), während es in den anderen Subgruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede gab.

4.3.1.3.2.8 Subgruppenanalysen zu unerwünschten Ereignissen (UE) – RCT

In Tabelle 4-73 sind die p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt UE aus der kombinierten Analyse der TONADO 1 und 2 Studien dargestellt. Die Ergebnisse der untersuchten Subgruppen für Subgruppenmerkmale, bei denen sich mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation ergeben hat (p-Wert des Interaktionstests <0,2), sind in Tabelle 4-74 dargestellt.

Tabelle 4-73: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt UE aus der kombinierten Analyse der TONADO 1 und TONADO 2 - Teilpopulation 1

Endpunkt	Alter ¹	Geschlecht ²	Schweregrad ³	Ethnie ⁴	Region ⁵
UE	0,1753	0,4446	0,3623	0,0906	0,1292
Test auf Interaktion basierend auf der Q-Statistik basierend auf dem Relativen Risiko Analyse Set: TS ¹ <65 vs. ≥65 bis <75 vs. ≥75 Jahre; ² männlich vs. weiblich; ³ Schweregrad II vs. III vs. IV ⁴ kaukasisch vs. schwarz vs. asiatisch vs. uramerikanisch; ⁵ Ostasien vs. Osteuropa vs. Westeuropa vs. Lateinamerika vs. Nordamerika vs. Indien vs. Australien / Neuseeland / Südafrika p-Wert <0,05 fett geschrieben p-Wert ≥0,05 und <0,2 fett und kursiv geschrieben					

Tabelle 4-74: Ergebnisse zu UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 1

Studie	Tiotropium+ Olodaterol		Tiotropium		Behandlungseffekt Tiotropium+Olodaterol vs. Tiotropium
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]
<i>Alter (Interaktionstest: 0,1753)</i>					
<65	251	173 (68,9)	285	184 (64,6)	1,07 [0,95; 1,20]
≥65 bis <75	173	119 (68,8)	179	136 (76,0)	0,91 [0,80; 1,04]
≥75	48	39 (81,3)	52	44 (84,6)	0,96 [0,80; 1,15]
<i>Ethnie (Interaktionstest: 0,1486)</i>					
Kaukasisch	305	223 (73,1)	331	230 (69,5)	1,05 [0,95; 1,16]
Schwarz	10	9 (90,0)	6	3 (50,0)	0,21 [0,03; 1,49]
Asiatisch	141	89 (63,1)	163	118 (72,4)	0,87 [0,74; 1,02]
Uramerikanisch	2	1 (50,0)	8	7 (87,5)	0,60 [0,14; 2,51]
<i>Region (Interaktionstest: 0,1292)</i>					
Ostasien	133	84 (63,2)	149	106 (71,1)	0,89 [0,75; 1,05]
Osteuropa	77	33 (42,9)	70	34 (48,6)	0,90 [0,63; 1,27]
Westeuropa	108	87 (80,6)	137	107 (78,1)	1,03 [0,90; 1,16]
Lateinamerika	35	29 (82,9)	34	20 (58,8)	1,36 [1,00; 1,84]
Nordamerika	104	86 (82,7)	112	85 (75,9)	1,09 [0,95; 1,25]
Indien	7	4 (57,1)	12	10 (83,3)	0,68 [0,34; 1,35]
Australien/ Neuseeland/ Südafrika	8	8 (100,0)	2	2 (100,0)	nb
Analyse Set: TS					

Für den Endpunkt UE zeigte sich jeweils ein Hinweis auf Effektmodifikation durch das Alter der Patienten (p-Wert des Interaktionstests = 0,1753), durch das Merkmal Ethnie (p-Wert des Interaktionstests = 0,0636) und durch das Merkmal Region (p-Wert des Interaktionstest = 0,1292). Jedoch zeigte sich in keiner der betrachteten Subgruppen nach Alter, Ethnie oder Region ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

4.3.1.3.2.9 Subgruppenanalysen zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) – RCT

In Tabelle 4-75 sind die p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt SUE aus der kombinierten Analyse der TONADO 1 und 2 Studien dargestellt.

Tabelle 4-75: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt SUE aus der kombinierten Analyse der TONADO 1 und TONADO 2 - Teilpopulation 1

Endpunkt	Alter ¹	Geschlecht ²	Schweregrad ³	Ethnie ⁴	Region ⁵
SUE	0,3198	0,4224	0,4937	0,8691	0,7419

Test auf Interaktion basierend auf der Q-Statistik basierend auf dem Relativen Risiko

¹ <65 vs. ≥65 bis <75 vs. ≥75 Jahre; ² männlich vs. weiblich; ³ Schweregrad II vs. III vs. IV ⁴ kaukasisch vs. schwarz vs. asiatisch vs. uramerikanisch; ⁵ Ostasien vs. Osteuropa vs. Westeuropa vs. Lateinamerika vs. Nordamerika vs. Indien vs. Australien / Neuseeland / Südafrika

p-Wert <0,05 fett geschrieben
p-Wert ≥0,05 und <0,2 fett und kursiv geschrieben

Es ergaben sich bezüglich der SUE keine Belege oder Hinweise auf eine Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.10 Subgruppenanalysen zu Therapieabbrüchen aufgrund von UE – RCT

In Tabelle 4-76 sind die p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE, aus der kombinierten Analyse der TONADO 1 und 2 Studien dargestellt. Die Ergebnisse der untersuchten Subgruppen für Subgruppenmerkmale, bei denen sich mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation ergeben hat (p-Wert des Interaktionstests <0,2), sind in Tabelle 4-77 dargestellt.

Tabelle 4-76: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE, aus der kombinierten Analyse der TONADO 1 und TONADO 2 - Teilpopulation 1

Endpunkt	Alter ¹	Geschlecht ²	Schweregrad ³	Ethnie ⁴	Region ⁵
UE mit Abbruch	0,5198	0,1797	0,3625	0,4841	0,8394

Test auf Interaktion basierend auf der Q-Statistik basierend auf dem Relativen Risiko

¹ <65 vs. ≥65 bis <75 vs. ≥75 Jahre; ² männlich vs. weiblich; ³ Schweregrad II vs. III vs. IV ⁴ kaukasisch vs. schwarz vs. asiatisch vs. uramerikanisch; ⁵ Ostasien vs. Osteuropa vs. Westeuropa vs. Lateinamerika vs. Nordamerika vs. Indien vs. Australien / Neuseeland / Südafrika

p-Wert <0,05 fett geschrieben
p-Wert ≥0,05 und <0,2 fett und kursiv geschrieben

Tabelle 4-77: Ergebnisse zu Therapieabbrüchen aufgrund von UE, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 1

Studie	Tiotropium+ Olodaterol		Tiotropium		Behandlungseffekt Tiotropium+Olodaterol vs. Tiotropium
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]
Geschlecht (<i>Interaktionstest: 0,1797</i>)					
Männlich	337	17 (5,0)	372	25 (6,7)	0,74 [0,41; 1,35]
Weiblich	135	7 (5,2)	144	20 (13,9)	0,36 [0,16; 0,83]
Analyse Set: TS					

Für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten (p-Wert des Interaktionstests = 0,1797). Bei Frauen zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Tiotropium+Olodaterol (RR [95%-KI] der Frauen: 0,36 [0,16; 0,83]; p=0,0197), während der Effekt bei den Männern gleichgerichtet, aber nicht signifikant war.

4.3.1.3.2.11 Subgruppenanalysen zu UE von besonderem Interesse – RCT

Aufgrund der geringen Ereignisraten wird auf die Darstellung der Subgruppenergebnisse für UE von besonderem Interesse verzichtet.

4.3.1.3.3 Endpunkte – RCT (Teilpopulation 2)

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des

relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion

- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.3.1 Mortalität – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-78: Operationalisierung der Mortalität

Studie	Operationalisierung
TONADO 1/ TONADO 2	Siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 2

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TONADO 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TONADO 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Ergebnisse zur Mortalität für die Teilpopulation 2 aus den Studien TONADO 1 und 2 sind in Tabelle 4-80 dargestellt.

Tabelle 4-80: Ergebnisse zur Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 2

Studie	Tiotropium+ Olodaterol		Tiotropium		Behandlungseffekt Tiotropium+Olodaterol vs. Tiotropium		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
TONADO 1+2	76	2 (2,6)	68	2 (2,9)	0,89 [0,13; 6,18]; 0,9102	0,89 [0,12; 6,51]; 0,9102	0,31 [-5,70; 5,08]; 0,9104
Studie (Interaktionstest*; <i>nb</i>)							
TONADO 1	45	1 (2,2)	28	2 (7,1)	0,31 [0,03; 3,27]; 0,3309	0,30 [0,03; 3,42]; 0,3292	-4,92 [-15,39; 5,55]; 0,3568
TONADO 2	31	1 (3,2)	40	0 (0,0)	<i>nb</i>	<i>nb</i>	3,23 [-4,83; 11,28]; 0,4326
* Test auf Interaktion basierend auf der Q-Statistik basierend auf dem Relativen Risiko Analyse Set: TS							

Weder in der kombinierten Analyse (Tiotropium+Olodaterol vs. Tiotropium: 2,6% vs. 2,9%) der beiden Studien noch in den einzelnen Studien (TONADO 1: 2,2% vs. 7,1%; TONADO 2: 3,2% vs. 0,0%) ergaben sich bezüglich der Anzahl der Todesfälle statistisch signifikante

Unterschiede zwischen der Kombinationstherapie Tiotropium+Olodaterol und der Tiotropium-Therapie.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Wie in Abschnitt 4.2.5.3 beschrieben, wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Daten der beiden Studien kombiniert im Rahmen einer a priori geplanten Meta-Analyse mit individuellen Patientendaten analysiert. Aufgrund der geringen Ereignisraten wurde auf die graphische Darstellung der Mortalitätsraten verzichtet.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie bereits in Abschnitt 4.3.1.2.1 erläutert, ist die Teilpopulation 2 nur unvollständig abbildbar. Valide Ergebnisse lassen sich für diese Teilpopulation nicht ableiten. Auf eine Erläuterung der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext pro Endpunkt wird daher verzichtet.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.3.2 Exazerbationen – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-81: Operationalisierung der Exazerbationen

Studie	Operationalisierung
TONADO 1/ TONADO 2	Siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Exazerbation in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 2

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TONADO 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TONADO 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Ergebnisse zu den Exazerbationen aus den Studien TONADO 1 und 2 sind in Tabelle 4-83 und Tabelle 4-84 dargestellt.

Tabelle 4-83: Ergebnisse zu Exazerbationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 2

Studie	Tiotropium+ Olodaterol				Tiotropium				Behandlungseffekt Tiotropium+ Olodaterol vs. Tiotropium
	N	n (%)	Patienten- jahre	Jähr- liche Rate	N	n (%)	Patienten- jahre	Jähr- liche Rate	Ratenverhältnis* [95%-KI]; p-Wert
Alle Exazerbationen									
TONADO 1 +2	76	44 (57,9)	69,1	1,11	68	35 (51,5)	57,6	1,17	0,95 [0,63; 1,41]; 0,7846
Moderate und schwere Exazerbationen									
TONADO 1 +2	76	41 (53,9)	69,1	1,05	68	34 (50,0)	57,6	1,10	0,96 [0,63; 1,45]; 0,8375
Moderate Exazerbationen									
TONADO 1 +2	76	34 (44,7)	69,1	0,79	68	32 (47,1)	57,6	1,07	0,74 [0,48; 1,15]; 0,1758

Studie	Tiotropium+ Olodaterol				Tiotropium				Behandlungseffekt Tiotropium+ Olodaterol vs. Tiotropium
	N	n (%)	Patienten- jahre	Jähr- liche Rate	N	n (%)	Patienten- jahre	Jähr- liche Rate	Ratenverhältnis* [95%-KI]; p-Wert
Schwere Exazerbationen									
TONADO 1 +2	76	14 (18,4)	69,1	0,24	68	3 (4,4)	57,6	0,04	5,76 [1,56; 21,19]; 0,0087
* basierend auf einem Negativ-Binomial-Modell mit Behandlung und Studie als festen Effekten und dem natürlichen Logarithmus der Expositionsdauer als Offset-Variable Analyse Set: TS									

Tabelle 4-84: Ergebnisse zu Exazerbationen nach Studie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 2

Studie	Tiotropium+ Olodaterol			Tiotropium			Behandlungseffekt Tiotropium+ Olodaterol vs. Tiotropium
	N	n (%)	Jähr- liche Rate	N	n (%)	Jähr- liche Rate	Ratenverhältnis* [95%-KI]
Alle Exazerbationen							
Studie (Interaktionstest*: 0,663)							
TONADO 1	45	24 (53,3)	0,98	28	12 (42,9)	0,91	1,08 [0,58; 2,02]
TONADO 2	31	20 (64,5)	1,25	40	23 (57,5)	1,38	0,91 [0,54; 1,53]
Moderate und schwere Exazerbationen							
Studie (Interaktionstest*: 0,722)							
TONADO 1	45	23 (51,1)	0,96	28	12 (42,9)	0,91	1,06 [0,56; 2,00]
TONADO 2	31	18 (58,1)	1,15	40	22 (55,0)	1,25	0,92 [0,53; 1,59]
Moderate Exazerbationen							
Studie (Interaktionstest*: 0,948)							
TONADO 1	45	19 (42,2)	0,71	28	12 (42,9)	0,91	0,78 [0,41; 1,49]
TONADO 2	31	15 (48,4)	0,90	40	20 (50,0)	1,17	0,77 [0,41; 1,43]

Studie	Tiotropium+ Olodaterol			Tiotropium			Behandlungseffekt Tiotropium+ Olodaterol vs. Tiotropium
	N	n (%)	Jährliche Rate	N	n (%)	Jährliche Rate	Ratenverhältnis* [95%-KI]
Schwere Exazerbationen							
Studie (Interaktionstest*: nb)							
TONADO 1	45	8 (17,8)	0,23	28	0 (0,0)	0,00	nb
TONADO 2	31	6 (19,4)	0,25	40	3 (7,5)	0,08	2,95 [0,65; 13,43]
* basierend auf einem Negativ-Binomial-Modell							
Analyse Set: TS							

Insgesamt ist die jährliche Exazerbationsrate in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (Tiotropium+Olodaterol vs. Tiotropium: 1,11 vs. 1,17; Ratenverhältnis [95%-KI]: 0,95 [0,63; 1,41]; $p=0,7846$). Auch bei Betrachtung der jährlichen Rate von moderaten und schweren Exazerbationen (0,79 vs. 1,10; Ratenverhältnis [95%-KI]: 0,96 [0,63; 1,45]; $p=0,8375$) oder von moderaten Exazerbationen (1,05 vs. 1,07; Ratenverhältnis [95%-KI]: 0,74 [0,48; 1,15]; 0,1758) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Bezüglich der schweren Exazerbationen war die jährliche Rate in der Tiotropium+Olodaterol-Gruppe signifikant höher als in der Tiotropium-Gruppe (0,24 vs. 0,04; Ratenverhältnis [95%-KI]: 5,76 [1,56; 21,19]; $p=0,0087$). Bei Betrachtung der Ergebnisse der Einzelstudien ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsoptionen.

Das Ergebnis der gepoolten Analyse zu schweren Exazerbationen ist weder im Kontext der Resultate der übrigen Behandlungsarme (z. B. Tiotropium 2,5 µg+Olodaterol 5 µg) (BI, 2015b) noch im Kontext der Ergebnisse zu anderen patientenrelevanten Endpunkten plausibel. Der beobachtete Effekt ist nicht mit bekannten pathophysiologischen Mechanismen erklärbar. Um die Robustheit des Effektschätzers zu überprüfen, wurde daher eine Variation des fraglichen Selektionskriteriums für die Teilpopulation 2 vorgenommen und der Vergleich der Häufigkeit von Exazerbationen für diejenigen Patienten vorgenommen, die eine oder mehr Exazerbationen im Jahr vor Studieneinschluss hatten (Tabelle 4-85).

Tabelle 4-85: Ergebnisse zu Exazerbationen aus RCT (Sensitivitätsanalyse) mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Patienten mit ICS-Therapie und ≥ 1 Exazerbation im Vorjahr)

Studie	Tiotropium+ Olodaterol			Tiotropium			Behandlungseffekt Tiotropium+ Olodaterol vs. Tiotropium
	N	Patient- enjahre	Jährliche Rate	N	Patient- enjahre	jährliche Rate	Ratenverhältnis* [95%-KI] p-Wert
Alle Exazerbationen							
TONADO 1+2	163	150,2	0,94	146	128,5	0,94	1,00 [0,74; 1,36]; 0,9820
Moderate und schwere Exazerbationen							
TONADO 1+2	163	150,2	0,90	146	128,5	0,89	1,00 [0,74; 1,38]; 0,9611
Moderate Exazerbationen							
TONADO 1+2	163	150,2	0,74	146	128,5	0,81	0,91 [0,65; 1,27]; 0,5729
Schwere Exazerbationen							
TONADO 1+2	163	150,2	0,15	146	128,5	0,08	1,94 [0,92; 4,12]; 0,0836
* basierend auf einem Negativ-Binomial-Modell mit Behandlung und Studie als festen Effekten und dem natürlichen Logarithmus der Expositionsdauer als Offset-Variable							
Analyse Set: TS							

Hierbei zeigte sich für die Anzahl der schweren Exazerbationen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tiotropium+Olodaterol und Tiotropium (0,15 vs. 0,08; Ratenverhältnis [95%-KI]: 1,94 [0,92; 4,12]; $p=0,0836$). Durch die Hinzunahme der Patienten, die trotz ICS Begleittherapie eine Exazerbation im Jahr vor Studienbeginn berichtet hatten, erhöht sich die Zahl der Patientenjahren für die Analyse der Exazerbationen auf mehr als das Doppelte. Dies führt zu einer erheblichen Erhöhung der Präzision der Schätzer; und somit auch zu einer Verkleinerung des Konfidenzintervalls des Effektschätzers für die Anzahl schwerer Exazerbationen. Dennoch zeigt der beobachtet Schätzer keinen statistischen Unterschied zwischen den Behandlungsarmen mehr an.

Tabelle 4-86: Ergebnisse für schwere Exazerbationen aus TONADO 1+2 (Sensitivitätsanalyse) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungsarm	Patientenjahre Mittelwert	Jährliche Rate Mittelwert (SE)
Olodaterol	60,5	0,22 (0,069)
Tiotropium (2,5 μg)	63,4	0,17 (0,054)
Tiotropium (5 μg)	57,6	0,04 (0,025)
Tiotropium (2,5 μg)+Olodaterol	61,5	0,10 (0,042)
Tiotropium (5 μg)+Olodaterol	69,1	0,24 (0,068)

Des Weiteren wurden die Patientenjahre und die jährliche Rate an schweren Exazerbationen für alle in den Studien eingeschlossenen Behandlungsarmen betrachtet. Hierbei zeigte sich in der 5 µg Tiotropium-Gruppe eine sehr niedrige Exazerbationsrate (im Mittel 0,04 schwere Exazerbation pro Patientenjahr) im Vergleich zu den anderen Behandlungsgruppen, in denen Raten an schweren Exazerbation im Mittel bei 0,10 bis 0,24 pro Patientenjahre lagen. Außerdem wurden in der 5 µg Tiotropium-Gruppe insgesamt 57,6 Patientenjahre ausgewertet, während in den anderen Behandlungsgruppen mehr Patientenjahre (60,5–69,1 Patientenjahre) ausgewertet werden konnte. Daher kann der Nachteil von Tiotropium+Olodaterol gegenüber der zVT Tiotropium von dem sehr guten Ergebnis in dieser Gruppe, das auch durch Zufall zustande kommen konnte, herrühren. So zeigten sich sowohl im Vergleich von Tiotropium (2,5 µg)+Olodaterol als auch von Tiotropium (5 µg)+Olodaterol mit einer niedrigeren Dosis von Tiotropium (2,5 µg) keine statistisch signifikanten Unterschiede (0,10 vs. 0,17; Ratenverhältnis [95% KI]: 0,6243 [0,23; 1,70]; p=0,3555 bzw. 0,24 vs. 0,17; Ratenverhältnis [95% KI]: 1,42 [0,61; 3,28]; p=0,4122).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Wie in Abschnitt 4.2.5.3 beschrieben, wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Daten der beiden Studien kombiniert im Rahmen einer a priori geplanten Meta-Analyse mit individuellen Patientendaten analysiert. Forest-Plots wurden daher ohne Gesamtschätzer dargestellt.

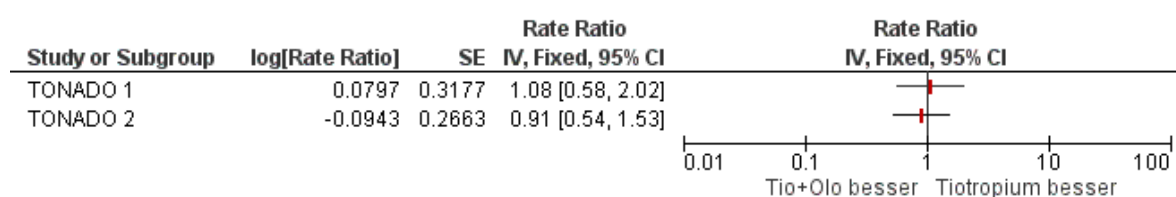


Abbildung 23: Meta-Analyse für alle Exazerbationen aus RCT; Tiotropium+Olodaterol versus Tiotropium (Teilpopulation 2)

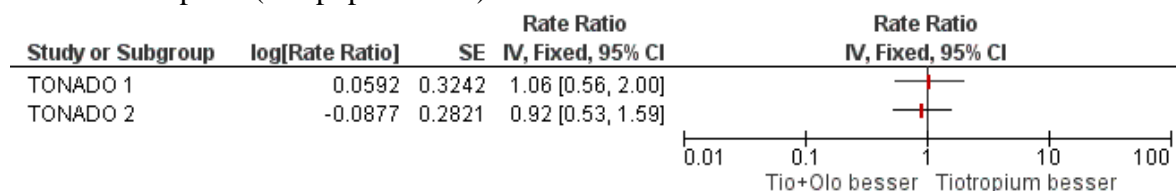


Abbildung 24: Meta-Analyse für moderate und schwere Exazerbationen aus RCT; Tiotropium+Olodaterol versus Tiotropium (Teilpopulation 2)

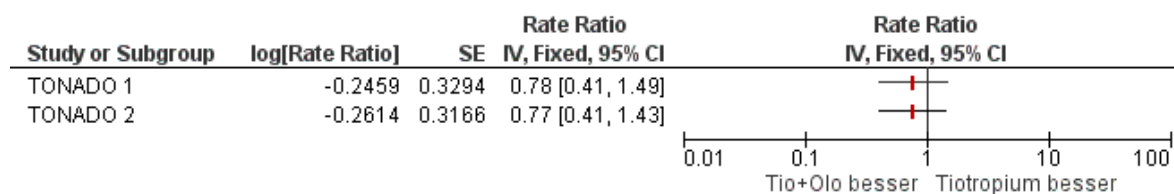


Abbildung 25: Meta-Analyse für moderate Exazerbationen aus RCT; Tiotropium+Olodaterol versus Tiotropium (Teilpopulation 2)

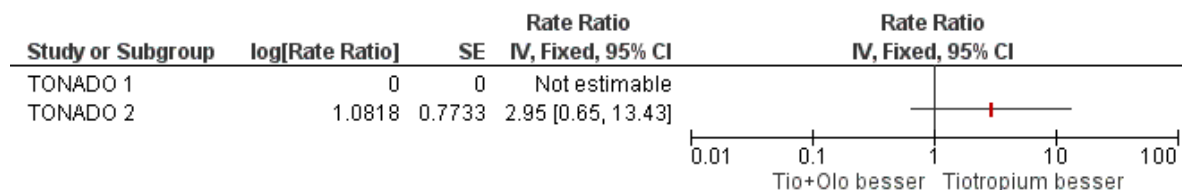


Abbildung 26: Meta-Analyse für schwere Exazerbationen aus RCT; Tiotropium+Olodaterol versus Tiotropium (Teilpopulation 2)

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie bereits in Abschnitt 4.3.1.2.1 erläutert, ist die Teilpopulation 2 nur unvollständig abbildbar. Valide Ergebnisse lassen sich für diese Teilpopulation nicht ableiten. Auf eine Erläuterung der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext pro Endpunkt wird daher verzichtet.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.3 Transition Dyspnea Index (TDI) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-87: Operationalisierung des TDI

Studie	Operationalisierung
TONADO 1/ TONADO 2	Siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.3

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-88: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den TDI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 2

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TONADO 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TONADO 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Ergebnisse zum TDI aus den Studien TONADO 1 und 2 sind in Tabelle 4-89, Tabelle 4-90, Tabelle 4-91 und Tabelle 4-92 dargestellt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-89: Ergebnisse zum TDI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 2

Studie Zeitpunkt	Gemeinsamer Baseline-Wert* (BDI) Mittelwert (SE)	N	Wert zu Woche x Adjustierter Mittelwert (SE)**	Behandlungseffekt** Tiotropium+Olodaterol vs. Tiotropium	
				Adjustierte MWD (SE)	95%-KI p-Wert
TONADO 1+2					
Woche 24					
Tiotropium+ Olodaterol	5,60 (0,120)	72	1,75 (0,432)	-0,33 (0,586)	[-1,49; 0,82]; 0,5693
Tiotropium		64	1,41 (0,394)		
Woche 52					
Tiotropium+ Olodaterol	5,60 (0,120)	72	1,55 (0,406)	-0,42 (0,608)	[-1,61; 0,78]; 0,4918
Tiotropium		64	1,97 (0,450)		
* über alle Behandlungsgruppen; ** basierend auf einem MMRM-Modell mit Studie, Behandlung, geplanter Tag, geplanter Tag×Behandlung-Interaktion, Ausgangswert, Ausgangswert×geplanter Tag-Interaktion als festen Effekten und Patient als zufälligem Effekt					
Analyse Set: FAS					
Woche x steht hier für Woche 24 oder Woche 52					

Tabelle 4-90: Ergebnisse zum TDI nach Studie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 2

Studie	Tiotropium+ Olodaterol		Tiotropium		Behandlungseffekt Tiotropium+Olodaterol vs. Tiotropium
	N	Mittelwert (SE)	N	Mittelwert (SE)	MWD [95%-KI]
Studie (Interaktionstest *: 0,9417)					
TDI-Gesamtwert zu Woche 24					
TONADO 1	44	1,28 (0,505)	26	2,01 (0,683)	-0,73 [-2,40; 0,94]
TONADO 2	28	1,52 (0,634)	38	1,57 (0,565)	-0,05 [-1,73; 1,63]
TDI-Gesamtwert zu Woche 52					
TONADO 1	44	1,31 (0,533)	26	1,57 (0,725)	-0,26 [-2,03; 1,51]
TONADO 2	28	1,82 (0,646)	38	2,24 (0,583)	-0,42 [-2,14; 1,31]
* basierend auf einem MMRM-Modell Analyse Set: FAS					

Die kombinierte Analyse der beiden Studien zeigte weder zu Woche 24 (MWD [95%-KI]: -0,33 [-1,49; 0,82]; p=0,5693) noch zu Woche 52 (MWD [95%-KI]: -0,42 [-1,61; 0,78]; p=0,4918) einen statistisch signifikanten Unterschied. Auch bei Betrachtung der Ergebnisse in den einzelnen Studien ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, jedoch zeigten alle Punktschätzer zugunsten von Tiotropium+Olodaterol.

Die Responderanalyse zum TDI ist in Tabelle 4-91 und Tabelle 4-92 dargestellt.

Tabelle 4-91: Ergebnisse zu Responderanalysen (TDI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 2

Studie	Tiotropium+ Olodaterol		Tiotropium		Behandlungseffekt Tiotropium+Olodaterol vs. Tiotropium		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%- KI]* p-Wert	OR [95%- KI]* p-Wert	ARR [95%-KI]* p-Wert
Woche 24							
TONADO 1+2	72	41 (56,9)	64	34 (53,1)	1,09 [0,80; 1,48]; 0,591	1,22 [0,62; 2,43]; 0,563	4,9 [-11,9; 21,6]; 0,570
* basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung und Studie als Kovariablen mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der ARR Analyse Set: FAS							

Tabelle 4-92: Ergebnisse zu Responderanalysen (TDI) nach Studie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 2

Studie	Tiotropium+ Olodaterol		Tiotropium		Behandlungseffekt Tiotropium+ Olodaterol vs. Tiotropium
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI] p-Wert
Woche 24					
Studie (Interaktionstest: 0,815)					
TONADO 1	44	26 (59,1)	26	14 (53,8)	1,10 [0,71; 1,69]
TONADO 2	28	15 (53,6)	38	20 (52,6)	1,02 [0,64; 1,61]
* basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung als Kovariable und mit Log-Link Analyse Set: FAS					

Auch bezüglich der Responderanalysen zu Woche 24 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (56,9% vs. 53,1%; RR [95%-KI] der kombinierten Analyse: 1,09 [0,80; 1,48]; p=0,591). Ebenso zeigten sich bei der Betrachtung der einzelnen Studien keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsoptionen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Wie in Abschnitt 4.2.5.3 beschrieben, wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Daten der beiden Studien kombiniert im Rahmen einer a priori geplanten Meta-Analyse mit individuellen Patientendaten analysiert. Forest-Plots wurden daher ohne Gesamtschätzer dargestellt.

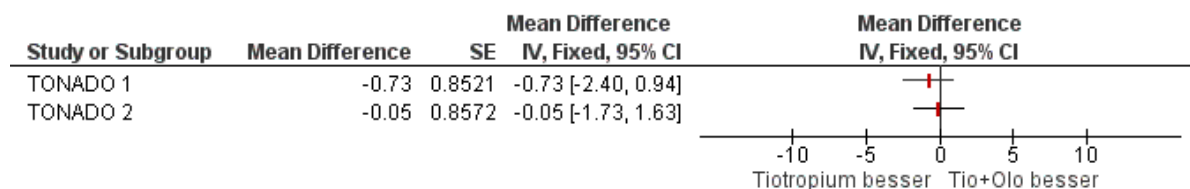


Abbildung 27: Meta-Analyse für TDI-Gesamtwert (24 Wochen) aus RCT; Tiotropium+Olodaterol versus Tiotropium (Teilpopulation 2)

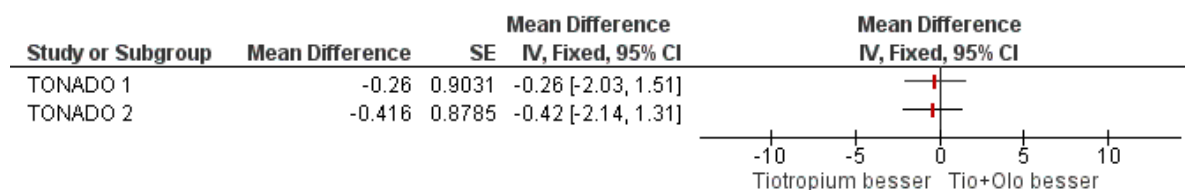


Abbildung 28: Meta-Analyse für TDI-Gesamtwert (52 Wochen) aus RCT; Tiotropium+Olodaterol versus Tiotropium (Teilpopulation 2)

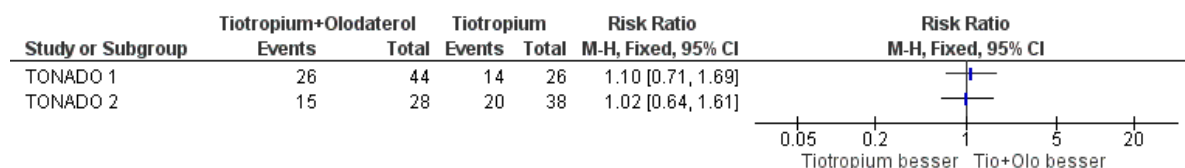


Abbildung 29: Meta-Analyse für TDI-Responder (24 Wochen) aus RCT; Tiotropium+Olodaterol versus Tiotropium (Teilpopulation 2)

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie bereits in Abschnitt 4.3.1.2.1 erläutert, ist die Teilpopulation 2 nur unvollständig abbildbar. Valide Ergebnisse lassen sich für diese Teilpopulation nicht ableiten. Auf eine Erläuterung der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext pro Endpunkt wird daher verzichtet.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.3.4 Einsatz von Notfallmedikation – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-93: Operationalisierung des Einsatzes von Notfallmedikation

Studie	Operationalisierung
TONADO 1/ TONADO 2	Siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.3

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-94: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Einsatz von Notfallmedikation in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 2

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TONADO 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TONADO 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Ergebnisse zu Einsatz von Notfallmedikation aus den Studien TONADO 1 und 2 sind in Tabelle 4-95 und Tabelle 4-96 dargestellt.

Tabelle 4-95: Ergebnisse zum Einsatz von Notfallmedikation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 2

Studie Zeitpunkt	Gemeinsamer Baseline-Wert* Mittelwert (SE) [Hübe/Tag im Wochenmittel]	N	Wert im Studienverlauf Adjustierter Mittelwert (SE)** [Hübe/Tag im Wochenmittel]	Behandlungseffekt** Tiotropium+Olodaterol vs. Tiotropium	
				Adjustierte MWD (SE)	95%-KI p-Wert
TONADO 1+2					
Tiotropium+ Olodaterol	4,966 (0,272)	74	3,93 (0,344)	-0,43 (0,502)	[-1,41; 0,56] 0,3982
Tiotropium		67	4,36 (0,363)		
* über alle Behandlungsgruppen; ** basierend auf einem ANCOVA-Modell mit Behandlung als festem Effekt und dem Ausgangswert als stetiger Kovariable					
Analyse Set: FAS					

Tabelle 4-96: Ergebnisse zum Einsatz von Notfallmedikation nach Studie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 2

Studie	Tiotropium+ Olodaterol		Tiotropium		Behandlungseffekt Tiotropium+Olodaterol vs. Tiotropium
	N	Mittelwert (SE)	N	Mittelwert (SE)	MWD [95%-KI]
Anzahl von Hüben pro Tag des Notfallmedikaments im Wochenmittel, gemittelt von Woche 1 bis Woche 52					
Studie (<i>Interaktionstest*</i> : 0,9809)					
TONADO 1	43	3,41 (0,358)	27	3,72 (0,451)	-0,30 [-1,45; 0,84]
TONADO 2	31	4,46 (0,557)	40	5,08 (0,489)	-0,62 [-2,10; 0,86]
* basierend auf einem ANCOVA-Modell Analyse Set: FAS					

Für den Endpunkt Einsatz von Notfallmedikation zeigte sich in der kombinierten Analyse der TONADO 1 und TONADO 2 Studie kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen der Tiotropium+Olodaterol- und der Tiotropium-Gruppe. Patienten in der Tiotropium+Olodaterol-Gruppe verbrauchten zu Woche 52 im Mittel täglich etwa 0,4 Hübe des Notfallmedikaments weniger als Patienten in der Tiotropium-Gruppe. Auch bei Betrachtung der Einzelergebnisse der Studie zeigten sich keine statistisch signifikante Unterschiede, wobei der Punktschätzer jeweils zugunsten von Tiotropium+Olodaterol lag.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Wie in Abschnitt 4.2.5.3 beschrieben, wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Daten der beiden Studien kombiniert im Rahmen einer a priori geplanten Meta-Analyse mit individuellen Patientendaten analysiert. Forest-Plots wurden daher ohne Gesamtschätzer dargestellt.

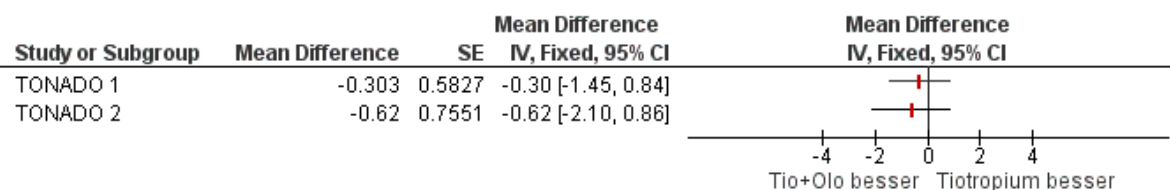


Abbildung 30: Meta-Analyse für Hübe/Tag an Notfallmedikation aus RCT; Tiotropium+Olodaterol versus Tiotropium (Teilpopulation 2)

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie bereits in Abschnitt 4.3.1.2.1 erläutert, ist die Teilpopulation 2 nur unvollständig abbildbar. Valide Ergebnisse lassen sich für diese Teilpopulation nicht ableiten. Auf eine Erläuterung der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext pro Endpunkt wird daher verzichtet.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.3.5 Lungenfunktion – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-97: Operationalisierung der Lungenfunktion (FEV₁ AUC_{0-3h} und FEV₁-Talwert)

Studie	Operationalisierung
TONADO 1/ TONADO 2	Siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.5

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-98: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Lungenfunktion (FEV₁ AUC_{0-3h} und FEV₁-Talwert) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 2

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TONADO 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TONADO 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Ergebnisse zur Lungenfunktion anhand des FEV₁ AUC_{0-3h} aus den Studien TONADO 1 und 2 sind in Tabelle 4-99 und Tabelle 4-100 dargestellt und die Ergebnisse zur Lungenfunktion anhand des FEV₁-Talwertes sind in Tabelle 4-101 und Tabelle 4-102 zu finden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-99: Ergebnisse zur Lungenfunktion (FEV₁ AUC_{0-3h}) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 2

Studie Zeitpunkt	Gemeinsamer Baseline- Wert* Mittelwert [L] (SE)	N	Differenz gegenüber Baseline nach Woche x Adjustierter Mittelwert [L] (SE)**	Behandlungseffekt** Tiotropium+Olodaterol vs. Tiotropium	
				Adjustierte MWD [L] (SE)	95%-KI p-Wert
TONADO 1+2					
<i>Woche 24</i>					
Tiotropium+ Olodaterol	0,79 (0,013)	76	0,17 (0,020)	0,04 (0,030)	[-0,02; 0,10]; 0,1777
Tiotropium		68	0,13 (0,023)		

Studie Zeitpunkt	Gemeinsamer Baseline- Wert* Mittelwert [L] (SE)	N	Differenz gegenüber Baseline nach Woche x Adjustierter Mittelwert [L] (SE)**	Behandlungseffekt** Tiotropium+Olodaterol vs. Tiotropium	
				Adjustierte MWD [L] (SE)	95%-KI p-Wert
Woche 52					
Tiotropium+ Olodaterol	0,79 (0,013)	76	0,16 (0,021)	0,07 (0,032)	[0,01; 0,13]; 0,0300
Tiotropium		68	0,09 (0,024)		
* über alle Behandlungsgruppen; ** basierend auf einem MMRM-Modell mit Studie, Behandlung, geplanter Tag, geplanter Tag×Behandlung-Interaktion, Ausgangswert, Ausgangswert×geplanter Tag-Interaktion als festen Effekten und Patient als zufälligem Effekt Analyse Set: FAS Woche x steht hier für Woche 24 oder Woche 52					

Tabelle 4-100: Ergebnisse zur Lungenfunktion (FEV₁ AUC_{0-3h}) nach Studie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 1

Studie	Tiotropium+ Olodaterol		Tiotropium		Behandlungseffekt Tiotropium+Olodaterol vs. Tiotropium
	N	Mittelwert (SE)	N	Mittelwert (SE)	MWD [95%-KI]
Studie (Interaktionstest *: 0,5898)					
Veränderung des FEV₁ AUC_{0-3h} zu Woche 24					
TONADO 1	45	0,16 (0,022)	28	0,11 (0,029)	0,05 [-0,03; 0,12]
TONADO 2	31	0,16 (0,032)	40	0,14 (0,028)	0,02 [-0,06; 0,11]
Veränderung des FEV₁ AUC_{0-3h} zu Woche 52					
TONADO 1	45	0,13 (0,023)	28	0,11 (0,030)	0,02 [-0,05; 0,10]
TONADO 2	31	0,18 (0,034)	40	0,08 (0,031)	0,10 [0,01; 0,19]
* basierend auf einem MMRM-Modell Analyse Set: FAS					

Mit einer Behandlung von Tiotropium+Olodaterol zeigte sich zu Woche 24 eine um 40 mL und zu Woche 52 eine um 70 mL stärkere Zunahme des FEV₁ AUC_{0-3h} gegenüber einer Behandlung mit Tiotropium. Der Behandlungsunterschied war zu Woche 52 statistisch signifikant (MWD [95%-KI] der kombinierten Analyse: 0,07 L [0,01; 0,13]; p=0,0300). Die Ergebnisse der Einzelstudien zeigten ebenfalls gleichgerichtete Effekte zugunsten von Tiotropium+Olodaterol.

Neben der Veränderung des FEV₁ AUC_{0-3h} zu Woche 24 bzw. Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert wurde zusätzlich die Veränderung des FEV₁-Talwertes analysiert (Tabelle 4-101 und Tabelle 4-102).

Tabelle 4-101: Ergebnisse zur Lungenfunktion (FEV₁-Talwert) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 2

Studie Zeitpunkt	Gemeinsamer Baseline- Wert* Mittelwert [L] (SE)	N	Differenz gegenüber Baseline nach Woche x Adjustierter Mittelwert [L] (SE)**	Behandlungseffekt** Tiotropium+Olodaterol vs. Tiotropium	
				Adjustierte MWD [L] (SE)	95%-KI p-Wert
TONADO 1+2					
Woche 24					
Tiotropium+ Olodaterol	0,79 (0,013)	76	0,09 (0,020)	0,02 (0,030)	[-0,04; 0,08]; 0,5823
Tiotropium		67	0,08 (0,022)		
Woche 52					
Tiotropium+ Olodaterol	0,79 (0,013)	76	0,06 (0,021)	0,03 (0,031)	[-0,04; 0,09]; 0,4141
Tiotropium		67	0,03 (0,023)		
* über alle Behandlungsgruppen; ** basierend auf einem MMRM-Modell mit Studie, Behandlung, geplanter Tag, geplanter Tag×Behandlung-Interaktion, Ausgangswert, Ausgangswert×geplanter Tag-Interaktion als festen Effekten und Patient als zufälligem Effekt					
Analyse Set: FAS					
Woche x steht hier für Woche 24 oder Woche 52					

Tabelle 4-102: Ergebnisse zur Lungenfunktion (FEV₁-Talwert) nach Studie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 1

Studie	Tiotropium+ Olodaterol		Tiotropium		Behandlungseffekt Tiotropium+Olodaterol vs. Tiotropium
	N	Mittelwert (SE)	N	Mittelwert (SE)	MWD [95%-KI]
Studie (<i>Interaktionstest</i> *: 0,3852)					
Veränderung des FEV₁-Talwert zu Woche 24					
TONADO 1	45	0,09 (0,022)	27	0,06 (0,029)	0,03 [-0,04; 0,10]
TONADO 2	31	0,10 (0,033)	40	0,10 (0,029)	-0,01 [-0,10; 0,08]
Veränderung des FEV₁-Talwert zu Woche 52					
TONADO 1	45	0,02 (0,021)	27	0,06 (0,029)	-0,04 [-0,11; 0,03]
TONADO 2	31	0,10 (0,034)	40	0,03 (0,030)	0,07 [-0,02; 0,16]
* basierend auf einem MMRM-Modell Analyse Set: FAS Woche x steht hier für Woche 24 oder Woche 52					

Bezüglich des FEV₁-Talwertes zeigte sich zu keinem Zeitpunkt, weder in der kombinierten Analyse der Studien noch in den Ergebnissen der einzelnen Studien, ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tiotropium+Olodaterol gegenüber Tiotropium (MWD [95%-KI] zu Woche 52: 0,03 L [-0,04; 0,09]; p=0,4141).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Wie in Abschnitt 4.2.5.3 beschrieben, wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Daten der beiden Studien kombiniert im Rahmen einer a priori geplanten Meta-Analyse mit individuellen Patientendaten analysiert. Forest-Plots wurden daher ohne Gesamtschätzer dargestellt.

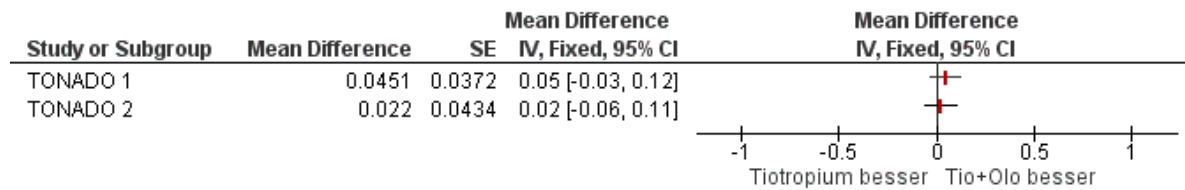


Abbildung 31: Meta-Analyse für FEV₁ AUC_{0-3h} (24 Wochen) aus RCT; Tiotropium+Olodaterol versus Tiotropium (Teilpopulation 2)

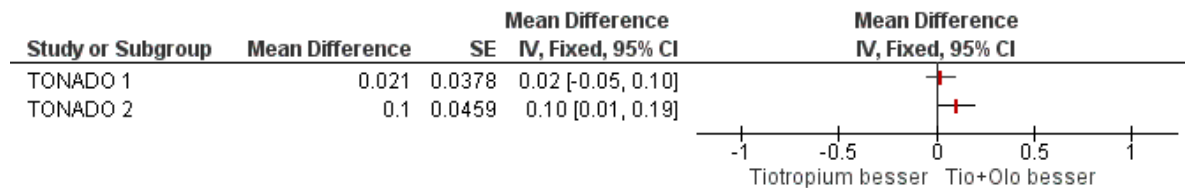


Abbildung 32: Meta-Analyse für FEV₁ AUC_{0-3h} (52 Wochen) aus RCT; Tiotropium+Olodaterol versus Tiotropium (Teilpopulation 2)

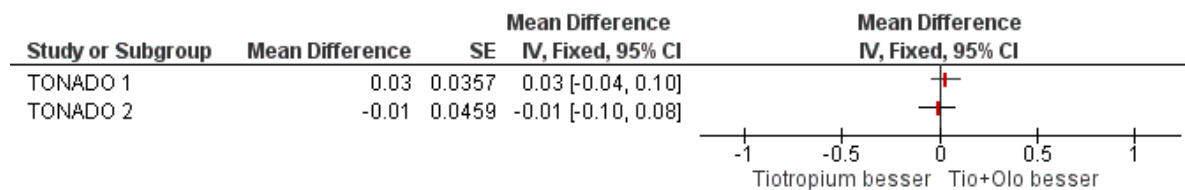


Abbildung 33: Meta-Analyse für FEV₁ -Talwert (24 Wochen) aus RCT; Tiotropium+Olodaterol versus Tiotropium (Teilpopulation 2)

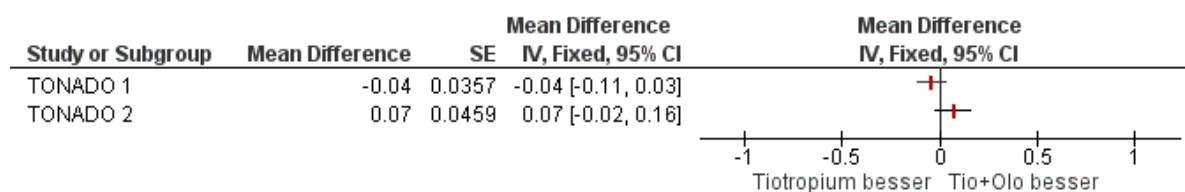


Abbildung 34: Meta-Analyse für FEV₁ -Talwert (52 Wochen) aus RCT; Tiotropium+Olodaterol versus Tiotropium (Teilpopulation 2)

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie bereits in Abschnitt 4.3.1.2.1 erläutert, ist die Teilpopulation 2 nur unvollständig abbildbar. Valide Ergebnisse lassen sich für diese Teilpopulation nicht ableiten. Auf eine Erläuterung der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext pro Endpunkt wird daher verzichtet.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.3.6 St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-103: Operationalisierung des SGRQ

Studie	Operationalisierung
TONADO 1/ TONADO 2	Siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.6

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-104: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den SGRQ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 2

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TONADO 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TONADO 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Ergebnisse zum SGRQ aus den Studien TONADO 1 und 2 sind in Tabelle 4-105, Tabelle 4-106, Tabelle 4-107 und Tabelle 4-108 dargestellt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-105: Ergebnisse zum SGRQ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 2

Studie Zeitpunkt	Gemeinsamer Baseline-Wert* Mittelwert (SE)	N	Wert nach Woche x Adjustierter Mittelwert (SE)**	Behandlungseffekt**	
				Adjustierte MWD (SE)	95%-KI p-Wert
TONADO 1+2					
Woche 24					
Tiotropium+ Olodaterol	52,95 (0,965)	73	47,91 (1,562)	-1,58 (2,755)	[-7,00; 3,83]; 0,5660
Tiotropium		60	49,49 (2,282)		
Woche 52					
Tiotropium+ Olodaterol	52,95 (0,965)	73	49,38 (1,554)	1,83 (2,364)	[-2,82; 6,47]; 0,4404
Tiotropium		60	47,55 (1,773)		
* über alle Behandlungsgruppen; ** basierend auf einem MMRM-Modell mit Studie, Behandlung, geplanter Tag, geplanter Tag×Behandlung-Interaktion, Ausgangswert, Ausgangswert×geplanter Tag-Interaktion als festen Effekten und Patient als zufälligem Effekt					
Analyse Set: FAS					
Woche x steht hier für Woche 24 oder Woche 52					

Tabelle 4-106: Ergebnisse zum SGRQ nach Studie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 1

Studie	Tiotropium+ Olodaterol		Tiotropium		Behandlungseffekt Tiotropium+Olodaterol vs. Tiotropium	
	N	Mittelwert (SE)	N	Mittelwert (SE)	MWD [95%-KI]	
Studie (<i>Interaktionstest</i> *: 0,3874)						
SGRQ zu Woche 24						
TONADO 1	43	47,46 (1,702)	24	50,13 (2,385)	-2,67 [-8,49; 3,14]	
TONADO 2	30	49,81 (2,487)	36	49,75 (2,288)	0,06 [-6,65; 6,76]	
SGRQ zu Woche 52						
TONADO 1	43	48,76 (1,892)	24	49,03 (2,623)	-0,27 [-6,67; 6,13]	
TONADO 2	30	50,54 (2,729)	36	47,35 (2,558)	3,19 [-4,21; 10,60]	
* basierend auf einem MMRM-Modell						
Analyse Set: FAS						

Zusammenfassend zeigte sich für die Veränderung des SGRQ-Gesamtwertes in der kombinierten Analyse zu Woche 24 und Woche 52 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tiotropium+Olodaterol und Tiotropium (MWD [95%-KI] zu Woche 24: -1,58 [-7,00; 3,83]; $p=0,5660$ und zu Woche 52: 1,83 [-2,82; 6,47]; $p=0,4404$). In den einzelnen Studien TONADO 1 und TONADO 2 konnte ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied gezeigt werden.

Um die Relevanz dieser Effekte zu zeigen, wurden zusätzlich Responderanalysen (Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 4 Punkte zu Woche 24 im Vergleich zum Wert zu Studienbeginn) durchgeführt (Tabelle 4-107 und Tabelle 4-108).

Tabelle 4-107: Ergebnisse zu Responderanalysen (SGRQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 2

Studie	Tiotropium+ Olodaterol		Tiotropium		Behandlungseffekt* Tiotropium+Olodaterol vs. Tiotropium		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Woche 24							
TONADO 1+2	73	39 (53,4)	60	24 (40,0)	1,34 [0,92; 1,96]; 0,129	1,74 [0,87; 3,50]; 0,119	13,7 [-3,3; 30,7]; 0,113
* basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung und Studie als Kovariablen mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der ARR							
Analyse Set: FAS							

Tabelle 4-108: Ergebnisse zu Responderanalysen (SGRQ) nach Studie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 2

Studie	Tiotropium+ Olodaterol		Tiotropium		Behandlungseffekt*
	N	n (%)	N	n (%)	Tiotropium+Olodaterol vs. Tiotropium RR [95%-KI]
Responder Woche 24					
Studie (Interaktionstest*: 0,590)					
TONADO 1	43	24 (55,8)	24	9 (37,5)	1,49 [0,83; 2,66]
TONADO 2	30	15 (50,0)	36	15 (41,7)	1,20 [0,71; 2,03]
* basierend auf einem generalisierten linearen Modell Analyse Set: FAS					

Der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamtwertes von 4 oder mehr Punkten zu Woche 24 gegenüber dem Ausgangswert war in der Tiotropium+Olodaterol-Gruppe höher als in der Tiotropium-Gruppe (53,4% vs. 40,0%). Der Behandlungsunterschied war jedoch nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,34 [0,92; 1,96]; p=0,129).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Wie in Abschnitt 4.2.5.3 beschrieben, wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Daten der beiden Studien kombiniert im Rahmen einer a priori geplanten Meta-Analyse mit individuellen Patientendaten analysiert. Forest-Plots wurden daher ohne Gesamtschätzer dargestellt.

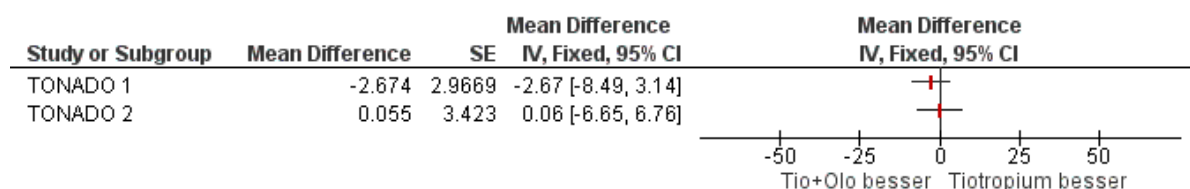


Abbildung 35: Meta-Analyse für SGRQ-Gesamtwert (24 Wochen) aus RCT; Tiotropium+Olodaterol versus Tiotropium (Teilpopulation 2)

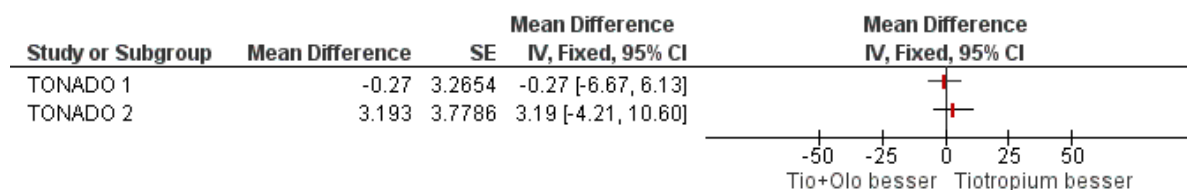


Abbildung 36: Meta-Analyse für SGRQ-Gesamtwert (52 Wochen) aus RCT; Tiotropium+Olodaterol versus Tiotropium (Teilpopulation 2)

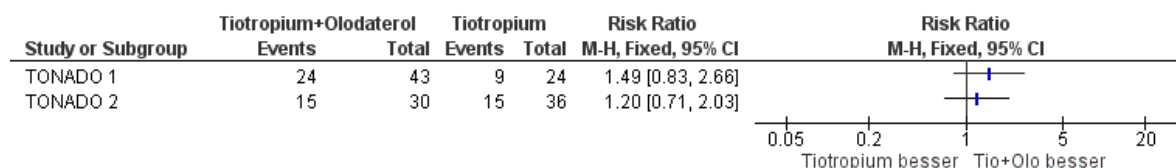


Abbildung 37: Meta-Analyse für SGRQ-Responder (24 Wochen) aus RCT; Tiotropium+Olodaterol versus Tiotropium (Teilpopulation 2)

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie bereits in Abschnitt 4.3.1.2.1 erläutert, ist die Teilpopulation 2 nur unvollständig abbildbar. Valide Ergebnisse lassen sich für diese Teilpopulation nicht ableiten. Auf eine Erläuterung der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext pro Endpunkt wird daher verzichtet.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.3.7 Patient's Global Rating (PGR) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-109: Operationalisierung des PGR

Studie	Operationalisierung
TONADO 1/ TONADO 2	Siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.7

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-110: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den PGR in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 2

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TONADO 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TONADO 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Ergebnisse zum PGR aus den Studien TONADO 1 und 2 sind in Tabelle 4-111 und Tabelle 4-112 dargestellt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-111: Ergebnisse zum PGR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 2

Studie Zeitpunkt	N	Wert zu Woche x Adjustierter Mittelwert (SE)**	Behandlungseffekt*	
			Adjustierte MWD (SE)	95%-KI p-Wert
TONADO 1+2				
Woche 24				
Tiotropium+ Olodaterol	75	3,03 (0,135)	-0,45 (0,201)	[-0,84; -0,05]; 0,0266
Tiotropium	66	3,48 (0,148)		
Woche 52				
Tiotropium+ Olodaterol	75	3,21 (0,140)	-0,06 (0,208)	[-0,47; 0,35]; 0,7593
Tiotropium	66	3,28 (0,153)		
* basierend auf einem MMRM-Modell mit Studie, Behandlung, geplanter Tag, geplanter Tag×Behandlung-Interaktion als festen Effekten und Patient als zufälligem Effekt				
Analyse Set: FAS				
Woche x steht hier für Woche 24 oder Woche 52				

Tabelle 4-112: Ergebnisse zum PGR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 2

Studie	Tiotropium+ Olodaterol		Tiotropium		Behandlungseffekt Tiotropium+Olodaterol vs. Tiotropium
	N	Mittelwert (SE)	N	Mittelwert (SE)	MWD [95%-KI]
Studie (Interaktionstest : 0,1895)					
Veränderung des PGR zu Woche 24					
TONADO 1	45	3,24 (0,170)	26	3,30 (0,227)	-0,06 [-0,62; 0,49]
TONADO 2	30	2,77 (0,215)	40	3,57 (0,194)	-0,80 [-1,38; -0,23]
Veränderung des PGR zu Woche 52					
TONADO 1	45	3,35 (0,175)	26	3,42 (0,238)	-0,07 [-0,65; 0,52]
TONADO 2	30	3,05 (0,225)	40	3,18 (0,197)	-0,13 [-0,72; 0,46]
* basierend auf einem MMRM-Modell mit Studie					
Analyse Set: FAS					

In der kombinierten Analyse der beiden Studien zeigten sich in der Bewertung des Gesundheitszustandes der Patienten anhand der PGR-Skala Vorteile für die Behandlung mit Tiotropium+Olodaterol gegenüber Tiotropium. Der Unterschied zwischen den

Behandlungsgruppen war zu Woche 24 statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: -0,45 [-0,84; -0,05]; $p=0,0266$ / Hedges' g [95%-KI]: -0,37 [-0,71; -0,04]). Zu Woche 52 wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gezeigt (MWD [95%-KI]: -0,06 [-0,47; 0,35]; $p=0,7593$). Bei Betrachtung der einzelnen Studien zeigte sich nur in Studie TONADO 2 zu Woche 24 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Zu Woche 52 in Studie TONADO 2 und zu beiden Zeitpunkten in Studie TONADO 1 gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede im PGR zwischen den Behandlungsgruppen, jedoch zeigten die Punktschätzer alle zugunsten von Tiotropium+Olodaterol.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Wie in Abschnitt 4.2.5.3 beschrieben, wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Daten der beiden Studien kombiniert im Rahmen einer a priori geplanten Meta-Analyse mit individuellen Patientendaten analysiert. Forest-Plots wurden daher ohne Gesamtschätzer dargestellt.

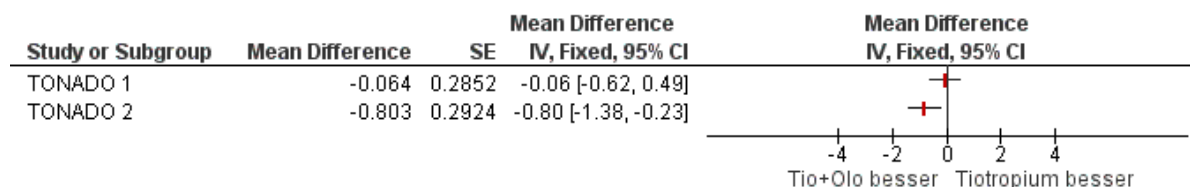


Abbildung 38: Meta-Analyse für PGR (24 Wochen) aus RCT; Tiotropium+Olodaterol versus Tiotropium (Teilpopulation 2)

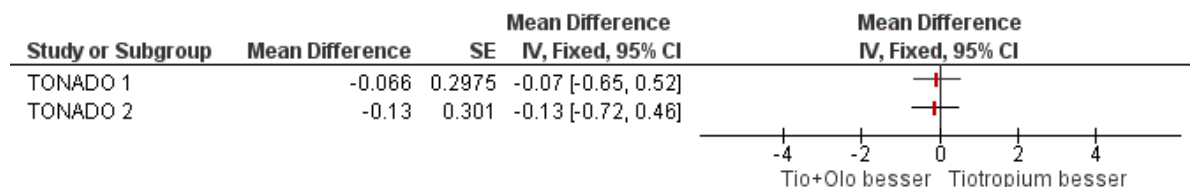


Abbildung 39: Meta-Analyse für PGR (52 Wochen) aus RCT; Tiotropium+Olodaterol versus Tiotropium (Teilpopulation 2)

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie bereits in Abschnitt 4.3.1.2.1 erläutert, ist die Teilpopulation 2 nur unvollständig abbildbar. Valide Ergebnisse lassen sich für diese Teilpopulation nicht ableiten. Auf eine

Erläuterung der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext pro Endpunkt wird daher verzichtet.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.3.8 Unerwünschte Ereignisse (UE) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-113: Operationalisierung der UE

Studie	Operationalisierung
TONADO 1/ TONADO 2	Siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.8

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-114: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 2

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TONADO 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TONADO 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Ergebnisse zu den UE aus den Studien TONADO 1 und 2 sind in Tabelle 4-115 dargestellt.

Tabelle 4-115: Ergebnisse zu UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 2

Studie	Tiotropium+ Olodaterol		Tiotropium		Behandlungseffekt Tiotropium+Olodaterol vs. Tiotropium		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	ARR [95%-KI]
TONADO 1+2	76	65 (85,5)	68	59 (86,8)	1,01 [0,89; 1,14]*	1,07 [0,40; 2,87]*	0,72 [-9,97; 11,41]*
Studie (Interaktionstest**: 0,0976)							
TONADO 1	45	35 (77,8)	28	24 (85,7)	0,91 [0,73; 1,13]	0,58 [0,16; 2,08]	-7,94 [-25,70; 9,83]
TONADO 2	31	30 (96,8)	40	35 (87,5)	1,11 [0,97; 1,26]	4,29 [0,47; 38,75]	9,27 [-2,71; 21,26]
* stratifiziert nach Studie mit der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; ** Test auf Interaktion basierend auf der Q-Statistik basierend auf dem Relativen Risiko							
Analyse Set: TS							

In der kombinierten Analyse der beiden Studien war der Anteil an Patienten mit mindestens einem UE vergleichbar (Tiotropium+Olodaterol vs. Tiotropium: 85,5% vs. 86,8%; RR [95%-KI]: 1,01 [0,89; 1,14]). Auch in den beiden einzelnen Studien gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich des Auftretens von UE.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Wie in Abschnitt 4.2.5.3 beschrieben, wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Daten der beiden Studien kombiniert im Rahmen einer a priori geplanten Meta-Analyse mit individuellen Patientendaten analysiert. Forest-Plots wurden daher ohne Gesamtschätzer dargestellt.

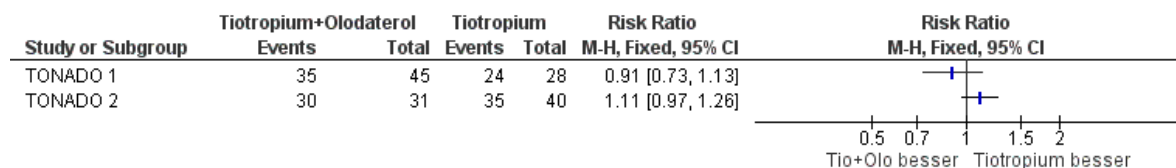


Abbildung 40: Meta-Analyse für UE aus RCT; Tiotropium+Olodaterol versus Tiotropium (Teilpopulation 2)

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie bereits in Abschnitt 4.3.1.2.1 erläutert, ist die Teilpopulation 2 nur unvollständig abbildbar. Valide Ergebnisse lassen sich für diese Teilpopulation nicht ableiten. Auf eine Erläuterung der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext pro Endpunkt wird daher verzichtet.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.3.9 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-116: Operationalisierung der SUE

Studie	Operationalisierung
TONADO 1/ TONADO 2	Siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.9

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-117: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SUE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 2

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TONADO 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TONADO 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Ergebnisse zu SUE aus den Studien TONADO 1 und 2 sind in Tabelle 4-118 dargestellt.

Tabelle 4-118: Ergebnisse zu SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 2

Studie	Tiotropium+ Olodaterol		Tiotropium		Behandlungseffekt Tiotropium+Olodaterol vs. Tiotropium		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	ARR [95%-KI]
TONADO 1+2	76	21 (27,6)	68	16 (23,5)	1,12 [0,65; 1,95]*	1,17 [0,55; 2,49]*	3,08 [-11,58; 17,74]*
Studie (Interaktionstest**: 0,2292)							
TONADO 1	45	12 (26,7)	28	9 (32,1)	0,83 [0,40; 1,71]	0,77 [0,27; 2,16]	-5,48 [-27,07; 16,11]
TONADO 2	31	9 (29,0)	40	7 (17,5)	1,66 [0,70; 3,96]	1,93 [0,63; 5,94]	11,53 [-8,32; 31,38]
* stratifiziert nach Studie mit der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; ** Test auf Interaktion basierend auf der Q-Statistik basierend auf dem Relativen Risiko							
Analyse Set: TS							

In der kombinierten Analyse der beiden Studien war der Anteil an Patienten mit mindestens einem SUE in der Tiotropium+Olodaterol-Gruppe etwas höher als in der Tiotropium-Gruppe (27,6% vs. 23,5%). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war jedoch nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,12 [0,65; 1,95]). Auch in den beiden einzelnen Studien gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Wie in Abschnitt 4.2.5.3 beschrieben, wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Daten der beiden Studien kombiniert im Rahmen einer a priori geplanten Meta-Analyse mit individuellen Patientendaten analysiert. Forest-Plots wurden daher ohne Gesamtschätzer dargestellt.

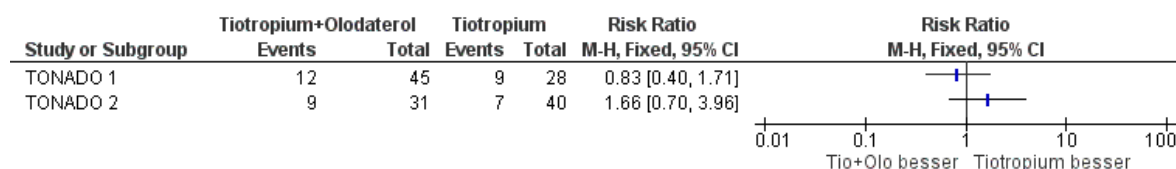


Abbildung 41: Meta-Analyse für SUE aus RCT; Tiotropium+Olodaterol versus Tiotropium (Teilpopulation 2)

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie bereits in Abschnitt 4.3.1.2.1 erläutert, ist die Teilpopulation 2 nur unvollständig abbildbar. Valide Ergebnisse lassen sich für diese Teilpopulation nicht ableiten. Auf eine Erläuterung der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext pro Endpunkt wird daher verzichtet.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.3.10 Therapieabbrüche aufgrund von UE – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-119: Operationalisierung der Therapieabbrüche aufgrund von UE

Studie	Operationalisierung
TONADO 1/ TONADO 2	Siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.10

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-120: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Therapieabbrüche aufgrund von UE, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 2

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TONADO 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TONADO 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Ergebnisse zu den Therapieabbrüchen aufgrund von UE, aus den Studien TONADO 1 und 2 sind in Tabelle 4-121 dargestellt.

Tabelle 4-121: Ergebnisse zu Therapieabbrüchen aufgrund von UE, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 2

Studie	Tiotropium+ Olodaterol		Tiotropium		Behandlungseffekt Tiotropium+Olodaterol vs. Tiotropium		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	ARR [95%-KI]
TONADO 1+2	76	12 (15,8)	68	7 (10,3)	1,39 [0,60; 3,20]*	1,46 [0,55; 3,93]*	4,45 [-7,01; 15,91]*
Studie (Interaktionstest**): 0,1715)							
TONADO 1	45	7 (15,6)	28	5 (17,9)	0,87 [0,31; 2,48]	0,85 [0,24; 2,98]	-2,30 [-20,00; 15,40]
TONADO 2	31	5 (16,1)	40	2 (5,0)	3,23 [0,67; 15,53]	3,65 [0,66; 20,28]	11,13 [-3,47; 25,73]
* stratifiziert nach Studie mit der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; ** Test auf Interaktion basierend auf der Q-Statistik basierend auf dem Relativen Risiko							
Analyse Set: TS							

In der gepoolten Analyse der beiden Studien gab es in der Tiotropium-Gruppe gegenüber der Tiotropium+Olodaterol-Gruppe weniger Therapieabbrüche aufgrund von UE (15,8% vs. 10,3%). Der Behandlungsunterschied war jedoch nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,39 [0,60; 3,20]). In der einzelnen Betrachtung der Studien ergab sich weder in der TONADO 1 (15,6% vs. 17,9%) noch in der TONADO 2 (16,1% vs. 5,0%) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Wie in Abschnitt 4.2.5.3 beschrieben, wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Daten der beiden Studien kombiniert im Rahmen einer a priori geplanten Meta-Analyse mit individuellen Patientendaten analysiert. Forest-Plots wurden daher ohne Gesamtschätzer dargestellt.

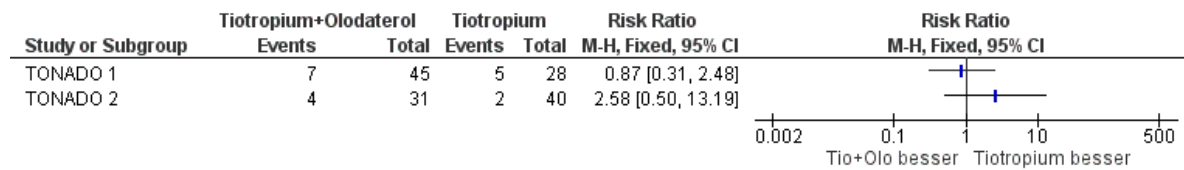


Abbildung 42: Meta-Analyse für Therapieabbrüche aufgrund von UE aus RCT; Tiotropium+Olodaterol versus Tiotropium (Teilpopulation 2)

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie bereits in Abschnitt 4.3.1.2.1 erläutert, ist die Teilpopulation 2 nur unvollständig abbildbar. Valide Ergebnisse lassen sich für diese Teilpopulation nicht ableiten. Auf eine Erläuterung der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext pro Endpunkt wird daher verzichtet.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.3.11 UE von besonderem Interesse – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-122: Operationalisierung der UE von besonderem Interesse

Studie	Operationalisierung
TONADO 1/ TONADO 2	Siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.11

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-123: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE von besonderem Interesse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 2

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TONADO 1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TONADO 2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Ergebnisse zu den UE von besonderem Interesse aus den Studien TONADO 1 und 2 sind in Tabelle 4-124 dargestellt.

Tabelle 4-124: Ergebnisse zu UE von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 2

Studie	Tiotropium+ Olodaterol		Tiotropium		Behandlungseffekt Tiotropium+ Olodaterol vs. Tiotropium		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]*	OR [95%-KI]*	ARR [95%-KI]*
UE von besonderem Interesse:							
<i>Trockener Mund</i>							
TONADO 1+2	76	3 (3,9)	68	1 (1,5)	2,64 [0,18; 39,32]	2,64 [0,22; 31,40]	2,06 [-2,31; 6,42]
TONADO 1	45	3 (6,7)	28	0 (0,0)	nb	nb	6,67 [-0,62; 13,95]
TONADO 2	31	0 (0,0)	40	1 (2,5)	nb	nb	-2,50 [-7,34; 2,34]
<i>Schwindel</i>							
TONADO 1+2	76	3 (3,9)	68	3 (4,4)	0,72 [0,17; 3,07]	0,71 [0,14; 3,49]	-1,49 [-8,65; 5,66]
TONADO 1	45	2 (4,4)	28	3 (10,7)	0,41 [0,07; 2,33]	0,39 [0,06; 2,48]	-6,27 [-19,21; 6,67]
TONADO 2	31	1 (3,2)	40	0 (0,0)	nb	nb	3,23 [-2,99; 9,45]

Studie	Tiotropium+ Olodaterol		Tiotropium		Behandlungseffekt Tiotropium+ Olodaterol vs. Tiotropium		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]*	OR [95%-KI]*	ARR [95%-KI]*
Schlaflosigkeit							
TONADO 1+2	76	1 (1,3)	68	3 (4,4)	0,29 [0,02; 4,49]	0,29 [0,02; 3,52]	-2,67 [-7,30; 1,96]
TONADO 1	45	1 (2,2)	28	0 (0,0)	nb	nb	2,22 [-2,08; 6,53]
TONADO 2	31	0 (0,0)	40	3 (7,5)	nb	nb	-7,50 [-15,66; 0,66]
Kopfschmerzen							
TONADO 1+2	76	2 (2,6)	68	4 (5,9)	0,49 [0,09; 2,74]	0,48 [0,08; 2,80]	-2,82 [-9,37; 3,73]
TONADO 1	45	1 (2,2)	28	1 (3,6)	0,62 [0,04; 9,55]	0,61 [0,04; 10,22]	-1,35 [-9,46; 6,76]
TONADO 2	31	1 (3,2)	40	3 (7,5)	0,43 [0,05; 3,94]	0,41 [0,04; 4,16]	-4,27 [-14,54; 5,99]
Bluthochdruck							
TONADO 1+2	76	4 (5,3)	68	2 (2,9)	1,54 [0,34; 6,94]	1,56 [0,30; 8,16]	1,90 [-5,19; 9,00]
TONADO 1	45	2 (4,4)	28	2 (7,1)	0,62 [0,09; 4,17]	0,60 [0,08; 4,56]	-2,70 [-13,98; 8,58]
TONADO 2	31	2 (6,5)	40	0 (0,0)	nb	nb	6,45 [-2,20; 15,10]
Vorhofflimmern							
TONADO 1+2	76	0 (0,0)	68	0 (0,0)	nb	nb	nb
TONADO 1	45	0 (0,0)	28	0 (0,0)	nb	nb	nb
TONADO 2	31	0 (0,0)	40	0 (0,0)	nb	nb	nb
Palpitation (Herzklopfen)							
TONADO 1+2	76	0 (0,0)	68	2 (2,9)	nb	nb	-2,51 [-5,91; 0,88]
TONADO 1	45	0 (0,0)	28	0 (0,0)	nb	nb	nb
TONADO 2	31	0 (0,0)	40	2 (5,0)	nb	nb	-5,00 [-11,75; 1,75]
Tachykardie (Herzrasen)							
TONADO 1+2	76	0 (0,0)	68	1 (1,5)	nb	nb	-1,26 [-3,69; 1,18]
TONADO 1	45	0 (0,0)	28	0 (0,0)	nb	nb	nb
TONADO 2	31	0 (0,0)	40	1 (2,5)	nb	nb	-2,50 [-7,34;

Studie	Tiotropium+ Olodaterol		Tiotropium		Behandlungseffekt Tiotropium+ Olodaterol vs. Tiotropium		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]*	OR [95%-KI]*	ARR [95%-KI]*
							2,34]
Husten							
TONADO 1+2	76	4 (5,3)	68	4 (5,9)	0,98 [0,25; 3,94]	0,98 [0,23; 4,24]	-0,09 [-7,60; 7,42]
TONADO 1	45	2 (2,4)	28	1 (3,6)	1,24 [0,12; 13,10]	1,26 [0,11; 14,53]	0,87 [-8,26; 10,01]
TONADO 2	31	2 (6,5)	40	3 (7,5)	0,86 [0,15; 4,84]	0,85 [0,13; 5,43]	-1,05 [-12,94; 10,84]
Obstipation (Verstopfung)							
TONADO 1+2	76	1 (1,3)	68	3 (4,4)	0,38 [0,05; 3,03]	0,37 [0,04; 3,39]	-2,67 [-8,41; 3,08]
TONADO 1	45	0 (0,0)	28	1 (3,6)	Nb	nb	-3,57 [-10,45; 3,30]
TONADO 2	31	1 (3,2)	40	2 (5,0)	0,65 [0,06; 6,79]	0,63 [0,05; 7,32]	-1,77 [-10,96; 7,41]
* stratifiziert nach Studie mit der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode							
Analyse Set: TS							

Für das Auftreten von UE von besonderem Interesse ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Wie in Abschnitt 4.2.5.3 beschrieben, wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Daten der beiden Studien kombiniert im Rahmen einer a priori geplanten Meta-Analyse mit individuellen Patientendaten analysiert. Aufgrund der geringen Ereignisraten wurde auf die Darstellung von Forest-Plots für UE von besonderem Interesse verzichtet.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie bereits in Abschnitt 4.3.1.2.1 erläutert, ist die Teilpopulation 2 nur unvollständig abbildbar. Valide Ergebnisse lassen sich für diese Teilpopulation nicht ableiten. Auf eine

Erläuterung der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext pro Endpunkt wird daher verzichtet.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.4 Subgruppenanalysen – RCT (Teilpopulation 2)

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

4.3.1.3.4.1 Subgruppenanalysen zur Mortalität – RCT

Aufgrund der geringen Ereignisraten wird auf die Darstellung der Subgruppenergebnisse für UE mit Todesfolge verzichtet.

4.3.1.3.4.2 Subgruppenanalysen zu Exazerbationen – RCT

In Tabelle 4-125 sind die p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Exazerbationen aus der kombinierten Analyse der TONADO 1 und 2 Studien dargestellt. Die Ergebnisse der untersuchten Subgruppen für Subgruppenmerkmale, bei denen sich mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation ergeben hat (p-Wert des Interaktionstests <0,2), sind in Tabelle 4-126 zu finden.

Tabelle 4-125: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Exazerbationen aus der kombinierten Analyse der TONADO 1 und TONADO 2 - Teilpopulation 2

Endpunkt	Alter ¹	Geschlecht ²	Schweregrad ³	Ethnie ⁴	Region ⁵
Alle Exazerbationen					
	0,810	0,222	0,315	0,964	0,882
Moderate und schwere Exazerbationen					
	0,797	0,375	0,192	0,999	0,739
Moderate Exazerbationen					
	0,845	0,819	0,205	0,955	0,092*
Schwere Exazerbationen					
	0,696	nb**	nb**	nb**	nb**
<p>Test auf Interaktion basierend auf einem Negativ-Binomial-Modell</p> <p>Analyse Set: TS</p> <p>¹ <65 vs. ≥65 bis <75 vs. ≥75 Jahre; ² männlich vs. weiblich; ³ Schweregrad. III vs. IV ⁴ kaukasisch vs. schwarz vs. asiatisch vs. uramerikanisch; ⁵ Ostasien vs. Osteuropa vs. Westeuropa vs. Lateinamerika vs. Nordamerika vs. Indien vs. Australien / Neuseeland / Südafrika</p> <p>* Westeuropa vs. Nicht-Westeuropa aufgrund des Nichtkonvergierens des Modells mit weiteren Subgruppen</p> <p>** Anzahl der Patienten mit schweren Exazerbation war sehr niedrig, dass eine Berechnung des Modells nicht möglich war.</p> <p>p-Wert <0,05 fett geschrieben</p> <p>p-Wert ≥0,05 und <0,2 fett und kursiv geschrieben</p>					

Tabelle 4-126: Ergebnisse zu Exazerbationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel-Teilpopulation 2

Studie	Tiotropium+ Olodaterol			Tiotropium			Behandlungseffekt Tiotropium+Olodaterol vs. Tiotropium
	N	n (%)	Jährliche Rate	N	n (%)	Jährliche Rate	Ratenverhältnis [95%-KI]
Moderate und schwere Exazerbationen							
Schweregrad (<i>Interaktionstest: 0,192</i>)							
III	60	33 (55,0)	1,11	41	18 (43,9)	0,94	1,18 [0,69; 2,02]
IV	16	8 (50,0)	0,85	27	16 (59,3)	1,26	0,68 [0,35; 1,32]
Moderate Exazerbationen							
Schweregrad (<i>Interaktionstest: 0,092</i>)							
Westeuropa	18	11 (61,1)	1,44	18	7 (38,9)	1,09	1,32 [0,51; 3,42]
Nicht- Westeuropa	58	23 (39,7)	0,66	50	25 (50,0)	1,08	0,61 [0,37; 1,01]
Analyse Set: TS							

Für den Endpunkt Anzahl der moderaten und schweren Exazerbationen zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der COPD (p-Wert des Interaktionstests = 0,192). Es ergaben sich weder in der Subgruppe der Patienten mit COPD-Schweregrad III noch in der Subgruppe mit Schweregrad IV statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

4.3.1.3.4.3 Subgruppenanalysen zum Transition Dyspnea Index (TDI) – RCT

In Tabelle 4-127 sind die p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt TDI (Gesamtwert) und für die TDI-Responderanalysen aus der kombinierten Analyse der TONADO 1 und 2 Studien dargestellt. Die Ergebnisse der untersuchten Subgruppen für Subgruppenmerkmale, bei denen sich mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation ergeben hat (p-Wert des Interaktionstests <0,2), sind in Tabelle 4-128 und Tabelle 4-129 zu finden.

Tabelle 4-127: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt TDI aus der kombinierten Analyse der TONADO 1 und TONADO 2 - Teilpopulation 2

Endpunkt	Alter ¹	Geschlecht ²	Schweregrad ³	Ethnie ⁴	Region ⁵
TDI-Gesamtwert *					
Studienverlauf	0,3647	0,7916	0,1049	0,3521	0,0904
Responderanalyse zum TDI **					
Woche 24	0,551	0,933	0,099	0,024*	0,690*
*Interaktionstest über den Studienverlauf basierend auf einem MMRM-Modell; ** Test auf Interaktion basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit Log-Link Analyse Set: FAS ¹ <65 vs. ≥65 bis <75 vs. ≥75 Jahre; ² männlich vs. weiblich; ³ Schweregrad III vs. IV ⁴ kaukasisch vs. schwarz vs. asiatisch vs. uramerikanisch; ⁵ Ostasien vs. Osteuropa vs. Westeuropa vs. Lateinamerika vs. Nordamerika vs. Indien vs. Australien / Neuseeland / Südafrika *kaukasisch vs. nicht-kaukasisch bzw. Westeuropa vs. Nicht-Westeuropa aufgrund des Nichtkonvergierens des Modells mit weiteren Subgruppen p-Wert <0,05 fett geschrieben p-Wert ≥0,05 und <0,2 fett und kursiv geschrieben					

Tabelle 4-128: Ergebnisse zum TDI (Gesamtwert) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 2

Studie	Tiotropium+ Olodaterol		Tiotropium		Behandlungseffekt Tiotropium+Olodaterol vs. Tiotropium
	N	Mittelwert (SE)	N	Mittelwert (SE)	MWD [95%-KI]
TDI-Gesamtwert zu Woche 24					
Schweregrad (<i>Interaktionstest über den Studienverlauf: 0,1049</i>)					
III	57	1,18 (0,452)	38	2,51 (0,569)	-1,32 [-2,76; 0,11]
IV	15	2,59 (0,801)	26	0,58 (0,637)	2,01 [-0,03; 4,05]
Region (<i>Interaktionstest über den Studienverlauf: 0,0904</i>)					
Ostasien	11	2,54 (0,695)	4	2,45 (1,174)	0,09 [-2,66; 2,84]
Osteuropa	13	4,08 (0,785)	12	2,37 (0,924)	1,71 [-0,78; 4,20]
Westeuropa	16	-1,57 (0,882)	17	-0,38 (0,864)	-1,19 [-3,62; 1,23]
Lateinamerika	19	1,03 (0,888)	12	2,47 (1,065)	-1,44 [-4,25; 1,37]
Nordamerika	6	1,08 (1,148)	11	0,75 (0,854)	0,33 [-2,53; 3,19]
Indien	2	-1,12 (1,710)	3	6,32 (1,259)	-7,43 [-13,40; -1,47]
Australien/ Neuseeland/ Südafrika	5	0,74 (1,020)	5	3,59 (1,192)	-2,85 [-7,80; 2,10]

Studie	Tiotropium+ Olodaterol		Tiotropium		Behandlungseffekt Tiotropium+Olodaterol vs. Tiotropium
	N	Mittelwert (SE)	N	Mittelwert (SE)	MWD [95%-KI]
TDI-Gesamtwert zu Woche 52					
Schweregrad (<i>Interaktionstest über den Studienverlauf: 0,1049</i>)					
III	57	1,70 (0,472)	38	2,24 (0,590)	-0,54 [-2,03; 0,95]
IV	15	1,33 (0,832)	26	1,50 (0,682)	-0,16 [-2,31; 1,98]
Region (<i>Interaktionstest über den Studienverlauf: 0,0904</i>)					
Ostasien	11	2,17 (0,724)	4	2,36 (1,225)	-0,19 [-3,06; 2,67]
Osteuropa	13	3,46 (0,837)	12	1,69 (0,956)	1,77 [-0,83; 4,37]
Westeuropa	16	-0,84 (0,879)	17	0,31 (0,927)	-1,16 [-3,66; 1,35]
Lateinamerika	19	2,73 (0,935)	12	3,25 (1,127)	-0,53 [-3,49; 2,43]
Nordamerika	6	-1,18 (1,352)	11	0,17 (0,995)	-1,36 [-4,47; 1,75]
Indien	2	-0,65 (1,535)	3	6,73 (1,126)	-7,38 [-12,19; -2,57]
Australien/ Neuseeland/ Südafrika	5	-0,19 (1,410)	5	5,58 (1,890)	-5,77 [-10,65; -0,89]
Analyse Set: FAS					

Für den Endpunkt TDI zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der COPD (p-Wert des Interaktionstests = 0,1049). Weder in der Subgruppe der Patienten mit COPD-Schweregrad III noch in der Subgruppe der Patienten mit COPD-Schweregrad IV ergab sich nach 24 bzw. nach 52 Wochen ein signifikanter Unterschied zwischen der Wirkstoffkombination Tiotropium+Olodaterol und der Einzelsubstanz Tiotropium. Für das Merkmal Region zeigte sich ebenfalls für den Endpunkt TDI ein Hinweis auf eine Effektmodifikation (p-Wert des Interaktionstests = 0,0904). Es zeigte sich nach 24 Wochen ausschließlich bei Patienten aus Indien ein signifikanter Effekt (MWD [95%-KI] der Patienten aus Indien: -7,43 [-13,40; -1,47]) zugunsten von Tiotropium+Olodaterol, während sich bei Patienten aus anderen Regionen kein statistisch signifikanter Unterschied zeigte. Nach 52 Wochen zeigte sich für den TDI bei Patienten aus Indien sowie in der Subgruppe der Patienten aus Australien, Neuseeland und Südafrika ein statistisch signifikanter Effekt (MWD [95%-KI] der Patienten aus Indien: -7,38 [-12,19; 2,57] und MWD [95%-KI] der Patienten aus Australien, Neuseeland und Südafrika: -5,77 [-10,65; -0,89]), während es bei den Patienten aus den anderen Regionen keine statistisch signifikanten Unterschiede gab.

Tabelle 4-129: Ergebnisse zum TDI (Responderanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 2

Studie	Tiotropium+ Olodaterol		Tiotropium		Behandlungseffekt Tiotropium+Olodaterol vs. Tiotropium
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]
Responder Woche 24					
Schweregrad (<i>Interaktionstest: 0,099</i>)					
III	57	31 (54,4)	38	23 (60,5)	0,89 [0,63; 1,27]
IV	15	10 (66,7)	26	11 (42,3)	1,58 [0,88; 2,77]
Ethnie (<i>Interaktionstest: 0,024</i>)					
Kaukasisch	56	33 (58,9)	53	25 (47,2)	1,23 [0,85; 1,76]
Nicht-Kaukasisch	15	8 (53,3)	10	9 (90,0)	0,56 [0,19; 1,64]
Analyse Set: FAS					

In der Responderanalyse zeigte sich zu Woche 24 ein Hinweis auf eine Effektmodifikation (p-Wert des Interaktionstests = 0,099) durch den Schweregrad der COPD. Jedoch ergab sich in keiner der beiden Subgruppen (Schweregrad III und IV) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

4.3.1.3.4.4 Subgruppenanalysen zum Einsatz von Notfallmedikation – RCT

In Tabelle 4-130 sind die p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Einsatz von Notfallmedikation aus der kombinierten Analyse der TONADO 1 und 2 Studien dargestellt. Die Ergebnisse der untersuchten Subgruppen für Subgruppenmerkmale, bei denen sich mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation ergeben hat (p-Wert des Interaktionstests <0,2), sind in Tabelle 4-131 zu finden.

Tabelle 4-130: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Einsatz von Notfallmedikation aus der kombinierten Analyse der TONADO 1 und TONADO 2 Teilpopulation 2

Endpunkt	Alter ¹	Geschlecht ²	Schweregrad ³	Ethnie ⁴	Region ⁵
Anzahl von Hüben pro Tag des Notfallmedikaments im Wochenmittel, gemittelt von Woche 1 bis Woche 52					
Woche 1-52	0,0755	0,8480	0,1793	0,9726	0,9910
Test auf Interaktion basierend auf einem ANCOVA-Modell Analyse Set: FAS 1 <65 vs. ≥65 bis <75 vs. ≥75 Jahre; 2 männlich vs. weiblich; 3 Schweregrad. III vs. IV 4 kaukasisch vs. schwarz vs. asiatisch vs. uramerikanisch; 5 Ostasien vs. Osteuropa vs. Westeuropa vs. Lateinamerika vs. Nordamerika vs. Indien vs. Australien / Neuseeland / Südafrika p-Wert <0,05 fett geschrieben p-Wert ≥0,05 und <0,2 fett und kursiv geschrieben					

Tabelle 4-131: Ergebnisse zum Einsatz von Notfallmedikation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 2

Studie	Tiotropium+ Olodaterol		Tiotropium		Behandlungseffekt Tiotropium+Olodaterol vs. Tiotropium
	N	Mittelwert (SE)	N	Mittelwert (SE)	MWD [95%-KI]
Anzahl von Hüben pro Tag des Notfallmedikaments im Wochenmittel, gemittelt von Woche 1 bis Woche 52					
Alter (<i>Interaktionstest: 0,0755</i>)					
<65	39	4,27 (0,435)	35	5,36 (0,463)	-1,10 [-2,36; 0,17]
≥65 bis <75	29	3,63 (0,450)	22	2,82 (0,518)	0,82 [-0,56; 2,19]
≥75	6	2,76 (1,290)	10	4,36 (0,937)	-1,60 [-5,02; 1,83]
Schweregrad (<i>Interaktionstest: 0,1793</i>)					
III	58	3,47 (0,317)	40	3,33 (0,379)	0,14 [-0,84; 1,12]
IV	16	5,02 (0,829)	27	6,19 (0,660)	-1,18 [-3,31; 0,96]
Analyse Set: FAS					

Für den Endpunkt Einsatz von Notfallmedikation ergab sich jeweils ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter (p-Wert des Interaktionstests = 0,0755) und durch den Schweregrad der COPD (p-Wert des Interaktionstests = 0,1793). Bei Betrachtung der Subgruppenanalysen ergaben sich in keiner der Subgruppen signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsoptionen.

4.3.1.3.4.5 Subgruppenanalysen zur Lungenfunktion – RCT

In Tabelle 4-132 sind die p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Lungenfunktion aus der kombinierten Analyse der TONADO 1 und 2 Studien dargestellt. Die in den Studien als primärer Endpunkt erfassten Daten zur Lungenfunktion sind lediglich unterstützend berichtet und werden nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Die Ergebnisse der untersuchten Subgruppen für Subgruppenmerkmale, bei denen sich mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation ergeben hat (p-Wert des Interaktionstests <0,2), sind in Tabelle 4-133 zu finden.

Tabelle 4-132: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Lungenfunktion aus der kombinierten Analyse der TONADO 1 und TONADO 2 - Teilpopulation 2

Endpunkt	Alter ¹	Geschlecht ²	Schweregrad ³	Ethnie ⁴	Region ⁵
Veränderung des FEV₁ AUC_{0-3h}					
Studienverlauf	0,3147	0,6419	0,6295	0,6389	0,7468
Veränderung des FEV₁-Talwert					
Studienverlauf	0,1479	0,8163	0,2973	0,7943	0,9301
Interaktionstest über den Studienverlauf basierend auf einem MMRM-Modell					
¹ <65 vs. ≥65 bis <75 vs. ≥75 Jahre; ² männlich vs. weiblich; ³ Schweregrad III vs. IV ⁴ kaukasisch vs. schwarz vs. asiatisch vs. uramerikanisch; ⁵ Ostasien vs. Osteuropa vs. Westeuropa vs. Lateinamerika vs. Nordamerika vs. Indien vs. Australien / Neuseeland / Südafrika p-Wert <0,05 fett geschrieben p-Wert ≥0,05 und <0,2 fett und kursiv geschrieben					

Tabelle 4-133: Ergebnisse zur Lungenfunktion (FEV₁-Talwert) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 2

Studie	Tiotropium+ Olodaterol		Tiotropium		Behandlungseffekt Tiotropium+Olodaterol vs. Tiotropium
	N	Mittelwert (SE)	N	Mittelwert (SE)	MWD [95%-KI]
Veränderung des FEV₁-Talwert zu Woche 24					
Alter (Interaktionstest über den Studienverlauf: 0,1479)					
<65	39	0,14 (0,030)	35	0,08 (0,033)	0,05 [-0,04; 0,14]
≥65 bis <75	31	0,06 (0,026)	22	0,06 (0,032)	-0,00 [-0,08; 0,08]
≥75	6	0,01 (0,043)	10	0,11 (0,033)	-0,10 [-0,21; 0,02]

Studie	Tiotropium+ Olodaterol		Tiotropium		Behandlungseffekt Tiotropium+Olodaterol vs. Tiotropium
	N	Mittelwert (SE)	N	Mittelwert (SE)	MWD [95%-KI]
Veränderung des FEV₁-Talwert zu Woche 52					
Alter (<i>Interaktionstest über den Studienverlauf: 0,1479</i>)					
<65	39	0,07 (0,030)	35	0,01 (0,034)	0,06 [-0,03; 0,15]
≥65 bis <75	31	0,05 (0,026)	22	0,05 (0,031)	-0,01 [-0,09; 0,07]
≥75	6	-0,01 (0,052)	10	0,08 (0,040)	-0,09 [-0,23; 0,05]
Analyse Set: FAS					

Für den Endpunkt Veränderung des FEV₁-Talwertes ergab sich ein Hinweis auf Effektmodifikation durch das Alter der Patienten (p-Wert des Interaktionstests = 0,1479). Für die Veränderung des FEV₁-Talwertes zu Woche 24 und zu Woche 52 zeigte sich in keiner der Alters-Subgruppen ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

4.3.1.3.4.6 Subgruppenanalysen zum St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) – RCT

In Tabelle 4-134 sind die p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt SGRQ (Gesamtwert) und für die SGRQ-Responderanalysen aus der kombinierten Analyse der TONADO 1 und 2 Studien dargestellt. Die Ergebnisse der untersuchten Subgruppen für Subgruppenmerkmale, bei denen sich mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation ergeben hat (p-Wert des Interaktionstests <0,2), sind in Tabelle 4-135 und Tabelle 4-136 zu finden.

Tabelle 4-134: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt SGRQ aus der kombinierten Analyse der TONADO 1 und TONADO 2 - Teilpopulation 2

Endpunkt	Alter ¹	Geschlecht ²	Schweregrad ³	Ethnie ⁴	Region ⁵
Veränderung des SGRQ*					
Studienverlauf	0,7647	0,3410	0,4038	0,1658	0,0315
Responderanalyse zum SGRQ**					
Woche 24	0,559	0,092	0,373	0,035*	0,670*
*Interaktionstest über den Studienverlauf basierend auf einem MMRM-Modell; **Test auf Interaktion basiert auf einem generalisierten linearen Modell mit Log-Link Analyse Set: FAS ¹ <65 vs. ≥65 bis <75 vs. ≥75 Jahre; ² männlich vs. weiblich; ³ Schweregrad III vs. IV ⁴ kaukasisch vs. schwarz vs. asiatisch vs. uramerikanisch; ⁵ Ostasien vs. Osteuropa vs. Westeuropa vs. Lateinamerika vs. Nordamerika vs. Indien vs. Australien / Neuseeland / Südafrika *kaukasisch vs. nicht-kaukasisch bzw. Westeuropa vs. Nicht-Westeuropa aufgrund des Nichtkonvergierens des Modells mit weiteren Subgruppen p-Wert <0,05 fett geschrieben p-Wert ≥0,05 und <0,2 fett und kursiv geschrieben					

Tabelle 4-135: Ergebnisse zum SGRQ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 2

Studie	Tiotropium+ Olodaterol		Tiotropium		Behandlungseffekt Tiotropium+Olodaterol vs. Tiotropium
	N	Mittelwert (SE)	N	Mittelwert (SE)	MWD [95%-KI]
SGRQ-Gesamtwert zu Woche 24					
Ethnie (<i>Interaktionstest über den Studienverlauf: 0,1658</i>)					
Kaukasisch	57	50,67 (1,600)	51	53,21 (1,737)	-2,53 [-7,22; 2,16]
Schwarz	1	nb	1	nb	nb
Asiatisch	13	38,39 (3,415)	6	33,15 (5,029)	5,24 [-7,36; 17,84]
Uramerikanisch	1	nb	1	nb	nb
Region (<i>Interaktionstest über den Studienverlauf: 0,0315</i>)					
Ostasien	11	36,12 (3,726)	3	32,69 (7,597)	3,44 [-14,53; 21,41]
Osteuropa	13	50,39 (2,701)	11	60,18 (3,459)	-9,79 [-18,92; -0,67]
Westeuropa	16	51,38 (2,939)	17	52,79 (2,833)	-1,41 [-9,68; 6,86]
Lateinamerika	21	46,97 (2,689)	11	45,60 (3,691)	1,37 [-7,92; 10,67]
Nordamerika	5	47,02 (5,570)	11	50,89 (3,822)	-3,87 [-16,39; 8,65]
Indien	0	nb	0	nb	nb

Studie	Tiotropium+ Olodaterol		Tiotropium		Behandlungseffekt Tiotropium+Olodaterol vs. Tiotropium
	N	Mittelwert (SE)	N	Mittelwert (SE)	MWD [95%-KI]
Australien/ Neuseeland/ Südafrika	5	54,80 (8,915)	4	43,22 (12,674)	11,58 [-19,40; 42,55]
SGRQ-Gesamtwert zu Woche 52					
Ethnie (<i>Interaktionstest über den Studienverlauf: 0,1658</i>)					
Kaukasisch	57	52,28 (1,680)	51	51,90 (1,840)	0,37 [-4,56; 5,31]
Schwarz	1	nb	1	nb	nb
Asiatisch	13	38,80 (3,474)	6	24,84 (5,124)	13,97 [1,32; 26,62]
Uramerikanisch	1	nb	1	nb	nb
Region (<i>Interaktionstest über den Studienverlauf: 0,0315</i>)					
Ostasien	11	35,53 (4,025)	3	27,94 (8,142)	7,59 [-11,29; 26,47]
Osteuropa	13	52,65 (3,168)	11	54,78 (4,029)	-2,13 [-12,71; 8,45]
Westeuropa	16	52,55 (3,436)	17	53,97 (3,510)	-1,43 [-11,36; 8,50]
Lateinamerika	21	47,57 (2,811)	11	44,07 (3,718)	3,50 [-5,92; 12,91]
Nordamerika	5	51,56 (5,748)	11	50,68 (3,799)	0,89 [-12,11; 13,88]
Australien/ Neuseeland/ Südafrika	5	59,76 (9,850)	4	36,78 (13,197)	22,98 [-11,04; 56,99]
Analyse Set: FAS					

Für den Endpunkt SGRQ-Gesamtwert zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Ethnie (p-Wert des Interaktionstests = 0,1658). Es zeigte sich in der Subgruppe der asiatischen Patienten in Woche 52 ein Nachteil für die Behandlung mit Tiotropium+Olodaterol gegenüber Tiotropium (MWD [95%-KI]: 13,97 [1,32; 26,62]) während es in den Subgruppen der Patienten mit anderer Ethnie keine statistisch signifikanten Effekte gab. Ein Beleg für eine Effektmodifikation zeigte sich durch das Merkmal Region (p-Wert des Interaktionstests = 0,0315). Es zeigte sich aber mit Ausnahme der Patienten aus Osteuropa bezüglich des SGRQ-Gesamtwertes nach 24 Wochen (MWD [95%-KI]: -9,79 [-18,92; -0,67]) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-136: Ergebnisse zum SGRQ (Responderanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 2

Studie	Tiotropium+ Olodaterol		Tiotropium		Behandlungseffekt Tiotropium+Olodaterol vs. Tiotropium
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]
SGRQ-Responder Woche 24					
Geschlecht (<i>Interaktionstest: 0,092</i>)					
Männlich	51	25 (49,0)	44	20 (45,5)	1,07 [0,69; 1,65]
Weiblich	22	14 (63,6)	16	4 (25,0)	2,54 [1,02; 6,30]
Ethnie (<i>Interaktionstest: 0,035</i>)					
Kaukasisch	57	31 (54,4)	51	17 (33,3)	1,63 [1,03; 2,58]
Nicht-Kaukasisch	15	8 (53,3)	8	6 (75,0)	0,71 [0,38; 1,32]
Analyse Set: FAS					

Für die Responderanalyse zum SGRQ zu Woche 24 zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten (p-Wert des Interaktionstests = 0,092). Bei Frauen zeigte sich ein Vorteil von Tiotropium+Olodaterol gegenüber Tiotropium (RR [95%-KI]: 2,54 [1,02; 6,30]), wobei es in der Subgruppe der Männer einen gleichgerichteten aber keinen statistisch signifikanten Effekt zwischen den Behandlungsgruppen gab. Ein Beleg auf eine Effektmodifikation zeigte sich durch die Ethnie der Patienten (p-Wert des Interaktionstests = 0,035). Es zeigte sich in der Subgruppe der kaukasischen Patienten ein Vorteil zugunsten von Tiotropium+Olodaterol (54,4% vs. 33,3%; RR [95%-KI]: 1,63 [1,03; 2,58]), wohingegen es in der Subgruppe der nicht-kaukasischen Patienten keinen statistisch signifikanten Unterschied gab.

4.3.1.3.4.7 Subgruppenanalysen zum Patient's Global Rating (PGR) – RCT

In Tabelle 4-137 sind die p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt PGR aus der kombinierten Analyse der TONADO 1 und 2 Studien dargestellt. Die Ergebnisse der untersuchten Subgruppen für Subgruppenmerkmale, bei denen sich mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation ergeben hat (p-Wert des Interaktionstests <0,2), sind in Tabelle 4-138 zu finden.

Tabelle 4-137: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt PGR aus der kombinierten Analyse der TONADO 1 und TONADO 2 - Teilpopulation 2

Endpunkt	Alter ¹	Geschlecht ²	Schweregrad ³	Ethnie ⁴	Region ⁵
Veränderung des PGR					
Studienverlauf	0,3102	0,9385	0,0691	0,8450	0,3465
Interaktionstest über den Studienverlauf basierend auf einem MMRM-Modell Analyse Set: FAS ¹ <65 vs. ≥65 bis <75 vs. ≥75 Jahre; ² männlich vs. weiblich; ³ Schweregrad. III vs. IV ⁴ kaukasisch vs. schwarz vs. asiatisch vs. uramerikanisch; ⁵ Ostasien vs. Osteuropa vs. Westeuropa vs. Lateinamerika vs. Nordamerika vs. Indien vs. Australien / Neuseeland / Südafrika p-Wert <0,05 fett geschrieben p-Wert ≥0,05 und <0,2 fett und kursiv geschrieben					

Tabelle 4-138: Ergebnisse zum PGR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 2

Studie	Tiotropium+ Olodaterol		Tiotropium		Behandlungseffekt Tiotropium+Olodaterol vs. Tiotropium
	N	Mittelwert (SE)	N	Mittelwert (SE)	MWD [95%-KI]
Veränderung des PGR zu Woche 24					
Schweregrad (<i>Interaktionstest über den Studienverlauf: 0,0691</i>)					
III	59	3,06 (0,144)	40	3,32 (0,179)	-0,26 [-0,71; 0,20]
IV	16	2,75 (0,312)	26	3,70 (0,262)	-0,95 [-1,76; -0,14]
Veränderung des PGR zu Woche 52					
Schweregrad (<i>Interaktionstest über den Studienverlauf: 0,0691</i>)					
III	59	3,21 (0,151)	40	3,28 (0,184)	-0,07 [-0,54; 0,40]
IV	16	3,05 (0,317)	26	3,28 (0,267)	-0,23 [-1,05; 0,60]
Analyse Set: FAS					

Für den Endpunkt PGR zu Woche 24 und Woche 52 zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der COPD (p-Wert des Interaktionstests = 0,0691). Es zeigte sich für den PGR zu Woche 24 in der Subgruppe der Patienten mit COPD-Schweregrad IV ein statistisch signifikanter Vorteil für Tiotropium+Olodaterol gegenüber Tiotropium (MWD [95%-KI] beim Schweregrad IV: -0,95 [-1,76; -0,14]), wobei sich in der Subgruppe der Patienten mit COPD-Schweregrad III ein gleichgerichteter aber kein statistisch signifikanter Unterschied zeigte. Für den PGR zu Woche 52 ergab sich in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen

den Behandlungsgruppen, jedoch zeigten alle Effektschätzer zugunsten von Tiotropium+Olodaterol.

4.3.1.3.4.8 Subgruppenanalysen zu unerwünschten Ereignissen (UE) – RCT

In Tabelle 4-139 sind die p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt UE aus der kombinierten Analyse der TONADO 1 und 2 Studien dargestellt. Die Ergebnisse der untersuchten Subgruppen für Subgruppenmerkmale, bei denen sich mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation ergeben hat (p-Wert des Interaktionstests <0,2), sind in Tabelle 4-140 zu finden.

Tabelle 4-139: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt UE aus der kombinierten Analyse der TONADO 1 und TONADO 2 - Teilpopulation 2

Endpunkt	Alter ¹	Geschlecht ²	Schweregrad ³	Ethnie ⁴	Region ⁵
UE	0,5656	0,2056	0,1170	0,1039	0,4329
Test auf Interaktion basierend auf der Q-Statistik basierend auf dem Relativen Risiko ¹ <65 vs. ≥65 bis <75 vs. ≥75 Jahre; ² männlich vs. weiblich; ³ Schweregrad III vs. IV ⁴ kaukasisch vs. schwarz vs. asiatisch vs. uramerikanisch; ⁵ Ostasien vs. Osteuropa vs. Westeuropa vs. Lateinamerika vs. Nordamerika vs. Indien vs. Australien / Neuseeland / Südafrika p-Wert <0,05 fett geschrieben p-Wert ≥0,05 und <0,2 fett und kursiv geschrieben					

Tabelle 4-140: Ergebnisse zu UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 2

Studie	Tiotropium+ Olodaterol		Tiotropium		Behandlungseffekt Tiotropium+Olodaterol vs. Tiotropium
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI] p-Wert
Schweregrad (<i>Interaktionstest: 0,1170</i>)					
III	60	53 (88,3)	41	34 (82,9)	1,07 [0,91; 1,26]
IV	16	12 (75,0)	27	25 (92,6)	0,86 [0,67; 1,11]
Ethnie (<i>Interaktionstest: 0,1454</i>)					
Kaukasisch	60	49 (81,7)	55	51 (92,7)	0,88 [0,76; 1,01]
Schwarz	1	1 (100,0)	1	1 (100,0)	1,00 [0,32; 3,10]
Asiatisch	13	13 (100,0)	8	4 (50,0)	1,93 [1,00; 3,74]
Uramerikanisch	0	0	0	0	nb
Analyse Set: TS					

Für die Gesamtrate UE zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der COPD (p-Wert des Interaktionstests = 0,1170) und durch die Ethnie der Patienten. Es zeigte sich aber in keiner der beiden Subgruppen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

4.3.1.3.4.9 Subgruppenanalysen zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) – RCT

In Tabelle 4-141 sind die p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt SUE aus der kombinierten Analyse der TONADO 1 und 2 Studien dargestellt. Die Ergebnisse der untersuchten Subgruppen für Subgruppenmerkmale, bei denen sich mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation ergeben hat (p-Wert des Interaktionstests <0,2), sind in Tabelle 4-142 zu finden.

Tabelle 4-141: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt SUE aus der kombinierten Analyse der TONADO 1 und TONADO 2 - Teilpopulation 2

Endpunkt	Alter ¹	Geschlecht ²	Schweregrad ³	Ethnie ⁴	Region ⁵
SUE	0,7035	0,0703	0,6863	0,6378	0,8678

Test auf Interaktion basierend auf der Q-Statistik basierend auf dem Relativen Risiko

¹ <65 vs. ≥65 bis <75 vs. ≥75 Jahre; ² männlich vs. weiblich; ³ Schweregrad III vs. IV ⁴ kaukasisch vs. schwarz vs. asiatisch vs. uramerikanisch; ⁵ Ostasien vs. Osteuropa vs. Westeuropa vs. Lateinamerika vs. Nordamerika vs. Indien vs. Australien / Neuseeland / Südafrika

p-Wert <0,05 fett geschrieben
p-Wert ≥0,05 und <0,2 fett und kursiv geschrieben

Tabelle 4-142: Ergebnisse zu SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Teilpopulation 2

Studie	Tiotropium+ Olodaterol		Tiotropium		Behandlungseffekt Tiotropium+Olodaterol vs. Tiotropium
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]
Geschlecht (<i>Interaktionstest: 0,0703</i>)					
männlich	52	18 (34,6)	51	11 (21,6)	1,51 [0,81; 2,81]
weiblich	24	3 (12,5)	17	5 (29,4)	0,42 [0,11; 1,51]
Analyse Set: TS					

Für SUE zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten (p-Wert des Interaktionstests = 0,0703). Sowohl bei Männern als auch bei Frauen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

4.3.1.3.4.10 Subgruppenanalysen zu Therapieabbrüche aufgrund von UE – RCT

In Tabelle 4-143 sind die p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE, aus der kombinierten Analyse der TONADO 1 und 2 Studien dargestellt.

Tabelle 4-143: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE aus der kombinierten Analyse der TONADO 1 und TONADO 2 - Teilpopulation 2

Endpunkt	Alter ¹	Geschlecht ²	Schweregrad ³	Ethnie ⁴	Region ⁵
UE mit Abbruch	0,7106	0,3617	0,6529	0,7499	0,5296
Test auf Interaktion basierend auf der Q-Statistik basierend auf dem Relativen Risiko ¹ <65 vs. ≥65 bis <75 vs. ≥75 Jahre; ² männlich vs. weiblich; ³ Schweregrad III vs. IV ⁴ kaukasisch vs. schwarz vs. asiatisch vs. uramerikanisch; ⁵ Ostasien vs. Osteuropa vs. Westeuropa vs. Lateinamerika vs. Nordamerika vs. Indien vs. Australien / Neuseeland / Südafrika p-Wert <0,05 fett geschrieben p-Wert ≥0,05 und <0,2 fett und kursiv geschrieben					

Für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE ergaben sich keine Belege oder Hinweise auf eine Effektmodifikation durch einen der untersuchten Faktoren.

4.3.1.3.4.11 Subgruppenanalysen zu UE von besonderem Interesse – RCT

Aufgrund der geringen Ereignisraten wird auf die Darstellung der Subgruppenergebnisse für UE von besonderem Interesse verzichtet.

4.3.1.3.5 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten aus den kombinierten Daten der Studien TONADO 1 und TONADO 2 zusammengefasst. Die Zusammenfassung erfolgt getrennt für die relevanten Teilpopulationen. Die Ergebnisse der Subgruppen werden nur dann aufgeführt, wenn ein Beleg für eine Effektmodifikation vorlag (p-Wert des Interaktionstests <0,05).

Teilpopulation 1:

Mortalität

Bezüglich der Anzahl der Todesfälle zeigte sich zwischen den Behandlungsgruppen Tiotropium+Olodaterol und Tiotropium kein statistisch signifikanter Unterschied (1,5% vs. 1,4%).

Morbidität

Exazerbationen

Für die Anzahl aller Exazerbationen (analysiert als Ereignisse pro Expositionsjahr) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Kombinationstherapie Tiotropium+Olodaterol und der Tiotropium-Therapie (jährliche Rate: 0,31 vs. 0,39; Ratenverhältnis [95%-KI]: 0,77 [0,58; 1,03]; $p=0,0757$). Auch für die Anzahl der moderaten und schweren Exazerbationen (jährliche Rate: 0,29 vs. 0,37; Ratenverhältnis [95%-KI]: 0,78 [0,58; 1,04]; $p=0,0929$) sowie für die Anzahl der moderaten Exazerbationen (jährliche Rate: 0,24 vs. 0,32; Ratenverhältnis [95%-KI]: 0,74 [0,54; 1,01]; $p=0,0549$) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die Anzahl der schweren Exazerbationen war in beiden Behandlungsgruppen gering (jährliche Rate: 0,05 vs. 0,04) und wies keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Kombinationstherapie Tiotropium+Olodaterol und der Tiotropium-Therapie auf (Ratenverhältnis [95%-KI]: 1,18 [0,56; 2,48]; $p=0,6661$).

Für den Endpunkt Anzahl aller Exazerbationen zeigte sich für den Faktor Alter (Interaktionstest: $p=0,048$) ein Beleg für eine Effektmodifikation. Es ergab sich in der Subgruppe der 65- bis 75-jährigen Patienten ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Tiotropium+Olodaterol (Ratenverhältnis [95%-KI] der ≥ 65 - bis < 75 -Jährigen: 0,53 [0,33; 0,86]), sowie ein gleichgerichteter Effekt in der Altersklasse der Patienten ab 75 Jahren (Ratenverhältnis [95%-KI] der ≥ 75 -Jährigen: 0,57 [0,30; 1,09]), der jedoch nicht statistisch signifikant war. Fasst man diese homogenen Subgruppen zusammen, so ergab sich ein signifikanter Effekt für die Patienten über 65 Jahre (Ratenverhältnis [95%-KI] der ≥ 65 -Jährigen: 0,54 [0,37; 0,80]), während sich in der Subgruppe der unter 65-jährigen Patienten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigte.

Für das Merkmal COPD-Schweregrad ergab sich jeweils ein Beleg für eine Effektmodifikation bei folgenden Endpunkten: Anzahl aller Exazerbationen (Interaktionstests: $p < 0,001$), Anzahl moderater und schwerer Exazerbationen ($p=0,004$) und Anzahl moderater Exazerbationen ($p=0,010$). Für die Anzahl aller Exazerbationen zeigte sich in den Subgruppen der Patienten mit COPD-Schweregrad II oder IV jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von Tiotropium+Olodaterol gegenüber Tiotropium (Ratenverhältnis [95%-KI] Schweregrad II: 0,54 [0,36; 0,81] und der Patienten mit COPD-Schweregrad IV: 0,29 [0,11; 0,81]). Für die Anzahl der moderaten und schweren Exazerbationen zeigte sich in der Subgruppe der Patienten mit COPD-Schweregrad II ein signifikanter Vorteil von Tiotropium+Olodaterol (Ratenverhältnis [95%-KI]: 0,56 [0,37; 0,84]), während sich in den Subgruppen der Patienten mit COPD-Schweregrad III und IV jeweils kein statistisch

signifikanter Unterschied zeigte. Für die Anzahl der moderaten Exazerbationen zeigte sich wiederum in der Subgruppe der Patienten mit COPD-Schweregrad II ein statistisch signifikanter Vorteil der Kombinationstherapie Tiotropium+Olodaterol gegenüber der Tiotropium-Therapie (Ratenverhältnis [95%-KI] der Patienten mit COPD-Schweregrad II: 0,52 [0,34; 0,80]), während in den anderen Subgruppen jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied gezeigt wurde.

Transition Dyspnea Index (TDI)

Für den Endpunkt Atemnot, gemessen anhand des TDI, zeigte sich sowohl in der Operationalisierung als TDI-Gesamtwert zu Woche 24 (MWD [95%-KI]: 0,30 [-0,06; 0,67]; $p=0,1030$) oder 52 Wochen (MWD [95%-KI]: 0,30 [-0,08; 0,68]; $p=0,1225$), wie auch in der präspezifizierten Responderanalyse zu Woche 24 (Rate der Responder: 55,7% vs. 50,6%; RR [95%-KI]: 1,10 [0,98; 1,24]; $p=0,115$) jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Kombinationstherapie Tiotropium+Olodaterol und der Tiotropium-Monotherapie.

Für den Endpunkt TDI ergab sich kein Beleg für eine Effektmodifikation durch einen der untersuchten Faktoren.

Einsatz von Notfallmedikation

Für den Endpunkt Einsatz von Notfallmedikation ergab sich zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Wirkstoffkombination Tiotropium+Olodaterol gegenüber dem Einzelwirkstoff Tiotropium (MWD [95%-KI] der kombinierten Analyse: -0,51 Hübe/Tag [-0,77; -0,25]; $p=0,0001$ und das Hedges' g [95%-KI]: -0,25 [-0,37; -0,12]).

Für den Einsatz von Notfallmedikation ergab sich jeweils ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten (Interaktionstest: $p=0,0005$) und durch den Schweregrad der Erkrankung (Interaktionstest: $p=0,0189$). Bei Betrachtung der einzelnen Subgruppenergebnisse zeigten sich allerdings ausschließlich gleichgerichtete Ergebnisse zugunsten von Tiotropium+Olodaterol gegenüber Tiotropium, wobei die Subgruppe der Frauen (MWD [95%-KI]: -1,29 Hübe/Tag [-1,87; -0,70] / Hedges' g [95%-KI]: -0,52 [-0,76; -0,28]) und die Subgruppe der Patienten mit COPD-Schweregrad III (MWD [95%-KI]: -1,01 Hübe/Tag [-1,54; -0,48] / Hedges' g: [95%-KI]: -0,44 [-0,67; -0,20]) einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekt zeigten. Patienten mit Schweregrad III und IV zeigten homogene Ergebnisse, so dass diese zwei Subgruppen zusammengefasst werden konnten (MWD [95%-KI] der Patienten mit Schweregrad III+IV: -1,03 Hübe/Tag [-1,52; -0,54] / Hedges' g [95%-KI]: -0,43 [-0,62; -0,22]).

Lungenfunktion

Die in den Studien als primärer Endpunkt erfassten Daten zur Lungenfunktion wurden im vorliegenden Dossier lediglich unterstützend berichtet und nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Für den Endpunkt $FEV_1 AUC_{0-3h}$ zeigte sich sowohl zu Woche 24 als auch zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied

zugunsten der Kombinationstherapie Tiotropium+Olodaterol (MWD [95%-KI] zu Woche 24: 0,10 L [0,08; 0,12]; $p < 0,0001$ und zu Woche 52: 0,11 L [0,09; 0,14]; $p < 0,0001$). Auch für den Endpunkt FEV₁-Talwert zeigte sich zu jedem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tiotropium+Olodaterol gegenüber Tiotropium (MWD [95%-KI] zu Woche 24: 0,07 L [0,04; 0,09]; $p < 0,0001$ und zu Woche 52: 0,07 L [0,04; 0,09]; $p < 0,0001$).

Die Subgruppenanalysen zu den Endpunkten Veränderung des FEV₁ AUC_{0-3h} und FEV₁-Talwertes ergaben für das Merkmal Alter der Patienten einen Beleg für eine Effektmodifikation (Interaktionstest für FEV₁ AUC_{0-3h}: $p = 0,0320$ und Interaktionstest für FEV₁-Talwert: $p = 0,0384$). Für den Endpunkt Veränderung des FEV₁ AUC_{0-3h} zeigten alle Alters-Subgruppen zu Woche 24 und mit Ausnahme der über 75-Jährigen zu Woche 52 jeweils einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Tiotropium+Olodaterol, wobei in der Subgruppe der unter 65-Jährigen jeweils der größte Effekt gezeigt wurde (MWD [95%-KI] der <65-Jährigen zu Woche 24: 0,13 L [0,09; 0,16] und zu Woche 52: 0,14 L [0,10; 0,18] und MWD [95%-KI] der ≥ 65 bis <75-Jährigen zu Woche 24: 0,07 L [0,03; 0,11] und zu Woche 52: 0,08 L [0,04; 0,12]). Für den Endpunkt Veränderung des FEV₁-Talwertes zu Woche 24 zeigte sich in der Subgruppe der unter 65-Jährigen ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil von Tiotropium+Olodaterol (MWD [95%-KI]: 0,10 L [0,06; 0,14]). In den anderen Subgruppen zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Effekt für eine der beiden Behandlungsgruppen, wobei der Punktschätzer jeweils zugunsten von Tiotropium+Olodaterol zeigte. Für die Veränderung des FEV₁-Talwertes zu Woche 52 zeigte sich in der Subgruppe der unter 65-Jährigen (MWD [95%-KI]: 0,09 L [0,06; 0,13]) und in der Subgruppe der 65- bis 75-Jährigen (MWD [95%-KI]: 0,05 L [0,01; 0,09]) ein signifikanter Vorteil von Tiotropium+Olodaterol, während sich in der Subgruppe der über 75-Jährigen kein statistisch signifikanter Unterschied zeigte.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)

Bei Betrachtung der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand der Veränderung des SGRQ-Gesamtwertes zeigte sich zu Woche 24 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Kombinationstherapie Tiotropium+Olodaterol gegenüber der Tiotropium-Therapie (MWD [95%-KI]: -1,90 [-3,42; -0,37]; $p = 0,0147$). Zu Woche 52 war der beobachtete Unterschied nicht statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: -1,21 [-2,78; 0,36]; $p = 0,1300$). In der Responderanalyse des SGRQ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Kombinationstherapie Tiotropium+Olodaterol gegenüber Tiotropium (61,2% vs. 49,4%; RR [95%-KI]: 1,24 [1,10; 1,39]; $p < 0,001$) zu Woche 24.

Für den Endpunkt SGRQ zeigten die Subgruppenanalysen keinen Beleg für eine Effektmodifikation durch einen der untersuchten Faktoren.

Patient's Global Rating (PGR)

Für den Endpunkt PGR zeigte sich sowohl zu Woche 24 (MWD [95%-KI]: -0,15 [-0,28; -0,02]; $p = 0,0269$ / Hedges' g [95%-KI]: -0,15 [-0,27; -0,02]) als auch zu Woche 52

(MWD [95%-KI]: -0,19 [-0,32; -0,05]; $p=0,0065$ / Hedges' g [95%-KI]: -0,18 [-0,30; -0,05]) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Kombinationstherapie Tiotropium+Olodaterol gegenüber Tiotropium.

Für den Endpunkt PGR ergab sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten (p -Wert des Interaktionstests = 0,0250). Zu Woche 52 zeigte sich für den Endpunkt PGR in der Subgruppe der Frauen ein statistisch signifikanter Vorteil für Tiotropium+Olodaterol gegenüber Tiotropium (MWD [95%-KI]: -0,56 [-0,84; -0,29] / Hedges' g [95%-KI]: -0,49 [-0,73; -0,24]), während sich in der Subgruppe der Männer ein gleichgerichteter aber nicht statistisch signifikanter Effekt zeigte.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Für den Endpunkt UE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Kombinationstherapie Tiotropium+Olodaterol und der Vergleichstherapie Tiotropium (70,1% vs. 70,5%; RR [95%-KI]: 0,99 [0,92; 1,08]).

In den Subgruppenanalysen zu diesem Endpunkt ergab sich kein Beleg für eine Effektmodifikation durch eines der untersuchten Merkmale.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Für den Endpunkt SUE ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Tiotropium+Olodaterol und der Behandlung mit Tiotropium (12,1% vs. 15,1%; RR [95%-KI]: 0,79 [0,58; 1,09]).

In den Subgruppenanalysen zu diesem Endpunkt ergab sich kein Beleg für eine Effektmodifikation durch eines der untersuchten Merkmale.

Therapieabbrüche aufgrund von UE

Für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil der Wirkstoffkombination Tiotropium+Olodaterol gegenüber dem Einzelwirkstoff Tiotropium (5,1% vs. 8,7%; RR [95%-KI]: 0,58 [0,36; 0,93]).

In den Subgruppenanalysen zu diesem Endpunkt ergab sich kein Beleg für eine Effektmodifikation durch eines der untersuchten Merkmale.

UE von besonderem Interesse

Für keines der UE von besonderem Interesse ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Teilpopulation 2:

Für Teilpopulation 2 ist aufgrund des Bezugszeitraums der Betrachtung der Exazerbationshäufigkeit nicht feststellbar, ob die ICS-Therapie leitlinienkonform initiiert wurde. Es können lediglich näherungsweise diejenigen Patienten der Teilpopulation 2 zugeordnet werden, die mindestens zwei Exazerbationen im Jahr vor Studienbeginn erlitten. Dadurch kann Teilpopulation 2 nicht vollständig betrachtet werden und die Aussagen für diese Population sind daher als nicht valide anzusehen.

Mortalität

Bezüglich der Anzahl der Todesfälle wiesen die Behandlungsgruppen Tiotropium+Olodaterol und Tiotropium keinen statistisch signifikanten Unterschied auf (2,6% vs. 2,9%).

Morbidität***Exazerbationen***

Für die Anzahl aller Exazerbationen (analysiert als Ereignisse pro Patient/Expositionsjahr) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Kombinationstherapie Tiotropium+Olodaterol und der Tiotropium-Therapie (jährliche Rate: 1,11 vs. 1,17; Ratenverhältnis [95%-KI]: 0,95 [0,63; 1,41]; p=0,7846). Auch für die Anzahl der moderaten und schweren Exazerbationen (jährliche Rate: 1,05 vs. 1,10; Ratenverhältnis [95%-KI]: 0,96 [0,63; 1,45]; p=0,8375), sowie für die Anzahl der moderaten Exazerbationen (jährliche Rate: 0,79 vs. 1,07; Ratenverhältnis [95%-KI]: 0,74 [0,48; 1,15]; p=0,1758) zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für schwere Exazerbationen war die jährliche Rate in der Tiotropium+Olodaterol-Gruppe höher (0,24 vs. 0,04) als in der Tiotropium-Gruppe (Ratenverhältnis [95%-KI]: 5,76 [1,56; 21,19]; p=0,0087). Der beobachtete Unterschied ist statistisch signifikant, jedoch weder im Kontext der Resultate der übrigen Behandlungsarme (z. B. Tiotropium 2,5 µg+Olodaterol 5 µg) (BI, 2015b) noch im Kontext der Ergebnisse zu anderen patientenrelevanten Endpunkten plausibel. Die vorgelegte Sensitivitätsanalyse für die Teilpopulation der ICS-Patienten mit einer oder mehr Exazerbationen im Jahr vor Studienbeginn konnte das Ergebnis nicht bestätigen.

Für die Anzahl der Exazerbationen ergab sich in keiner der betrachteten Exazerbationskategorien ein Beleg für eine Effektmodifikation durch einen der untersuchten Faktoren.

Transition Dyspnea Index (TDI)

Für den Endpunkt Atemnot, gemessen anhand des TDI, zeigte sich weder in der Operationalisierung als TDI-Gesamtwert zu Woche 24 (MWD [95%-KI]: -0,33 [-1,49; 0,82]; p=0,5693) bzw. Woche 52 (MWD [95%-KI]: -0,42 [-1,61; 0,78]; p=0,4918), noch in der Responderanalyse zu Woche 24 (RR [95%-KI]: 1,09 [0,80; 1,48]; p=0,591) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Kombinationstherapie Tiotropium+Olodaterol und der Tiotropium-Therapie.

Für keinen der in den Subgruppenanalysen untersuchten Faktoren ergab sich ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Einsatz von Notfallmedikation

Für den Endpunkt Einsatz von Notfallmedikation zeigte sich zu Woche 52 kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen der Wirkstoffkombination Tiotropium+Olodaterol und dem Einzelwirkstoff Tiotropium (MWD [95%-KI] in der kombinierten Analyse: -0,43 [-1,41; 0,56]; p=0,3982).

Für keinen der in den Subgruppenanalysen untersuchten Faktoren ergab sich ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Lungenfunktion

Für den Endpunkt FEV₁ AUC_{0-3h} zu Woche 24 zeigten sowohl Patienten in der Behandlungsgruppe Tiotropium+Olodaterol als auch Patienten in der Behandlungsgruppe Tiotropium eine Verbesserung ihrer Lungenfunktion. Der beobachtete Behandlungsunterschied war nicht statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: 0,04 L [-0,02; 0,10]; p=0,1777). Zu Woche 52 zeigte sich jedoch ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Kombinationstherapie gegenüber der Tiotropium-Therapie (MWD [95%-KI]: 0,07 L [0,01; 0,13]; p=0,0300). Für die mittlere Veränderung des FEV₁-Talwertes zeigte sich zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied. (MWD [95%-KI] der kombinierten Analyse zu Woche 24: 0,02 L [-0,04; 0,08]; p=0,5823 und zu Woche 52: 0,03 L [-0,04; 0,09]; p=0,4141).

Für keine der Operationalisierungen des Endpunktes Lungenfunktion ergab sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch eines der untersuchten Merkmale.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)

Bei Betrachtung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand der Veränderung des SGRQ-Gesamtwertes zeigte sich weder zu Woche 24 noch zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MWD [95%-KI] zu Woche 24: -1,58 [-7,00; 3,83]; p=0,5660 und zu Woche 52: 1,83 [-2,82; 6,47]; p=0,4404). Die Responderanalyse zum SGRQ ergab ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Tiotropium+Olodaterol und Tiotropium (53,4% vs. 40,0%; RR [95%-KI]: 1,34 [0,92; 1,96]; p=0,129).

Für den Endpunkt SGRQ (Gesamtwert) ergab sich in den Subgruppenanalysen ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Region (Interaktionstest: p=0,0315). Es zeigte sich aber mit Ausnahme der Patienten aus Osteuropa bezüglich des SGRQ-Gesamtwertes nach 24 Wochen kein statistisch signifikanter Unterschied (MWD [95%-KI] der Patienten aus Osteuropa: -9,79 [-18,92; -0,67]). Für die Responderanalyse zum SGRQ zeigte sich ein Beleg auf eine Effektmodifikation durch die Ethnie der Patienten (Interaktionstest: p=0,035). Es zeigte sich in der Subgruppe der kaukasischen Patienten ein Vorteil zugunsten von Tiotropium+Olodaterol (54,4% vs. 33,3%; RR [95%-KI]: 1,63 [1,03; 2,58]).

Patient's Global Rating (PGR)

Für den Endpunkt PGR zeigte sich zu Woche 24 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Kombinationstherapie Tiotropium+Olodaterol gegenüber Tiotropium (MWD [95%-KI]: -0,45 [-0,84; -0,05]; p=0,0266 / Hedges' g [95%-KI]: -0,37 [-0,71; -0,04]). Zu Woche 52 konnte kein statistisch signifikanter Unterschied mehr erreicht werden (MWD [95%-KI]: -0,06 [-0,47; 0,35]; p=0,7593).

Für den Endpunkt PGR ergab sich kein Beleg für eine Effektmodifikation durch einen der untersuchten Faktoren.

Nebenwirkungen***Unerwünschte Ereignisse (UE)***

Für den Endpunkt UE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Kombinationstherapie Tiotropium+Olodaterol und der Vergleichstherapie Tiotropium (85,5% vs. 86,8%; RR [95%-KI]: 1,01 [0,89; 1,14]).

In den Subgruppenanalysen zu diesem Endpunkt ergab sich kein Beleg für eine Effektmodifikation durch eines der untersuchten Merkmale.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Für den Endpunkt SUE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Behandlung mit Tiotropium+Olodaterol und einer Behandlung mit Tiotropium (27,6% vs. 23,5%; RR [95%-KI]: 1,12 [0,65; 1,95]).

In den Subgruppenanalysen zu diesem Endpunkt ergab sich kein Beleg für eine Effektmodifikation durch eines der untersuchten Merkmale.

Therapieabbrüche aufgrund von UE

Für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (15,8% vs. 10,3%; RR [95%-KI]: 1,39 [0,60; 3,20]).

In den Subgruppenanalysen zu diesem Endpunkt ergab sich kein Beleg für eine Effektmodifikation durch eines der untersuchten Merkmale.

UE von besonderem Interesse

Für keines der UE von besonderem Interesse ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-144: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-145: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-146: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-147: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-148: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-149: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-150: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-151: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse aus der gepoolten TONADO 1+2 Studie von Spiolto® Respimat® im Vergleich zu einer Monotherapie mit Olodaterol unterstützend dargestellt. Aus den Ergebnissen wird kein Zusatznutzen abgeleitet, eine Informationsbeschaffung mittels Literaturrecherche und Studienregistersuche war somit nicht notwendig.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-152: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Weitere Untersuchungen

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien-dauer	Therapiearme
1237.5 (TONADO 1)	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Tiotropium 2,5 µg+Olodaterol 5 µg Tiotropium 5 µg+Olodaterol 5 µg Olodaterol 5 µg Tiotropium 2,5 µg Tiotropium 5 µg
1237.6 (TONADO 2)	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Tiotropium 2,5 µg+Olodaterol 5 µg Tiotropium 5 µg+Olodaterol 5 µg Olodaterol 5 µg Tiotropium 2,5 µg Tiotropium 5 µg
1237.9991 ^a (TONADO 1 +2)	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Tiotropium 2,5 µg+Olodaterol 5 µg Tiotropium 5 µg+Olodaterol 5 µg Olodaterol 5 µg Tiotropium 2,5 µg Tiotropium 5 µg
^a kombinierte Analyse der Studien 1237.5 und 1237.6					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information in der Tabelle 4-5 ist auf dem Stand vom 08.06.2015.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-153: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Weitere Untersuchungen

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
-	-

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

Für diesen Abschnitt wurde keine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt.

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-152) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-154: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
-	-			

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Für diesen Abschnitt wurde keine Studienregistersuche durchgeführt.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-154 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-155: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponsernte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
-						
aktiv kontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
1237.5 (TONADO 1)	ja	ja	nein	ja (BI, 2014b)	ja (EU-CTR, 0000b; PharmNet.Bund, 0000a; ICTRP, 2013; ClinicalTrials.gov, 2014a)	ja (Buhl et al., 2015)
1237.6 (TONADO 2)	ja	ja	nein	ja (BI, 2014a)	ja (EU-CTR, 0000a; PharmNet.Bund, 0000b; ICTRP, 2012; ClinicalTrials.gov, 2014b)	ja (Buhl et al., 2015)
1237.9991 (TONADO 1+2)	ja	ja	nein	ja (BI, 2014c)	nein (gepoolte Analyse der TONADO 1 und 2, daher liegt kein Registereintrag vor)	ja (Buhl et al., 2015)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Wie in der Fragestellung in Abschnitt 4.2.1 erwähnt, wird im Folgenden der Vergleich der Kombinationstherapie Tiotropium+Olodaterol gegenüber der Einzelkomponente Olodaterol dargestellt. Dabei wurde für den Vergleich die kombinierte Analyse der beiden Studien TONADO 1 und TONADO 2, die in Abschnitt 4.3.1.2.1 und in Abschnitt 4.3.1.2.2 beschrieben wurden, verwendet.

Die Charakterisierung (Studiendesign, Studienpopulation) der eingeschlossenen Studien TONADO 1 und 2 wird in Tabelle 4-156 dargestellt. Daran schließen sich die Charakterisierung der Interventionen (Tabelle 4-157) sowie die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der relevanten Patientenpopulation (Tabelle 4-158) an.

Tabelle 4-156: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung >	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
TONADO 1	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch (239)	Patienten (≥40 Jahre) mit COPD - mit einer Raucher- anamnese von mindestens 10 Packungs- jahren - mit einem post- bronchodilata- torischen FEV ₁ <80% vom Soll	Olodaterol 5 µg (n=528) ** Tiotropium 2,5 µg (n=525) * Tiotropium 5 µg (n=527) Tiotropium 2,5 µg+Olodaterol 5 µg (n=522) * Tiotropium 5 µg+Olodaterol 5 µg (n=522) Einmal täglich via zwei Inhalationen aus dem Respimat®	Screening-Phase: 2 Wochen Randomisierte Behandlungsphase: 52 Wochen	<u>Ort:</u> 25 Länder (USA, Japan, Argentinien, Kanada, Deutschland, Neuseeland, Australien, Russland, Dänemark, China, Korea, Slowenien, Guatemala, Bulgarien, Indien, Mexiko, Türkei, Finnland, Ungarn, Estland, Tschechien, Portugal, Niederlande, Italien, Frankreich) <u>Zeitraum:</u> 15.09.2011 - 19.09.2013	<u>Primärer Endpunkt</u> FEV ₁ AUC _{0-3h} -Response am Tag 169 FEV ₁ -Talwert am Tag 170 <u>Weitere</u> <u>patientenrelevante</u> <u>Wirksamkeitsendpunkte</u> PGR Einsatz von Notfallmedikation <u>Sicherheitsendpunkt</u> UE Gepoolte Analysen der Studien TONADO 1+2 <u>Primärer Endpunkt</u> SGRQ-Gesamtwert an Tag 169 <u>Key-Sekundärer</u> <u>Endpunkt</u> TDI-Gesamtwert am Tag 169 <u>Weitere</u> <u>patientenrelevante</u> <u>sekundäre Endpunkte</u> SGRQ-Gesamtwert an

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung >	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						Tag 85 und an Tag 365 TDI-Gesamtwert an Tag 43, 85 und 365 <u>Weitere</u> <u>patientenrelevante</u> <u>Wirksamkeitsendpunkte</u> SGRQ Responderanalyse an Tag 169 TDI Responderanalyse an Tag 169 Exazerbationen
TONADO 2	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch (241)	Patienten (≥40 Jahre) mit COPD - mit einer Raucher- anamnese von mindestens 10 Packungs- jahren - mit einem post- bronchodilata- toren FEV ₁ <80% vom Soll	Olodaterol 5 µg (n=510) ** Tiotropium 2,5 µg (n=507) * Tiotropium 5 µg (n=507) Tiotropium 2,5 µg+Olodaterol 5 µg (n=508) * Tiotropium 5 µg+Olodaterol 5 µg (n=507) Einmal täglich via zwei Inhalationen aus dem Respimat®	Screening-Phase: 2 Wochen Randomisierte Behandlungsphase: 52 Wochen	<u>Ort:</u> 24 Länder (USA, Belgien, Kanada, Deutschland, Spanien, Norwegen, Taiwan, Österreich, Brasilien, China, Kolumbien, Kroatien, Ungarn , Indien, Irland, Japan, Rumänien, Russland, Serbien und Montenegro, Slowakei, Südafrika, Schweden, Türkei,	<u>Primärer Endpunkt</u> FEV ₁ AUC _{0-3h} -Response am Tag 169 FEV ₁ -Talwert am Tag 170 <u>Weitere</u> <u>patientenrelevante</u> <u>Wirksamkeitsendpunkte</u> PGR Einsatz von Notfallmedikation <u>Sicherheitsendpunkt</u> UE

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung >	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
					Vereinigtes Königreich) Zeitraum: 15.09.2011 - 11.11.2013	Gepoolte Analysen der Studien TONADO 1+2 <u>Primärer Endpunkt</u> SGRQ-Gesamtwert an Tag 169 <u>Key-Sekundärer Endpunkt</u> TDI-Gesamtwert am Tag 169 <u>Weitere patientenrelevante sekundäre Endpunkte</u> SGRQ-Gesamtwert an Tag 85 und an Tag 365 TDI-Gesamtwert an Tag 43, 85 und 365 <u>Weitere patientenrelevante Wirksamkeitsendpunkte</u> SGRQ Responderanalyse an Tag 169 TDI Responderanalyse an Tag 169 Exazerbationen
* Diese Behandlungsgruppen werden im Weiteren nicht mehr betrachtet, da diese entweder nicht zulassungskonform sind oder nicht dem zu bewertenden Arzneimittel oder der zVT entsprechen. ** Dieser Behandlungsarm wird in 4.3.2 im Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel dargestellt.						

Tabelle 4-157: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	Weitere Behandlungscharakteristika
TONADO 1	Tiotropium 5 µg+ Olodaterol 5 µg 1x täglich	Tiotropium 5 µg 1x täglich	<p>Notfallmedikation und zusätzlich erlaubte Medikamente:</p> <p>Offene Gabe eines Notfallmedikamentes (Salbutamol), falls es vom Patienten oder dem Prüfarzt als notwendig erachtet wurde.</p> <p>Folgende Medikamente waren zusätzlich erlaubt, falls diese bei akuten Exazerbationen medizinisch notwendig waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Salbutamol - Zeitweise Erhöhung der Dosis oder zusätzliche Einnahme von oralen Kortikosteroiden - Zeitweiser Einsatz von Theophyllin - Einnahme von Antibiotika <p>Patienten konnten eine Behandlung mit inhalativen, oralen Kortikosteroiden, Beta-Blockern und Mukolytika fortsetzen. Auch injizierte Kortikosteroide konnten eingesetzt werden. Cromoglicinsäure, Nedocromil, Antihistaminika, Leukotrienantagonisten und Methylxanthine waren ebenfalls erlaubt, sofern sie nicht für die Indikation Asthma verschrieben wurden.</p>
TONADO 2	Tiotropium 5 µg+ Olodaterol 5 µg 1x täglich	Tiotropium 5 µg 1x täglich	<p>Notfallmedikation und zusätzlich erlaubte Medikamente:</p> <p>Offene Gabe eines Notfallmedikamentes (Salbutamol), falls es vom Patienten oder dem Prüfarzt als notwendig erachtet wurde.</p> <p>Folgende Medikamente waren zusätzlich erlaubt, falls diese bei akuten Exazerbationen medizinisch notwendig waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Salbutamol - Zeitweise Erhöhung der Dosis oder zusätzliche Einnahme von oralen Kortikosteroiden - Zeitweiser Einsatz von Theophyllin - Einnahme von Antibiotika <p>Patienten konnten eine Behandlung mit inhalativen, oralen Kortikosteroiden, Beta-Blockern und Mukolytika fortsetzen. Auch injizierte Kortikosteroide konnten eingesetzt werden. Cromoglicinsäure, Nedocromil, Antihistaminika, Leukotrienantagonisten und Methylxanthine waren ebenfalls erlaubt, sofern sie nicht für die Indikation Asthma verschrieben wurden.</p>

Tabelle 4-158: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Teilpopulation 1		Teilpopulation 2	
	Tiotropium+ Olodaterol N=472	Olodaterol N=492	Tiotropium+ Olodaterol N=76	Olodaterol N=75
Alter (Jahre)				
Mittelwert (SD)	63,3 (8,8)	64,0 (8,2)	63,1 (8,0)	64,8 (7,7)
Median	64,0	64,0	64,0	65,0
Min - Max	40,0-84,0	43,0-85,0	45,0-81,0	49,0-87,0
Altersklassen, N (%)				
<65	251 (53,2)	257 (52,2)	39 (51,3)	37 (49,3)
65 bis <75	173 (36,7)	185 (37,6)	31 (40,8)	31 (41,3)
75 bis <85	48 (10,2)	49 (10,0)	6 (7,9)	6 (8,0)
≥85	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)	1 (1,3)
Geschlecht, N (%)				
männlich	337 (71,4)	371 (75,4)	52 (68,4)	50 (66,7)
weiblich	135 (28,6)	121 (24,6)	24 (31,6)	25 (33,3)
Ethnie, N (%)				
uramerikanisch	2 (0,4)	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)
Asiatisch	141 (29,9)	155 (31,5)	13 (17,1)	16 (21,3)
Schwarz	10 (2,1)	6 (1,2)	1 (1,3)	0 (0,0)
Pazifisch	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kaukasisch	305 (64,6)	325 (66,1)	60 (78,9)	57 (76,0)
Fehlend*	14 (3,0)	6 (1,2)	1 (1,3)	2 (2,7)
Region, N (%)				
Australien / Neuseeland / Südafrika	8 (1,7)	4 (0,8)	5 (6,6)	4 (5,3)
Ostasien	133 (28,2)	140 (28,5)	11 (14,5)	14 (18,7)
Osteuropa	77 (16,3)	79 (16,1)	13 (17,1)	11 (14,7)
Indien	7 (1,5)	15 (3,0)	2 (2,6)	2 (2,7)
Lateinamerika	35 (7,4)	22 (4,5)	21 (27,6)	15 (20,0)
Nordamerika	104 (22,0)	97 (19,7)	6 (7,9)	9 (12,0)
Westeuropa	108 (22,9)	135 (27,4)	18 (23,7)	20 (26,7)

Studie	Teilpopulation 1		Teilpopulation 2	
	Tiotropium+ Olodaterol N=472	Olodaterol N=492	Tiotropium+ Olodaterol N=76	Olodaterol N=75
Rauchverhalten, N (%)				
Nieraucher	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ex-Raucher	255 (54,0)	276 (56,1)	57 (75,0)	54 (72,0)
Aktiver Raucher	217 (46,0)	216 (43,9)	19 (25,0)	21 (28,0)
Erkrankungsstadium, N (%)				
Schweregrad I: ≥80% Soll**	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schweregrad II: 50% bis <80% Soll	289 (61,2)	307 (62,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schweregrad III: 30% bis <50% Soll	146 (30,9)	139 (28,3)	60 (78,9)	54 (72,0)
Schweregrad IV: <30% Soll	37 (7,8)	46 (9,3)	16 (21,1)	21 (28,0)
FEV₁ (%)				
Mittelwert (SD)	53,16 (15,209)	53,73 (15,206)	36,15 (7,963)	34,88 (8,147)
Median	54,46	55,32	36,69	35,27
Min - Max	17,56-79,45	16,62-79,23	11,82-49,77	17,14-49,00
BMI (kg/m²)				
N	461	485	76	75
Mittelwert (SD)	25,8 (5,4)	25,8 (6,0)	25,6 (5,3)	24,3 (4,4)
Median	24,8	24,8	25,5	24,2
Min - Max	14-44,1	15,4-64,4	16,6-39,7	15,9-37,2
Exazerbationshäufigkeit im Jahr vor Studieneinschluss				
0	326 (69,1)	353 (71,7)	--	--
1	117 (24,8)	113 (23,0)	--	--
2	18 (3,8)	16 (3,3)	43 (56,6)	44 (58,7)
>2	11 (2,3)	10 (2,0)	33 (43,4)	31 (41,3)
* Diese Kategorie enthält 37 Patienten (Teilpopulation 1) / 5 (Teilpopulation 2) Patienten aus Zentren in Frankreich, deren Ethnienzugehörigkeit nicht erfasst werden durfte (über alle Behandlungsgruppen hinweg). ** FEV ₁ (Sollwert=100%)				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Wie in Tabelle 4-158 ersichtlich ist, waren die Patienten in den jeweiligen relevanten Teilpopulationen jeweils bezüglich beider Behandlungsgruppen hinsichtlich Demografie sowie krankheitsspezifischer Patientencharakteristika ausgeglichen. Auch entsprechen die Studien dem deutschen Versorgungskontext (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Im Folgenden werden ausschließlich die kombinierten Ergebnisse der Endpunkte der beiden Studien TONADO 1 und TONADO 2, die im Rahmen einer a priori geplanten Meta-Analyse mit individuellen Patientendaten analysiert wurden, dargestellt. Auf die Darstellung der Einzelergebnisse der Studien sowie auf eine graphische Darstellung der Meta-Analyse wird daher verzichtet.

4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-159: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
TONADO 1	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
TONADO 2	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den TONADO Studien handelt es sich um multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Vergleichsstudien. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat (computergestützt) generiert. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt mithilfe eines interaktiven Sprach- oder Webdialogsystems (IVRS [Interactive Voice Response System] oder IWRS [Interactive Web Response System]). Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren über die gesamte Studiendauer verblindet. Auf Studienebene wird das Verzerrungspotenzial für beide Studien daher als niedrig bewertet.

Wie bereits in Abschnitt 4.3.1.2.2 erläutert, gibt es Limitationen bezüglich der externen Validität der Übertragbarkeit der Ergebnisse für die Teilpopulation 2. Dieser Aspekt der Evidenzbewertung betrifft jedoch nicht die interne Validität der Ergebnisse.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-160: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	TONADO 1+2 (gepoolt)
Mortalität	
UE mit Todesfolge	ja
Morbidität	
Alle Exazerbation Moderate und schwere Exazerbationen Moderate Exazerbationen ^a Schwere Exazerbationen	ja
Transition Dyspnea Index (TDI)-Gesamtwert (Woche 24 und Woche 52)	ja
TDI Responder (Woche 24)	ja
Veränderung im FEV ₁ AUC _{0-3h} (Woche 24 und Woche 52)	ja
Veränderung im FEV ₁ -Talwert (Woche 24 und Woche 52)	ja
Einsatz von Notfallmedikation	ja
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)- Gesamtwert (Woche 24 und Woche 52)	ja
SGRQ (≤ -4 Punkte) Responder (Woche 24)	ja
Patient's Global Rating (PGR)	ja
Verringerung von UE	
Unerwünschte Ereignisse (UE)	ja
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	ja
Therapieabbrüche aufgrund von UE	ja
UE von besonderem Interesse	ja
a: post hoc definierter Endpunkt	

4.3.2.3.3.1 Mortalität – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-161: Operationalisierung der Mortalität - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
TONADO 1/ TONADO 2	Siehe Abschnitt 4.3.1.3.3.1

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-162: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TONADO 1	Siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1 und 4.3.1.3.3.1					
TONADO 2	Siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1 und 4.3.1.3.3.1					

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Ergebnisse zur Mortalität für Patienten der Teilpopulation 1 und der Teilpopulation 2 aus den Studien TONADO 1 und 2 sind in Tabelle 4-163 dargestellt.

Tabelle 4-163: Ergebnisse zur Mortalität aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tiotropium+ Olodaterol		Olodaterol		Behandlungseffekt Tiotropium+Olodaterol vs. Olodaterol		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Teilpopulation 1							
TONADO 1+2	472	7 (1,5)	492	8 (1,6)	0,91 [0,33; 2,50]; 0,8578	0,91 [0,33; 2,53]; 0,8578	-0,14 [-1,70; 1,42]; 0,8576

Teilpopulation 2							
TONADO 1+2	76	2 (2,6)	75	4 (5,3)	0,49 [0,09; 2,61]; 0,4063	0,48 [0,09; 2,70]; 0,4049	-2,70 [-8,93; 3,53]; 0,3953
Analyse Set: TS							

Für keine der Populationen ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Wirkstoffkombination Tiotropium+Olodaterol und dem Einzelwirkstoff Olodaterol.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Wie in Abschnitt 4.2.5.3 beschrieben, wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Daten der beiden Studien kombiniert im Rahmen einer a priori geplanten Meta-Analyse mit individuellen Patientendaten analysiert. Es erfolgt keine getrennte Darstellung der Ergebnisse der Einzelstudien. Daher wird auf eine graphische Darstellung der Meta-Analyse verzichtet.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Bezüglich der Erfassung des Endpunktes Gesamtmortalität gibt es keine Unterschiede zwischen Deutschland und anderen Ländern. Die Studienergebnisse zu diesem Endpunkt sind daher auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Exazerbationen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-164: Operationalisierung der Exazerbationen - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
TONADO 1/ TONADO 2	Siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-165: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Exazerbationen in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TONADO 1	Siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2 und 4.3.1.3.3.2					
TONADO 2	Siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2 und 4.3.1.3.3.2					

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Ergebnisse zu den Exazerbationen aus den Studien TONADO 1 und 2 sind in Tabelle 4-166 dargestellt.

Tabelle 4-166: Ergebnisse zu Exazerbationen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tiotropium+ Olodaterol				Olodaterol				Behandlungseffekt Tiotropium+ Olodaterol vs. Olodaterol
	N	n (%)	Patienten- jahre	Jähr- liche Rate	N	n (%)	Patienten- jahre	Jähr- liche Rate	Ratenverhältnis* [95%-KI] p-Wert
Teilpopulation 1									
Alle Exazerbationen									
TONADO 1 +2	472	96 (20,3)	440,2	0,31	492	124 (25,2)	452,8	0,40	0,77 [0,58; 1,02]; 0,0660
Moderate und schwere Exazerbationen									
TONADO 1 +2	472	91 (19,3)	440,2	0,29	492	120 (24,4)	452,8	0,39	0,74 [0,56; 0,99]; 0,0461
Moderate Exazerbationen									
TONADO 1 +2	472	77 (16,3)	440,2	0,24	492	108 (22,0)	452,8	0,34	0,70 [0,51; 0,95]; 0,0234
Schwere Exazerbationen									
TONADO 1 +2	472	17 (3,6)	440,2	0,05	492	15 (3,0)	452,8	0,04	1,13 [0,54; 2,38]; 0,7387
Teilpopulation 2									
Alle Exazerbationen									
TONADO 1 +2	76	44 (57,9)	69,1	1,11	75	47 (62,7)	60,5	1,27	0,87 [0,59; 1,29]; 0,4901
Moderate und schwere Exazerbationen									
TONADO 1 +2	76	41 (53,9)	69,1	1,05	75	44 (58,7)	60,5	1,20	0,87 [0,58; 1,31]; 0,5171
Moderate Exazerbationen									
TONADO 1 +2	76	34 (44,7)	69,1	0,79	75	37 (49,3)	60,5	0,94	0,85 [0,54; 1,32]; 0,4552
Schwere Exazerbationen									
TONADO 1 +2	76	14 (18,4)	69,1	0,24	75	11 (14,7)	60,5	0,22	1,08 [0,48; 2,45]; 0,8483
*basierend auf einem Negativ-Binomial-Modell mit Behandlung und Studie als festen Effekten und dem natürlichen Logarithmus der Exposition der Behandlung als Offset									
Analyse Set: TS									

In Teilpopulation 1 zeigte sich für die Anzahl moderater und schwerer Exazerbationen (jährliche Rate: 0,29 vs. 0,39; Ratenverhältnis [95%-KI]: 0,74 [0,56; 0,99]; p=0,0461) und für

die Anzahl moderater Exazerbationen (jährliche Rate: 0,24 vs. 0,34; Ratenverhältnis [95%-KI]: 0,70 [0,51; 0,95]; $p=0,0234$) ein statistisch signifikanter Vorteil von Tiotropium+Olodaterol gegenüber Olodaterol. Für die Anzahl schwerer Exazerbationen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In Teilpopulation 2 zeigten sich für die Anzahl der Exazerbationen in keiner der betrachteten Exazerbationskategorien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tiotropium+Olodaterol und Olodaterol.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Wie in Abschnitt 4.2.5.3 beschrieben, wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Daten der beiden Studien kombiniert im Rahmen einer a priori geplanten Meta-Analyse mit individuellen Patientendaten analysiert. Es erfolgt keine getrennte Darstellung der Ergebnisse der Einzelstudien. Daher wird auf eine graphische Darstellung der Meta-Analyse verzichtet.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie bereits in Abschnitt 4.3.1.3.1.2 erläutert, sind die hier präsentierten Ergebnisse zu Exazerbationen mit hoher Wahrscheinlichkeit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3 Transition Dyspnea Index (TDI) – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-167: Operationalisierung des TDI - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
TONADO 1/ TONADO 2	Siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.3

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-168: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den TDI in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TONADO 1	Siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.3 und 4.3.1.3.3.3					
TONADO 2	Siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.3 und 4.3.1.3.3.3					

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Ergebnisse zum TDI aus den Studien TONADO 1 und 2 sind für die relevanten Teilpopulation in Tabelle 4-169 und Tabelle 4-170 dargestellt.

Tabelle 4-169: Ergebnisse zum TDI aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Zeitpunkt	Gemeinsamer Baseline-Wert (BDI)* Mittelwert (SE)	N	Wert zu Woche x Adjustierter Mittelwert (SE)**	Behandlungseffekt** Tiotropium+Olodaterol vs. Olodaterol	
				Adjustierte MWD (SE)	95%-KI p-Wert
Teilpopulation 1					
Woche 24					
Tiotropium+ Olodaterol	6,86 (0,045)	456	2,02 (0,133)	0,41 (0,188)	[0,04; 0,78]; 0,0292
Olodaterol		465	1,61 (0,132)		
Woche 52					
Tiotropium+ Olodaterol	6,86 (0,05)	456	2,22 (0,140)	0,67 (0,197)	[0,28; 1,05]; 0,0007
Olodaterol		465	1,55 (0,138)		
Teilpopulation 2					
Woche 24					
Tiotropium+ Olodaterol	5,60 (0,12)	72	1,41 (0,394)	0,37 (0,576)	[-0,76; 1,50]; 0,5175
Olodaterol		68	1,04 (0,423)		
Woche 52					
Tiotropium+ Olodaterol	5,60 (0,120)	72	1,55 (0,406)	0,72 (0,601)	[-0,47; 1,89]; 0,2346
Olodaterol		68	0,84 (0,446)		
* über alle Behandlungsgruppen; ** basierend auf einem MMRM-Modell mit Studie, Behandlung, geplanter Tag, geplanter Tag×Behandlung-Interaktion, Ausgangswert, Ausgangswert×geplanter Tag-Interaktion als festen Effekten und Patient als zufälligem Effekt					
Analyse Set: FAS					
Woche x steht hier für Woche 24 oder Woche 52					

In der kombinierten Analyse der TONADO 1 und TONADO 2 Studien zeigte sich in Teilpopulation 1 für den Endpunkt TDI-Gesamtwert sowohl zu Woche 24 (MWD [95%-KI]: 0,41 [0,04; 0,78]; p=0,0292), als auch zu Woche 52 (MWD [95%-KI]: 0,67 [0,28; 1,05]; p=0,0007) im Vergleich zum Ausgangswert ein statistisch signifikanter Vorteil von Tiotropium+Olodaterol gegenüber Olodaterol.

Für Teilpopulation 2 ergaben sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Die Anzahl der Patienten mit einem TDI-Gesamtwert von mindestens 1 Punkt zu Woche 24 im Vergleich zu Studienbeginn ist in Tabelle 4-170 dargestellt.

Tabelle 4-170: Ergebnisse zu Responderanalysen (TDI) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tiotropium+ Olodaterol		Olodaterol		Behandlungseffekt zu Woche 24 Tiotropium+Olodaterol vs. Olodaterol		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Teilpopulation 1							
TONADO 1+2	456	254 (55,7)	465	228 (49,0)	1,14 [1,01; 1,29]; 0,039	1,32 [1,02; 1,71]; 0,038	6,8 [0,4; 13,2]; 0,038
Teilpopulation 2							
TONADO 1+2	72	41 (56,9)	68	34 (50,0)	1,11 [0,81; 1,53]; 0,502	1,33 [0,68; 2,58]; 0,407	6,9 [-9,7; 23,5]; 0,417
* basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung und Studie als Kovariablen mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der ARR							
Analyse Set: FAS							

In der Responderanalyse zu Woche 24 zeigte sich in Teilpopulation 1 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Kombinationstherapie gegenüber Olodaterol (55,7% vs. 49,0%; RR [95%-KI] zu Woche 24: 1,14 [1,01; 1,24]; p=0,039).

Auch in Teilpopulation 2 war der Anteil an Respondern zu Woche 24 in der Behandlungsgruppe Tiotropium+Olodaterol größer als in der Olodaterol-Behandlungsgruppe (56,9% vs. 50,0%). Der Behandlungsunterschied war allerdings statistisch nicht signifikant.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Wie in Abschnitt 4.2.5.3 beschrieben, wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Daten der beiden Studien kombiniert im Rahmen einer a priori geplanten Meta-Analyse mit individuellen Patientendaten analysiert. Es erfolgt keine getrennte Darstellung der Ergebnisse der Einzelstudien. Daher wird auf eine graphische Darstellung der Meta-Analyse verzichtet.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie bereits in Abschnitt 4.3.1.3.1.3 erläutert, ist die Erfassung des Dyspnoeempfindens somit den deutschen Versorgungskontext relevant und die Ergebnisse sind entsprechend übertragbar.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.4 Einsatz von Notfallmedikation – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-171: Operationalisierung des Einsatzes von Notfallmedikation - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
TONADO 1/ TONADO 2	Siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.3

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-172: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Einsatz von Notfallmedikation in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TONADO 1	Siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.3 und 4.3.1.3.3.3					
TONADO 2	Siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.3 und 4.3.1.3.3.3					

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Ergebnisse zu Einsatz von Notfallmedikation aus der kombinierten Analyse der Studien TONADO 1 und TONADO 2 sind in Tabelle 4-173 dargestellt.

Tabelle 4-173: Ergebnisse zum Einsatz von Notfallmedikation aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Zeitpunkt	Gemeinsamer Baseline-Wert* Mittelwert (SE) [Hübe/Tag im Wochenmittel]	N	Wert im Studienverlauf Adjustierter Mittelwert (SE)** [Hübe/Tag im Wochenmittel]	Behandlungseffekt** Tiotropium+Olodaterol vs. Olodaterol	
				Adjustierte MWD (SE)	95%-KI p-Wert
Teilpopulation 1					
TONADO 1+2					
Tiotropium+ Olodaterol	2,80 (0,070)	459	1,57 (0,097)	-0,38 (0,135)	[-0,64; -0,12]; 0,0050
Olodaterol		483	1,95 (0,094)		
Teilpopulation 2					
TONADO 1+2					
Tiotropium+ Olodaterol	4,97 (0,272)	74	3,93 (0,344)	-0,67 (0,487)	[-1,62; 0,29]; 0,1722
Olodaterol		73	4,60 (0,346)		
* über alle Behandlungsgruppen; ** basierend auf einem ANCOVA-Modell mit Behandlung als festem Effekt und dem Ausgangswert als stetiger Kovariable					
Analyse Set: FAS					

In Teilpopulation 1 zeigte sich unter der Kombinationstherapie mit Tiotropium+Olodaterol gegenüber Olodaterol eine Reduzierung des Einsatzes von Notfallmedikation (MWD [95%-KI]: -0,38 [-0,64; -0,12]; p=0,0050 / Hedges' g [95%-KI]: -0,19 [-0,31; -0,06]). In Teilpopulation 2 zeigte sich ebenfalls eine Reduzierung des Einsatzes von Notfallmedikation, die jedoch nicht statistisch signifikant war (MWD [95%-KI]: -0,67 [-1,62; 0,29]; p=0,1722)).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Wie in Abschnitt 4.2.5.3 beschrieben, wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Daten der beiden Studien kombiniert im Rahmen einer a priori geplanten Meta-Analyse mit

individuellen Patientendaten analysiert. Es erfolgt keine getrennte Darstellung der Ergebnisse der Einzelstudien. Daher wird auf eine graphische Darstellung der Meta-Analyse verzichtet.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie bereits in Abschnitt 4.3.1.3.1.4 erläutert, sind die Ergebnisse zum Endpunkt Einsatz von Notfallmedikation mit hoher Wahrscheinlichkeit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.5 Lungenfunktion – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-174: Operationalisierung der Lungenfunktion (FEV₁ AUC_{0-3h} und FEV₁-Talwert) - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
TONADO 1/ TONADO 2	Siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.5

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-175: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Lungenfunktion (FEV₁ AUC_{0-3h} und FEV₁-Talwert) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TONADO 1	Siehe Abschnitt 4.3.1.3.3.5 und 4.3.1.3.1.5					
TONADO 2	Siehe Abschnitt 4.3.1.3.3.5 und 4.3.1.3.1.5					

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für

die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Ergebnisse zum FEV₁ AUC_{0-3h} aus den Studien TONADO 1 und 2 sind in Tabelle 4-176, die Ergebnisse zum FEV₁-Talwert sind in Tabelle 4-177 dargestellt.

Tabelle 4-176: Ergebnisse zur Lungenfunktion (FEV₁ AUC_{0-3h}) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Zeitpunkt	Gemeinsamer Baseline-Wert* Mittelwert [L] (SE)	N	Differenz gegenüber Baseline nach Woche x Adjustierter Mittelwert [L] (SE)**	Behandlungseffekt** Tiotropium+Olodaterol vs. Tiotropium	
				Adjustierte MWD [L] (SE)	95%-KI p-Wert
Teilpopulation 1					
TONADO 1+2					
Woche 24					
Tiotropium+ Olodaterol	1,26 (0,010)	469	0,26 (0,009)	0,11 (0,013)	[0,09; 0,14]; <0,0001
Olodaterol		488	0,15 (0,009)		
Woche 52					
Tiotropium+ Olodaterol	1,26 (0,010)	469	0,25 (0,010)	0,14 (0,014)	[0,11; 0,16]; <0,0001
Olodaterol		488	0,11 (0,010)		
Teilpopulation 2					
TONADO 1+2					
Woche 24					
Tiotropium+ Olodaterol	0,79 (0,013)	76	0,17 (0,020)	0,08 (0,030)	[0,02; 0,14]; 0,0096
Olodaterol		74	0,09 (0,022)		
Woche 52					
Tiotropium+ Olodaterol	0,79 (0,013)	76	0,16 (0,021)	0,07 (0,031)	[0,01; 0,14]; 0,0180
Olodaterol		74	0,08 (0,023)		
* über alle Behandlungsgruppen; ** basierend auf einem MMRM-Modell mit Studie, Behandlung, geplanter Tag, geplanter Tag×Behandlung-Interaktion, Ausgangswert, Ausgangswert×geplanter Tag-Interaktion als festen Effekten und Patient als zufälligem Effekt					
Analyse Set: FAS					
Woche x steht hier für Woche 24 oder Woche 52					

In Teilpopulation 1 zeigte sich unter einer Tiotropium+Olodaterol-Behandlung gegenüber einer Olodaterol-Behandlung eine statistisch signifikante Verbesserung im FEV₁ AUC_{0-3h} (MWD [95%-KI] zu Woche 24: 0,11 L [0,09; 0,14]; p<0,0001 und zu Woche 52: 0,14 L [0,11; 0,16]; p<0,0001).

In Teilpopulation 2 zeigte sich ebenfalls zu beiden Zeitpunkten ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten der Kombinationstherapie (MWD [95%-KI] zu Woche 24: 0,08 [0,02; 0,14]; p=0,0096 und zu Woche 52: 0,07 [0,01; 0,14]; p=0,0180).

Neben der Veränderung des FEV₁ AUC_{0-3h} zu Woche 24 bzw. Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert wurde zusätzlich die Veränderung des FEV₁-Talwertes analysiert (Tabelle 4-177).

Tabelle 4-177: Ergebnisse zur Lungenfunktion (FEV₁-Talwert) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Zeitpunkt	Gemeinsamer Baseline-Wert* Mittelwert [L] (SE)	N	Differenz gegenüber Baseline nach Woche x Adjustierter Mittelwert [L] (SE)**	Behandlungseffekt** Tiotropium+Olodaterol vs. Tiotropium	
				Adjustierte MWD [L] (SE)	95%-KI p-Wert
Teilpopulation 1					
TONADO 1+2					
Woche 24					
Tiotropium+ Olodaterol	1,27 (0,010)	465	0,14 (0,009)	0,07 (0,013)	[0,05; 0,10]; <0,0001
Olodaterol		484	0,07 (0,009)		
Woche 52					
Tiotropium+ Olodaterol	1,27 (0,010)	465	0,11 (0,010)	0,10 (0,014)	[0,07; 0,12]; <0,0001
Olodaterol		484	0,01 (0,010)		
Teilpopulation 2					
TONADO 1+2					
Woche 24					
Tiotropium+ Olodaterol	0,79 (0,013)	76	0,09 (0,020)	0,06 (0,029)	[0,00; 0,12]; 0,0410
Olodaterol		73	0,03 (0,022)		
Woche 52					
Tiotropium+ Olodaterol	0,79 (0,013)	76	0,06 (0,021)	0,07 (0,030)	[0,01; 0,13]; 0,0239
Olodaterol		73	-0,01 (0,022)		
* über alle Behandlungsgruppen; ** basierend auf einem MMRM-Modell mit Studie, Behandlung, geplanter Tag, geplanter Tag×Behandlung-Interaktion, Ausgangswert, Ausgangswert×geplanter Tag-Interaktion als festen Effekten und Patient als zufälligem Effekt					
Analyse Set: FAS					
Woche x steht hier für Woche 24 oder Woche 52					

In Teilpopulation 1 zeigte sich in der Tiotropium+Olodaterol-Gruppe gegenüber der Olodaterol-Gruppe ein statistisch signifikanter Vorteil bezüglich des FEV₁-Talwertes (MWD [95%-KI] zu Woche 24: 0,07 L [0,05; 0,10]; p<0,0001 und zu Woche 52: 0,10 L [0,07; 0,12]; p<0,0001).

In Teilpopulation 2 zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil von Tiotropium+Olodaterol gegenüber Olodaterol (MWD [95%-KI] zu Woche 24: 0,06 L [0,00; 0,12]; p=0,0410 und zu Woche 52: 0,07 L [0,01; 0,13]; p=0,0239).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Wie in Abschnitt 4.2.5.3 beschrieben, wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Daten der beiden Studien kombiniert im Rahmen einer a priori geplanten Meta-Analyse mit individuellen Patientendaten analysiert. Es erfolgt keine getrennte Darstellung der Ergebnisse der Einzelstudien. Daher wird auf eine graphische Darstellung der Meta-Analyse verzichtet.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie bereits in Abschnitt 4.3.1.3.1.5 erläutert, sind die Ergebnisse zur Lungenfunktion mit großer Wahrscheinlichkeit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.6 St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-178: Operationalisierung des SGRQ - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
TONADO 1/ TONADO 2	Siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.6

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-179: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den SGRQ in weiteren Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TONADO 1	Siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.6 und 4.3.1.3.3.6					
TONADO 2	Siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.6 und 4.3.1.3.3.6					

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Ergebnisse zum SGRQ aus den Studien TONADO 1 und 2 sind in Tabelle 4-180 und Tabelle 4-181 dargestellt.

Tabelle 4-180: Ergebnisse zum SGRQ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Zeitpunkt	Gemeinsamer Baseline- Wert* Mittelwert (SE)	N	Wert nach Woche x Adjustierter Mittelwert (SE)**	Behandlungseffekt** Tiotropium+Olodaterol vs. Olodaterol	
				Adjustierte MWD (SE)	95%-KI p-Wert
Teilpopulation 1					
TONADO 1+2					
Woche 24					
Tiotropium+ Olodaterol	40,77 (0,367)	449	33,46 (0,561)	-2,10 (0,788)	[-3,64; -0,55]; 0,0079
Olodaterol		458	35,55 (0,553)		
Woche 52					
Tiotropium+ Olodaterol	40,77 (0,367)	449	33,65 (0,576)	-2,24 (0,811)	[-3,83; -0,65]; 0,0059
Olodaterol		458	35,89 (0,570)		

Studie Zeitpunkt	Gemeinsamer Baseline- Wert* Mittelwert (SE)	N	Wert nach Woche x Adjustierter Mittelwert (SE)**	Behandlungseffekt** Tiotropium+Olodaterol vs. Olodaterol	
				Adjustierte MWD (SE)	95%-KI p-Wert
Teilpopulation 2					
TONADO 1+2					
Woche 24					
Tiotropium+ Olodaterol	52,95 (0,965)	73	47,91 (1,562)	-1,15 (2,844)	[-6,74; 4,44]; 0,6862
Olodaterol		65	49,06 (2,350)		
Woche 52					
Tiotropium+ Olodaterol	52,95 (0,965)	73	49,38 (1,554)	1,18 (2,355)	[-3,44; 5,81]; 0,6156
Olodaterol		65	48,19 (1,775)		
* über alle Behandlungsgruppen; ** basierend auf einem MMRM-Modell mit Studie, Behandlung, geplanter Tag, geplanter Tag×Behandlung-Interaktion, Ausgangswert, Ausgangswert×geplanter Tag-Interaktion als festen Effekten und Patient als zufälligem Effekt					
Analyse Set: FAS					
Woche x steht hier für Woche 24 oder Woche 52					

In Teilpopulation 1 zeigte sich für die Veränderung des SGRQ-Gesamtwertes zu Woche 24 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MWD [95%-KI]: -2,10 [-3,64; -0,55]; p=0,0079) zugunsten der Wirkstoffkombination Tiotropium+Olodaterol gegenüber dem Einzelwirkstoff Olodaterol. Auch zu Woche 52 blieb der statistisch signifikante Effekt bestehen (MWD [95%-KI]: -2,24 [-3,83; -0,65]; p=0,0059).

In Teilpopulation 2 zeigten sich weder zu Woche 24 noch Woche 52 statistisch signifikante Unterschiede zwischen Tiotropium+Olodaterol und Olodaterol.

Zusätzlich wurde die Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 4 Punkte des SGRQ-Gesamtwertes zu Woche 24 im Vergleich zu Studienbeginn untersucht (Tabelle 4-181).

Tabelle 4-181: Ergebnisse zu Responderanalysen (SGRQ) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tiotropium+ Olodaterol		Olodaterol		Behandlungseffekt*		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	ARR [95%-KI] p-Wert
Teilpopulation 1							
TONADO 1+2	449	275 (61,2)	458	211 (46,1)	1,33 [1,17; 1,50]; <0,001	1,85 [1,42; 2,41]; <0,001	15,1 [8,7; 21,6]; <0,001
Teilpopulation 2							
TONADO 1+2	73	39 (53,4)	65	31 (47,7)	1,12 [0,80; 1,56]; 0,512	1,26 [0,65; 2,46]; 0,499	5,8 [-0,10,9; 22,5]; 0,499
* basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit Behandlung und Studie als Kovariablen mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der ARR							
Analyse Set: FAS							

In Teilpopulation 1 war der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamtwertes von 4 oder mehr Punkten zu Woche 24 gegenüber dem Ausgangswert unter einer Behandlung mit Tiotropium+Olodaterol statistisch signifikant höher als unter einer Behandlung mit dem Einzelwirkstoff Olodaterol (61,2% vs. 46,1%; RR [95%-KI]: 1,33 [1,17; 1,50]; p<0,001).

In Teilpopulation 2 war der Anteil der Responder in der Tiotropium+Olodaterol-Gruppe ebenfalls höher als in der Olodaterol-Gruppe (53,4% vs. 47,7%). Der Behandlungsunterschied war nicht statistisch signifikant.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Wie in Abschnitt 4.2.5.3 beschrieben, wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Daten der beiden Studien kombiniert im Rahmen einer a priori geplanten Meta-Analyse mit individuellen Patientendaten analysiert. Es erfolgt keine getrennte Darstellung der Ergebnisse der Einzelstudien. Daher wird auf eine graphische Darstellung der Meta-Analyse verzichtet.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.3.1.6 erläutert, ist die Erfassung der Lebensqualität mittels des SGRQ von Bedeutung für den deutschen Versorgungskontext und die Ergebnisse für diesen Endpunkt sind mit hoher Wahrscheinlichkeit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.7 Patient's Global Rating (PGR)– weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-182: Operationalisierung des PGR - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
TONADO 1/ TONADO 2	Siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.7

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-183: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den PGR in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TONADO 1	Siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.7 und 4.3.1.3.3.7					
TONADO 2	Siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.7 und 4.3.1.3.3.7					

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Ergebnisse zum PGR aus den Studien TONADO 1 und 2 sind in Tabelle 4-184 dargestellt.

Tabelle 4-184: Ergebnisse zum PGR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Zeitpunkt	N	Wert zu Woche x Adjustierter Mittelwert (SE)**	Behandlungseffekt*	
			Adjustierte MWD (SE)	95%-KI p-Wert
Teilpopulation 1				
TONADO 1+2				
Woche 24				
Tiotropium+ Olodaterol	463	3,02 (0,048)	-0,13 (0,067)	[-0,26; 0,01]; 0,0614
Olodaterol	476	3,15 (0,047)		
Woche 52				
Tiotropium+ Olodaterol	463	2,93 (0,049)	-0,19 (0,069)	[-0,33; -0,06]; 0,0052
Olodaterol	476	3,13 (0,049)		
Teilpopulation 2				
TONADO 1+2				
Woche 24				
Tiotropium+ Olodaterol	75	3,03 (0,135)	-0,38 (0,196)	[-0,77; 0,00]; 0,0511
Olodaterol	73	3,42 (0,143)		
Woche 52				
Tiotropium+ Olodaterol	75	3,21 (0,140)	-0,15 (0,205)	[-0,55; 0,25]; 0,4646
Olodaterol	73	3,36 (0,151)		
* basierend auf einem MMRM-Modell mit Studie, Behandlung, geplanter Tag, geplanter Tag×Behandlung-Interaktion als festen Effekten und Patient als zufälligem Effekt; Analyse Set: FAS				
Woche x steht hier für Woche 24 oder Woche 52				

In Teilpopulation 1 zeigte sich anhand der PGR-Skala zu Woche 24 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tiotropium+Olodaterol und Olodaterol. Zu Woche 52 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Tiotropium+Olodaterol (MWD [95%-KI]: -0,19 [-0,33; -0,06]; p=0,0614 / Hedges' g [95%-KI]: -0,18 [-0,31; -0,05]).

In Teilpopulation 2 ergab sich in Bezug auf die Bewertung des Gesundheitszustands mittels des PGR kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tiotropium+Olodaterol und

Olodaterol, wobei sich aber zu jedem Zeitpunkt ein numerischer Vorteil zugunsten von Tiotropium+Olodaterol zeigte.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Wie in Abschnitt 4.2.5.3 beschrieben, wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Daten der beiden Studien kombiniert im Rahmen einer a priori geplanten Meta-Analyse mit individuellen Patientendaten analysiert. Es erfolgt keine getrennte Darstellung der Ergebnisse der Einzelstudien. Daher wird auf eine graphische Darstellung der Meta-Analyse verzichtet.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie bereits in Abschnitt 4.3.1.3.1.7 erläutert, sind die Ergebnisse des PGR für den deutschen Versorgungskontext relevant und die Ergebnisse übertragbar.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.8 Unerwünschte Ereignisse (UE)– weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-185: Operationalisierung der UE - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
TONADO 1/ TONADO 2	Siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.8

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-186: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE in weiteren Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TONADO 1	Siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.8 und 4.3.1.3.3.8					
TONADO 2	Siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.8 und 4.3.1.3.3.8					

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Ergebnisse zu UE aus den Studien TONADO 1 und 2 sind in Tabelle 4-187 dargestellt.

Tabelle 4-187: Ergebnisse zu UE aus weiteren Untersuchungen

Studie	Tiotropium+ Olodaterol		Olodaterol		Behandlungseffekt Tiotropium+Olodaterol vs. Olodaterol		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%- KI]*	OR [95%- KI]*	ARR [95%-KI]*
Teilpopulation 1							
TONADO 1+2	472	331 (70,1)	492	365 (74,2)	0,94 [0,87; 1,02]	0,81 [0,61; 1,08]	-4,18 [-9,82; 1,46]
Teilpopulation 2							
TONADO 1+2	76	65 (85,5)	75	66 (88,0)	0,97 [0,86; 1,10]	0,81 [0,31; 2,09]	-2,41 [-12,98; 8,16]
* stratifiziert nach Studie mit der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode							
Analyse Set: TS							

In Teilpopulation 1 war der Anteil der Patienten mit mindestens einem UE vergleichbar (Tiotropium+Olodaterol vs. Olodaterol: 70,1% vs. 74,2%; RR [95%-KI]: 0,94 [0,87; 1,02]).

In Teilpopulation 2 war der Anteil an Patienten mit mindestens einem UE in beiden Behandlungsgruppen höher aber zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar (Tiotropium+Olodaterol vs. Olodaterol: 85,5% vs. 88,0%). Es ergab sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied (RR [95%-KI]: 0,97 [0,86; 1,10]) zwischen den Behandlungsgruppen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Wie in Abschnitt 4.2.5.3 beschrieben, wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Daten der beiden Studien kombiniert im Rahmen einer a priori geplanten Meta-Analyse mit individuellen Patientendaten analysiert. Es erfolgt keine getrennte Darstellung der Ergebnisse der Einzelstudien. Daher wird auf eine graphische Darstellung der Meta-Analyse verzichtet.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.3.1.8 erläutert, ist die Erfassung der UE ist von hoher Relevanz für den deutschen Versorgungskontext und die Ergebnisse sind übertragbar.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.9 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-188: Operationalisierung der SUE - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
TONADO 1/ TONADO 2	Siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.9

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-189: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SUE in weiteren Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TONADO 1	Siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.9 und 4.3.1.3.3.9					
TONADO 2	Siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.9 und 4.3.1.3.3.9					

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Ergebnisse zu SUE aus den Studien TONADO 1 und 2 sind in Tabelle 4-190 dargestellt.

Tabelle 4-190: Ergebnisse zu SUE aus weiteren Untersuchungen

Studie	Tiotropium+ Olodaterol		Olodaterol		Behandlungseffekt Tiotropium+Olodaterol vs. Olodaterol		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]*	OR [95%-KI]*	ARR [95%-KI]*
Teilpopulation 1							
TONADO 1+2	472	57 (12,1)	492	69 (14,0)	0,85 [0,61; 1,17]	0,82 [0,57; 1,20]	-2,17 [-6,40; 2,07]
Teilpopulation 2							
TONADO 1+2	76	21 (27,6)	75	24 (32,0)	0,87 [0,53; 1,41]	0,81 [0,40; 1,64]	-4,29 [-18,52; 9,95]
* stratifiziert nach Studie mit der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode							
Analyse Set: TS							

In Teilpopulation 1 war der Anteil an Patienten mit mindestens einem SUE in der Tiotropium+Olodaterol-Gruppe etwas geringer als in der Olodaterol Gruppe (12,1% vs. 14,0%). Es ergab sich aber kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In Teilpopulation 2 war der Anteil an Patienten mit mindestens einem SUE in der Tiotropium+Olodaterol-Gruppe ebenfalls etwas geringer als in der Olodaterol-Gruppe (27,6% vs. 32,0%), der Unterschied war jedoch ebenfalls nicht statistisch signifikant.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Wie in Abschnitt 4.2.5.3 beschrieben, wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Daten der beiden Studien kombiniert im Rahmen einer a priori geplanten Meta-Analyse mit individuellen Patientendaten analysiert. Es erfolgt keine getrennte Darstellung der Ergebnisse der Einzelstudien. Daher wird auf eine graphische Darstellung der Meta-Analyse verzichtet.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie bereits in Abschnitt 4.3.1.3.1.9 erläutert, ist die Erfassung von UE von hoher Relevanz für den deutschen Versorgungskontext und die Ergebnisse sind übertragbar.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.10 Therapieabbrüche aufgrund von UE – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-191: Operationalisierung der Therapieabbrüche aufgrund von UE - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
TONADO 1/ TONADO 2	Siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.10

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-192: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Therapieabbrüche aufgrund von UE, in weiteren Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TONADO 1	Siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.10 und 4.3.1.3.3.10					
TONADO 2	Siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.10 und 4.3.1.3.3.10					

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Ergebnisse aus den Studien TONADO 1 und 2 zu Therapieabbrüchen aufgrund von UE, sind in Tabelle 4-193 dargestellt.

Tabelle 4-193: Ergebnisse zu Therapieabbrüchen aufgrund von UE, aus weiteren Untersuchungen

Studie	Tiotropium+ Olodaterol		Olodaterol		Behandlungseffekt Tiotropium+Olodaterol vs. Olodaterol		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%- KI]*	OR [95%- KI]*	ARR [95%-KI]*
Teilpopulation 1							
TONADO 1+2	472	24 (5,1)	492	31 (6,3)	0,79 [0,47; 1,33]	0,78 [0,45; 1,35]	-1,32 [-4,24; 1,59]
Teilpopulation 2							
TONADO 1+2	76	12 (15,8)	75	16 (21,3)	0,74 [0,38; 1,46]	0,69 [0,30; 1,58]	-5,54 [-17,91; 6,84]
* stratifiziert nach Studie mit der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode Analyse Set: TS							

In Teilpopulation 1 war der Anteil an Patienten mit mindestens einem UE, das zum Therapieabbruch führte, vergleichbar (Tiotropium+Olodaterol vs. Olodaterol: 5,1% vs. 6,3%) und es ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In Teilpopulation 2 war der Anteil an Patienten mit mindestens einem UE, das zum Therapieabbruch führte, in der Tiotropium+Olodaterol-Gruppe etwas geringer als in der

Olodaterol-Gruppe (15,8% vs. 21,3%). Der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Wie in Abschnitt 4.2.5.3 beschrieben, wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Daten der beiden Studien kombiniert im Rahmen einer a priori geplanten Meta-Analyse mit individuellen Patientendaten analysiert. Es erfolgt keine getrennte Darstellung der Ergebnisse der Einzelstudien. Daher wird auf eine graphische Darstellung der Meta-Analyse verzichtet.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie bereits in Abschnitt 4.3.1.3.1.10 erläutert, ist die Erfassung von UE von hoher Relevanz für den deutschen Versorgungskontext und die Ergebnisse sind übertragbar.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.11 UE von besonderem Interesse – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-194: Operationalisierung der UE von besonderem Interesse - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
TONADO 1/ TONADO 2	Siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.11

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-195: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE von besonderem Interesse in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TONADO 1	Siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.11 und 4.3.1.3.3.11					
TONADO 1	Siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.11 und 4.3.1.3.3.11					

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Ergebnisse aus den Studien TONADO 1 und 2 zu UE von besonderem Interesse sind in Tabelle 4-196 dargestellt.

Tabelle 4-196: Ergebnisse zu UE von besonderem Interesse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tiotropium+ Olodaterol		Olodaterol		Behandlungseffekt*		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]*	OR [95%-KI]*	ARR [95%-KI]*
Teilpopulation 1							
UE von besonderem Interesse:							
<i>Trockener Mund</i>							
TONADO 1+2	472	7 (1,5)	492	8 (1,6)	0,89 [0,33; 2,38]	0,89 [0,32; 2,44]	-0,19 [-1,78; 1,40]
<i>Schwindel</i>							
TONADO 1+2	472	8 (1,7)	492	15 (3,0)	0,57 [0,24; 1,32]	0,56 [0,23; 1,33]	-1,31 [-3,23; 0,60]
<i>Schlaflosigkeit</i>							
TONADO 1+2	472	4 (0,8)	492	10 (2,0)	0,41 [0,13; 1,30]	0,41 [0,13; 1,31]	-1,21 [-2,72; 0,30]
<i>Kopfschmerzen</i>							
TONADO 1+2	472	10 (2,1)	492	12 (2,4)	0,84 [0,36; 1,94]	0,84 [0,36; 1,96]	-0,40 [-2,27; 1,47]
<i>Bluthochdruck</i>							
TONADO 1+2	472	17 (3,6)	492	27 (5,5)	0,66 [0,36; 1,20]	0,65 [0,35; 1,20]	-1,86 [-4,48; 0,77]
<i>Vorhofflimmern</i>							
TONADO 1+2	472	4 (0,8)	492	0 (0,0)	nb	nb	0,85 [0,02; 1,68]
<i>Palpitation (Herzklopfen)</i>							
TONADO 1+2	472	4 (0,8)	492	2 (0,4)	2,04 [0,37; 11,27]	2,05 [0,37; 11,33]	0,42 [-0,56; 1,41]
<i>Tachykardie (Herzrasen)</i>							
TONADO 1+2	472	0 (0,0)	492	6 (1,2)	nb	nb	-1,24 [-2,23; - 0,25]
<i>Husten</i>							
TONADO 1+2	472	15 (3,2)	492	17 (3,5)	0,91 [0,46; 1,80]	0,91 [0,45; 1,84]	-0,32 [-2,58; 1,94]
<i>Obstipation (Verstopfung)</i>							
TONADO 1+2	472	1 (0,2)	492	8 (1,6)	0,12 [0,01; 1,04]	0,12 [0,01; 1,01]	-1,43 [-2,62; - 0,24]

Studie	Tiotropium+ Olodaterol		Olodaterol		Behandlungseffekt*		
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]*	OR [95%-KI]*	ARR [95%-KI]*
Teilpopulation 2							
UE von besonderem Interesse:							
Trockener Mund							
TONADO 1+2	76	3 (3,9)	75	0 (0,0)	nb	nb	3,93 [-0,37; 8,22]
Schwindel							
TONADO 1+2	76	3 (3,9)	75	1 (1,3)	2,98 [0,31; 28,34]	3,04 [0,31; 30,05]	2,62 [2,44; 7,68]
Schlaflosigkeit							
TONADO 1+2	76	1 (1,3)	75	2 (2,7)	0,49 [0,04; 5,53]	0,49 [0,04; 5,44]	-1,34 [-5,70; 3,03]
Kopfschmerzen							
TONADO 1+2	76	2 (2,6)	75	2 (2,7)	0,98 [0,14; 6,79]	0,98 [0,14; 7,12]	-0,04 [-5,16; 5,07]
Bluthochdruck							
TONADO 1+2	76	4 (5,3)	75	2 (2,7)	1,97 [0,37; 10,42]	2,01 [0,36; 11,26]	2,59 [-3,60; 8,78]
Vorhofflimmern							
TONADO 1+2	76	0 (0,0)	75	0 (0,0)	nb	nb	nb
Palpitation (Herzklopfen)							
TONADO 1+2	76	0 (0,0)	75	1 (1,3)	nb	nb	-1,32 [-3,88; 1,23]
Tachykardie (Herzrasen)							
TONADO 1+2	76	0 (0,0)	75	0 (0,0)	nb	nb	nb
Husten							
TONADO 1+2	76	4 (5,3)	75	0 (0,0)	nb	nb	5,27 [0,25; 10,29]
Obstipation (Verstopfung)							
TONADO 1+2	76	1 (1,3)	75	1 (1,3)	1,00 [0,07; 15,28]	1,00 [0,06; 16,74]	-0,00 [-3,61; 3,61]
* stratifiziert nach Studie mit der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode							
Analyse Set: TS							

Hinsichtlich der UE von besonderem Interesse ergaben sich in keiner der beiden Teilpopulationen bei Betrachtung des RR statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Wie in Abschnitt 4.2.5.3 beschrieben, wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Daten der beiden Studien kombiniert im Rahmen einer a priori geplanten Meta-Analyse mit individuellen Patientendaten analysiert. Es erfolgt keine getrennte Darstellung der Ergebnisse der Einzelstudien. Daher wird auf eine graphische Darstellung der Meta-Analyse verzichtet.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie bereits in Abschnitt 4.3.1.3.1.11 erläutert, ist die Erfassung von UE von hoher Relevanz für den deutschen Versorgungskontext und die Ergebnisse sind übertragbar.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.12 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.

Da der in den weiteren Untersuchungen dargestellte Vergleich nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Tiotropium+Olodaterol herangezogen und lediglich supportiv dargestellt wird, wurde auf Subgruppenanalysen verzichtet.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Im Folgenden werden die kombinierten Ergebnisse der Studien TONADO 1 und TONADO 2 mit dem Vergleich Tiotropium+Olodaterol gegenüber Olodaterol für Patienten in der jeweiligen Teilpopulation zusammengefasst. Da dieser Vergleich nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Tiotropium+Olodaterol herangezogen und lediglich supportiv dargestellt wird, wurde auf Subgruppenanalysen verzichtet und der Fokus wurde ausschließlich auf die gepoolten Daten der beiden TONADO Studien gelegt.

Teilpopulation 1:

Mortalität

Bezüglich der Anzahl der Todesfälle zeigte sich zwischen den Behandlungsgruppen Tiotropium+Olodaterol und Olodaterol kein statistisch signifikanter Unterschied (1,5% vs. 1,6%).

Morbidität

Exazerbationen

Die Analyse der Anzahl aller Exazerbationen zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Kombinationstherapie Tiotropium+Olodaterol und der Olodaterol-Therapie (jährliche Rate: 0,31 vs. 0,40; Ratenverhältnis [95%-KI]: 0,77 [0,58; 1,02]; p=0,0660). Für die Anzahl der moderaten und schweren Exazerbation (jährliche Rate: 0,29 vs. 0,39; Ratenverhältnis [95%-KI]: 0,74 [0,56; 0,99]; p=0,0461) und für die Anzahl der moderaten Exazerbationen (jährliche Rate: 0,24 vs. 0,34; Ratenverhältnis [95%-KI]: 0,70 [0,51; 0,95]; p=0,0234) zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Tiotropium+Olodaterol gegenüber Olodaterol. Die Anzahl der schweren Exazerbationen war in beiden Behandlungsgruppen gering (jährliche Rate: 0,05 vs. 0,04) und wies keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Kombinationstherapie Tiotropium+Olodaterol und der Olodaterol-Therapie auf (Ratenverhältnis [95%-KI]: 1,13 [0,54; 2,38]; p=0,7387).

Transition Dyspnea Index (TDI)

Die Ergebnisse zum TDI, sowohl in der Veränderung des TDI-Gesamtwertes zu Woche 24 (MWD [95%-KI]: 0,41 [0,04; 0,78]; p=0,0292) oder Woche 52 (MWD [95%-KI]: 0,67 [0,28; 1,05]; p=0,0007), als auch die Responderanalyse zu Woche 24 (RR [95%-KI]: 1,14 [1,01; 1,29]; p=0,039), zeigten einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Kombinationstherapie Tiotropium+Olodaterol gegenüber der Olodaterol-Therapie.

Einsatz von Notfallmedikation

Für den Endpunkt Einsatz von Notfallmedikation ergab sich zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen der Wirkstoffkombination Tiotropium+Olodaterol und dem Einzelwirkstoff Olodaterol (MWD [95%-KI]: -0,38 [-0,64; -0,12]; p=0,0050 / Hedges' g [95%-KI]: -0,19 [-0,31; -0,06]).

Lungenfunktion

Für die Veränderung des FEV₁ AUC_{0-3h} ergab sich im Vergleich zur Therapie mit Olodaterol sowohl zu Woche 24 als auch zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Kombinationstherapie Tiotropium+Olodaterol (zu Woche 24: 0,11 L [0,09; 0,14]; p<0,0001 und zu Woche 52: 0,14 L [0,11; 0,16]; p<0,0001). Bezüglich der Veränderung des FEV₁-Talwertes zeigte sich ebenfalls zu jedem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tiotropium+Olodaterol gegenüber Olodaterol (MWD [95%-KI] zu Woche 24: 0,07 L [0,04; 0,10]; p<0,0001 und zu Woche 52: 0,10 L [0,07; 0,12]; p<0,0001).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)

Bei Betrachtung der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand der Veränderung des SGRQ-Gesamtwertes zeigte sich zu Woche 24 und zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Kombinationstherapie Tiotropium+Olodaterol gegenüber der Olodaterol-Therapie (MWD [95%-KI] zu Woche 24: -2,10 [-3,64; -0,55]; p=0,0079 und zu Woche 52: -2,24 [-3,83; -0,65]; p=0,0059). In der Responderanalyse zum SGRQ zu Woche 24 ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Kombinationstherapie Tiotropium+Olodaterol gegenüber Olodaterol (61,2% vs. 46,1%; RR [95%-KI]: 1,33 [1,17; 1,50]; p<0,001).

Patient's Global Rating (PGR)

Für den PGR-Gesamtwert zu Woche 24 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tiotropium+Olodaterol und Olodaterol (MWD [95%-KI]: -0,13 [-0,26; 0,01]; p=0,0614). Zu Woche 52 war der Behandlungsunterschied zugunsten von Tiotropium+Olodaterol statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: -0,19 [-0,33; -0,06]; p=0,0052 / Hedges' g [95%-KI]: -0,18 [-0,31; -0,05]).

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Für den Endpunkt UE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Kombinationstherapie Tiotropium+Olodaterol und der Vergleichstherapie Olodaterol (70,1% vs. 74,2%; RR [95%-KI]: 0,94 [0,87; 1,02]).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Für den Endpunkt SUE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Behandlung mit Tiotropium+Olodaterol und einer Behandlung mit Olodaterol (12,1% vs. 14,0%; RR [95%-KI]: 0,85 [0,61; 1,17]).

Therapieabbrüche aufgrund von UE

Für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Wirkstoffkombination Tiotropium+Olodaterol gegenüber dem Einzelwirkstoff Olodaterol (5,1% vs. 6,3%; RR [95%-KI]: 0,79 [0,47; 1,33]).

UE von besonderem Interesse

Für den Endpunkt UE von besonderem Interesse ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Teilpopulation 2:

Für Teilpopulation 2 ist aufgrund des Bezugszeitraums der Betrachtung der Exazerbationshäufigkeit nicht feststellbar, ob die ICS-Therapie leitlinienkonform initiiert wurde. Es können lediglich näherungsweise diejenigen Patienten der Teilpopulation 2 zugeordnet werden, die mindestens zwei Exazerbationen im Jahr vor Studienbeginn erlitten. Dadurch kann Teilpopulation 2 nicht vollständig betrachtet werden und die Aussagen für diese Population sind daher als nicht valide anzusehen.

Mortalität

Die Anzahl der Todesfälle innerhalb der Beobachtungsdauer wies keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Tiotropium+Olodaterol und Olodaterol auf (2,6% vs. 5,3%).

Morbidität

Exazerbationen

Die Analyse zum Endpunkt Anzahl aller Exazerbationen zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Kombinationstherapie Tiotropium+Olodaterol und der Olodaterol-Therapie (jährliche Rate: 1,11 vs. 1,27; Ratenverhältnis [95%-KI]: 0,87 [0,59; 1,29]; $p=0,4901$). Auch für die Anzahl moderater und schwerer Exazerbationen (jährliche Rate: 1,05 vs. 1,20; Ratenverhältnis [95%-KI]: 0,87 [0,58; 1,31]; $p=0,5171$), sowie für die Anzahl moderater Exazerbationen (jährliche Rate: 0,79 vs. 0,94; Ratenverhältnis [95%-KI]: 0,85 [0,54; 1,32]; $p=0,4552$) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ebenso war die Anzahl der schweren Exazerbationen in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (jährliche Rate: 0,24 vs. 0,22) und zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Kombinationstherapie Tiotropium+Olodaterol und der Olodaterol-Therapie (Ratenverhältnis [95%-KI]: 1,08 [0,48; 2,45]; $p=0,8483$).

Transition Dyspnea Index (TDI)

Für den Endpunkt Atemnot, gemessen anhand des TDI-Gesamtwertes, zeigte sich sowohl zu Woche 24 (MWD [95%-KI]: 0,37 [-0,76; 1,50]; $p=0,5175$) und Woche 52 (MWD [95%-KI]: 0,72 [-0,47; 1,89]; $p=0,2346$), als auch in der Responderanalyse zum TDI zu Woche 24 (56,9% vs. 50,0%; RR [95%-KI]: 1,11 [0,81; 1,53]; $p=0,502$) jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Kombinationstherapie Tiotropium+Olodaterol und der Olodaterol-Therapie.

Einsatz von Notfallmedikation

Es zeigte sich eine Reduzierung des Einsatzes von Notfallmedikation zugunsten der Kombinationstherapie, die jedoch nicht statistisch signifikant war (MWD [95%-KI]: -0,67 [-1,62; 0,29]; p=0,1722).

Lungenfunktion

Für die Veränderung des FEV₁ AUC_{0-3h} ergab sich auch in Teilpopulation 2 sowohl zu Woche 24 als auch Woche 52 ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Kombinationstherapie Tiotropium+Olodaterol (zu Woche 24: 0,08 [0,02; 0,14]; p=0,0096 und zu Woche 52: 0,07 [0,01; 0,14]; p=0,0180). Auch für die Veränderung des FEV₁-Talwertes zeigte sich zu jedem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tiotropium+Olodaterol gegenüber Olodaterol (MWD [95%-KI] zu Woche 24: 0,06 [0,00; 0,12]; p=0,0410 und zu Woche 52: 0,07 [0,01; 0,13]; p=0,0239).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)

Bei Betrachtung der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand der Veränderung des SGRQ-Gesamtwertes zeigte sich weder zu Woche 24 noch zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Kombinationstherapie Tiotropium+Olodaterol und der Olodaterol-Therapie (MWD [95%-KI] zu Woche 24: -1,15 [-6,74; 4,44]; p=0,6862 und zu Woche 52: 1,18 [-3,44; 5,81]; p=0,6156). Bei Betrachtung der SGRQ-Responderanalyse zeigte sich zu Woche 24 ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,12 [0,80; 1,56]; p=0,512), wobei es in der Tiotropium+Olodaterol-Gruppe mehr Responder als in der Olodaterol-Gruppe gab (53,4% vs. 47,7%).

Patient's Global Rating (PGR)

Anhand der PGR-Skala zeigte sich sowohl zu Woche 24 als auch zu Woche 52 ein numerischer Vorteil von Tiotropium+Olodaterol gegenüber Olodaterol, der jeweils aber nicht statistisch signifikant war (MWD [95%-KI] zu Woche 24: -0,38 [-0,77; 0,00]; p=0,0511 und MWD [95%-KI] zu Woche 52: -0,15 [-0,55; 0,25]; p=0,4646).

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Für den Endpunkt UE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Kombinationstherapie Tiotropium+Olodaterol und der Vergleichstherapie Olodaterol (85,5% vs. 88,0%; RR [95%-KI]: 0,97 [0,86; 1,10]).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Für den Endpunkt SUE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Tiotropium+Olodaterol und der Behandlung mit Olodaterol (27,6% vs. 32,0%; RR [95%-KI]: 0,87 [0,53; 1,41]).

Therapieabbrüche aufgrund von UE

Für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE, war der Anteil an Patienten mit mindestens einem UE, das zum Therapieabbruch führte, in der Tiotropium+Olodaterol-Gruppe etwas geringer als in der Olodaterol-Gruppe (15,8% vs. 21,3%). Der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,74 [0,38; 1,46]).

UE von besonderem Interesse

Für keines der betrachteten UE von besonderem Interesse ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

Zusammenfassung des Abschnitts 4.4

Der Nutzenbewertung von Tiotropium+Olodaterol liegen zwei RCT (TONADO 1 und TONADO 2) zugrunde, deren Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig bewertet wird. Die vom G-BA benannten bewertungsrelevanten Teilpopulationen wurden post hoc aus der Studienpopulation selektiert. Für beide Teilpopulationen wird das Verzerrungspotenzial sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene als niedrig eingestuft. Daher lassen sich auf dieser Basis Aussagen ableiten, die im Falle signifikanter Effekte als Hinweise gewertet werden können. Die Zuordnung zur Teilpopulation 2 ist, aufgrund der auf den Empfehlungen der letztgültigen NVL basierenden Vorgaben des G-BA, nur unvollständig möglich. Für Teilpopulation 2 lassen sich daher keine validen Nutzensaussagen ableiten.

Ein Zusatznutzen mit beträchtlichem Ausmaß wird nach AM-NutzenV dann ausgewiesen, wenn eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 erreicht wird, insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, eine moderate Verlängerung der Lebensdauer, eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung, eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen.

In der Zusammenschau der Ergebnisse zeigt sich, dass die Behandlung mit Spiolto[®] Respimat[®] eine sehr wirksame und gut verträgliche Therapieoption für Patienten mit COPD darstellt. Nach der oben dargestellten Anforderung der AM-NutzenV ergibt sich für die Patienten der Teilpopulation 1 insgesamt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Therapie mit Tiotropium+Olodaterol gegenüber Tiotropium. Dieser Zusatznutzen wurde anhand der Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität (erfasst durch SGRQ), Therapieabbrüche aufgrund von UE sowie Verringerung von Exazerbationen nachgewiesen.

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Der Nutzenbewertung von Tiotropium+Olodaterol liegen zwei RCT (TONADO 1 und TONADO 2) zugrunde. Bei beiden Studien handelt es sich jeweils um Nachweise des Evidenzlevels Ib (nach § 11 2. Kapitel 3. Abschnitt der VerFO des G-BA vorgenommene Klassifizierung der Evidenzstufen). In Absprache mit den Zulassungsbehörden und entsprechend der Forderung nach Replikation der Studienergebnisse sind beide Studien als Schwesterstudien nach identischen Studienprotokollen konzipiert und durchgeführt worden. Eine Zusammenfassung der Daten beider Studien war in den jeweiligen Studienprotokollen präspezifiziert. Für die Analyse dieser prospektiven Meta-Analyse wurden adäquate statistische Verfahren verwendet.

Beide Studien beinhalten einen direkten Vergleich zur zVT Tiotropium.

Die verwendeten Endpunkte, auf die sich die Nachweise des Zusatznutzens stützen, sind patientenrelevant und valide, wie in Abschnitt 4.2.5.2 ausführlich dargestellt und diskutiert.

Die vom G-BA benannten bewertungsrelevanten Teilpopulationen wurden post hoc aus der Studienpopulation selektiert. Für die aus den beiden Studien extrahierten Teilpopulationen wird das Verzerrungspotenzial sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene (interne Validität) als niedrig eingestuft. Die präspezifizierte gepoolte Analyse der beiden Studien wird als die primäre Analyse angesehen, mit der im Falle signifikanter Effekte, Aussagen gemacht werden, die als Hinweise gewertet werden können.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, ist der leitlinienkonforme Einsatz von ICS innerhalb einer klinischen Studie nicht oder nur näherungsweise überprüfbar und die Zuordnung zur Teilpopulation 2, die sich aus der Empfehlung des G-BA ableitet, nur unvollständig möglich. Es ist sogar denkbar, dass die für das vorliegende Dossier selektierte Teilpopulation 2 gerade nur die Patienten der vom G-BA benannten „Idealpopulation“ der Patienten mit leitliniengemäßer ICS-Therapie umfasst, die ein erhöhtes Exazerbationsrisiko aufweisen (≥ 2 Exazerbationen trotz bestehender ICS-Begleittherapie). Als Folge ist nicht auszuschließen, dass die Effektschätzer für die post hoc aus den Studienpopulationen ausgewählte Teilpopulation 2 systematisch von einem (kontrafaktischen) Effektschätzer der vom G-BA definierten „Idealpopulation“ der Patienten mit leitlinienkonformem Einsatz von ICS abweichen (limitierte externe Validität). Für Teilpopulation 2 lassen sich daher keine validen Nutzaussagen ableiten.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der

Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Spiolto[®] Respimat[®] ist ein Fixdosis-Kombinationspräparat aus Tiotropium und Olodaterol und ist gemäß der deutschen Zulassung für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit COPD indiziert (BI, 2015a).

Erläuterung zur Darstellung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens

Im vorliegenden Dossier sind die Daten der beiden Zulassungsstudien TONADO 1 und TONADO 2 dargestellt. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt, wie bereits in Abschnitt 4.3.1.2 erläutert, auf Basis der gepoolten Analyse dieser beiden Studien (TONADO 1+2). Im Folgenden werden die Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten zusammengefasst und die Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens und dessen Wahrscheinlichkeit abgeleitet. Die in den Studien als primärer Endpunkt erfassten Daten zur Lungenfunktion wurden im vorliegenden Dossier lediglich unterstützend berichtet und nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Die selektive Darstellung der Studienergebnisse nach korrektem Gebrauch bzw. Nichtgebrauch von ICS ergibt sich aus den – auf den Vorgaben der letztgültigen NVL basierenden – Empfehlungen des G-BA zur Wahl der zVT.

Die vom G-BA benannten Teilpopulationen waren durch das Design der Zulassungsstudien nicht präspezifiziert. Eine für die vorliegende Nutzenbewertung durchgeführte Post-hoc-Selektion der Daten von Patienten, die leitlinienkonform behandelt wurden, ist nur für Teilpopulation 1 vollständig möglich. Eine eindeutige Zuordnung der Patienten in die Teilpopulation 2 mit leitlinienkonformem ICS-Gebrauch ist aufgrund der in den Studien durchgeführten Datenerfassung nicht möglich. Die für die vorliegende Nutzenbewertung durchgeführte Post-hoc-Selektion der relevanten Teilpopulationen stellt daher für Teilpopulation 2 lediglich eine Näherung dar: Es können nur näherungsweise diejenigen Patienten der Teilpopulation 2 zugeordnet werden, die mindestens zwei Exazerbationen im Jahr vor Studienbeginn erlitten. Dadurch kann Teilpopulation 2 nicht vollständig betrachtet werden und die Aussagen für diese Population sind daher als nicht valide anzusehen.

BI folgt den Vorgaben des G-BA zur Darstellung der Ergebnisse in zwei Teilpopulationen. Neben der oben beschriebenen Problematik der Zuordnung der Studienpopulation der Teilpopulation 2, ist zusätzlich anzumerken, dass der tatsächliche Einsatz von ICS bei COPD-Patienten im deutschen Versorgungsalltag deutlich von der leitliniengerechten ICS-Gabe abweicht (siehe auch Abschnitt 4.3.1.2.1). Die für die Nutzenbewertung durchgeführte Analyse der Daten unter Berücksichtigung der Behandlungsempfehlungen der NVL spiegelt somit den Versorgungsalltag nicht ausreichend wider. Um einen adäquaten Bezug zum Versorgungskontext zu gewährleisten, werden für die Beschreibung des Zusatznutzens daher die Ergebnisse der gesamten Studienpopulation (nachfolgend als Gesamtpopulation bezeichnet) der TONADO 1+2 ohne Berücksichtigung der begleitenden ICS-Therapie supportiv dargestellt (siehe Tabelle 4-198 und Modul 5).

Erläuterung zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens

Für einzelne Endpunkte ergaben sich aus Subgruppenbetrachtungen variierende Effektschätzer, die im Falle eines p-Wertes $<0,05$ im Interaktionstest separat in Abschnitt 4.3.1.3.5 ausgewiesen wurden. Wie in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben sind variierende Effekte zwischen den Subgruppenkategorien unter anderem hinsichtlich ihrer biologischen Plausibilität zu überprüfen. Für die Faktoren Alter und Geschlecht, die zwar unabhängig von der Behandlung als prognostisch gelten (z.B. für die Exazerbationshäufigkeit), gibt es keine medizinisch-biologische Rationale, die für unterschiedliche Effekte von Tiotropium+Olodaterol gegenüber Tiotropium spricht. Auch aus Versorgungssicht erscheint eine Differenzierung der Nutzaussage für Männer und Frauen bzw. ältere und jüngere Patienten nicht sinnvoll und wurde auch vom G-BA in bisherigen Verfahren der frühen Nutzenbewertung nicht vorgenommen. Es ist deshalb sowohl aus methodischer Sicht als auch aus Versorgungssicht sachgerecht, den Zusatznutzen der Fixkombination Tiotropium+Olodaterol nicht in Subgruppen bezüglich Alter oder Geschlecht abzuleiten.

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen - Teilpopulation 1

Die Teilpopulation 1 umfasste unter Berücksichtigung der vom G-BA empfohlenen zVT alle Patienten mit COPD-Schweregrad II ohne eine Einnahme von ICS bei Studienbeginn und Patienten mit COPD-Schweregrad III-IV mit weniger als zwei Exazerbationen im Vorjahr ohne ICS-Therapie bei Studienbeginn.

Mortalität

Ergebnisse	Bei Betrachtung der Gesamtmortalität ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Pro Behandlungsgruppe starben jeweils sieben Patienten (1,5% vs. 1,4%; RR [95%-KI]: 1,09 [0,39; 3,09]; p=0,8666) (siehe Tabelle 4-17).
Erläuterungen	<ul style="list-style-type: none"> Die Mortalität ist ein in der VerFO definierter patientenrelevanter Endpunkt (G-BA, 2014c).
Bewertung des Zusatznutzens	Für den Endpunkt Gesamtmortalität liegt für Patienten in Teilpopulation 1 weder ein Zusatznutzen noch ein Nachteil für Tiotropium+Olodaterol vor.

MorbiditätExazerbationen

Ergebnisse	Für die Anzahl aller Exazerbationen, die Anzahl moderater Exazerbationen, die Anzahl moderater und schwerer Exazerbationen und die Anzahl schwerer Exazerbationen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 4-20). Die Exazerbationsrate lag in der Tiotropium+Olodaterol-Gruppe bei 0,31 und in der Tiotropium-Gruppe bei 0,39 (RR [95%-KI]: 0,77 [0,58; 1,03]; p=0,0757).		
	Beleg für Effektmodifikation (siehe Tabelle 4-61)		
	Tiotropium+ Olodaterol	Tiotropium	Tiotropium+Olodaterol vs. Tiotropium
	Jährliche Rate	Jährliche Rate	Ratenverhältnis [95%-KI]
Alle Exazerbationen			
Gesamt	0,31	0,39	0,77 [0,58; 1,03]
Schweregrad (<i>Interaktionstest: <0,001</i>)			
II	0,22	0,40	0,54 [0,36; 0,81]
III	0,52	0,34	1,53 [0,98; 2,38]
IV	0,12	0,42	0,29 [0,11; 0,81]
Alter in 3 Kategorien (<i>Interaktionstest: 0,048</i>)			
<65	0,33	0,30	1,09 [0,72; 1,66]
≥65 bis <75	0,24	0,45	0,53 [0,33; 0,86]
≥75	0,38	0,66	0,57 [0,30; 1,09]
Alter in 2 Kategorien* (<i>Interaktionstest basierend auf der Q-Statistik: 0,0164</i>)			
<65	-	-	1,09 [0,72; 1,66]
≥65	-	-	0,54 [0,37; 0,80]

	Moderate und schwere Exazerbationen			
	Gesamt	0,29	0,37	0,78 [0,58; 1,04]
	Schweregrad (<i>Interaktionstest: 0,004</i>)			
	II	0,21	0,38	0,56 [0,37; 0,84]
	III	0,47	0,33	1,42 [0,90; 2,25]
	IV	0,12	0,33	0,37 [0,13; 1,04]
	Moderate Exazerbationen			
	Gesamt	0,24	0,32	0,74 [0,54; 1,01]
	Schweregrad (<i>Interaktionstest: 0,010</i>)			
	II	0,18	0,34	0,52 [0,34; 0,80]
	III	0,40	0,30	1,34 [0,82; 2,19]
	IV	0,09	0,25	0,38 [0,11; 1,28]
	*Bei Subgruppenfaktoren mit mehr als zwei Kategorien (Alter und Schweregrad) wurden die Effektschätzer benachbarter Kategorien zusammengefasst, wenn diese gleichgerichtete Effekte aufwiesen und homogen waren (siehe 4.2.5.5)			
Erläuterungen	<ul style="list-style-type: none"> Exazerbationen beschleunigen die Progression der Erkrankung, verschlechtern den allgemeinen Gesundheitszustand und die Lebensqualität und erhöhen das Mortalitätsrisiko (Spencer et al., 2004; Hoogendoorn et al., 2011; GOLD, 2015). Exazerbationen sind der stärkste Risikofaktor für ein erneutes Auftreten von Exazerbationen (Hurst et al., 2010). Die Vermeidung und die Verminderung der Schwere von Exazerbationen sind wichtige Therapieziele bei der Behandlung der COPD (Bundesärztekammer et al., 2012; GOLD, 2015). Exazerbationen sind ein vom G-BA anerkannter patientenrelevanter Endpunkt (G-BA, 2014a). 			
Bewertung des Zusatznutzens	<p>Die statistisch signifikante Reduktion des Exazerbationsrisikos stellt gegenüber der Vergleichstherapie Tiotropium eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar.</p> <p>Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt Exazerbationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> für Patienten mit den COPD-Schweregraden II oder IV ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Tiotropium+Olodaterol im Vergleich zu Tiotropium bezüglich des Auftretens von Exazerbationen im Sinne einer bedeutsamen Verringerung von schwerwiegenden Symptomen. für Patienten mit COPD-Schweregrad II ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Tiotropium+Olodaterol im Vergleich zu Tiotropium bezüglich des Auftretens von moderaten sowie moderaten und schweren Exazerbationen im Sinne einer bedeutsamen Verringerung von schwerwiegenden Symptomen. kein Zusatznutzen oder Nachteil für Tiotropium+Olodaterol im Vergleich zu Tiotropium bezüglich des Auftretens von schweren Exazerbationen. 			

Transition Dyspnea Index (TDI)

Ergebnisse	<p>TDI Responderanalyse (siehe Tabelle 4-26) <u>Effektschätzer:</u> RR [95%-KI]: 1,10 [0,98; 1,24]; p=0,115 <u>TDI-Responder zu Woche 24</u> 55,7% (Tiotropium+Olodaterol) vs. 50,6% (Tiotropium)</p> <p>Für die Auswertung des TDI wurde in der vorliegenden Nutzenbewertung zum einen der TDI-Gesamtwert zu Woche 24 und 52 dargestellt, zum anderen eine Responderanalyse zu Woche 24. In allen Analysen zeigten sich numerische Vorteile für Tiotropium+Olodaterol; in keiner der Analysen wurden jedoch statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt. Vergleichbare Ergebnisse wurden für den TDI-Gesamtwert berichtet (siehe Tabelle 4-24).</p>
Erläuterungen	<ul style="list-style-type: none"> • Atemnot (Dyspnoe) ruft bei den Patienten ein Gefühl des Erstickens hervor; aus Angst davor vermeidet der Patient bewusst oder unbewusst körperliche Belastungen. Jedoch führt die Schonung unter Vermeidung jeglicher Anstrengung zu einer weiteren Abnahme der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gleichzeitiger Zunahme der Atemnot (ZuWallack, 2007). Inaktivität, soziale Isolierung und Depression der Betroffenen sind häufig die Folge dieser Abwärtsspirale (Vogelmeier et al., 2007). • Als MCID wurde ein Gesamtwert von 1 bestimmt (Witek und Mahler, 2003), der vom IQWiG als ausreichend validiert bewertet wurde (IQWiG, 2012).
Bewertung des Zusatznutzens	Für den Endpunkt TDI liegt für Patienten in Teilpopulation 1 weder ein Zusatznutzen noch ein Nachteil für Tiotropium+Olodaterol vor.

Einsatz von Notfallmedikation

Ergebnisse	Einsatz von Notfallmedikation (siehe Tabelle 4-30)			
	<u>Adjustierte MWD (SE), [95%-KI]</u>			
	-0,51 (0,133), [-0,77; -0,25]; p=0,0001			
	<u>Verbrauch an Notfallmedikation Hübe pro Tag</u>			
	1,57 Hübe/Tag (Tiotropium+Olodaterol) vs. 2,06 Hübe/Tag (Tiotropium)			
	Beleg für Effektmodifikation (siehe Tabelle 4-65).			
		Tiotropium+ Olodaterol Mittelwert (SE)	Tiotropium Mittelwert (SE)	Tiotropium+Olodate- rol vs. Tiotropium MWD [95%-KI]
	Anzahl von Hüben pro Tag des Notfallmedikaments im Wochenmittel, gemittelt von Woche 1 bis Woche 52			
	Gesamt	1,57 (0,097)	2,09 (0,092)	-0,51 [-0,77; -0,25]
	Schweregrad in 3 Kategorien (<i>Interaktionstest: 0,0189</i>)			
	II	1,21 (0,106)	1,42 (0,100)	-0,21 [-0,49; 0,08]
	III	1,74 (0,193)	2,75 (0,189)	-1,01 [-1,54; -0,48]
	IV	3,44 (0,464)	4,56 (0,415)	-1,13 [-2,35; 0,09]
	Schweregrad in 2 Kategorien* (<i>Interaktionstest basierend auf der Q-Statistik: 0,0044</i>)			
	II		-	-0,21 [-0,49; 0,08]
III+IV		-	-1,03 [-1,52; -0,54]	
Geschlecht (<i>Interaktionstest: 0,0005</i>)				
männlich	1,61 (0,108)	1,81 (0,102)	-0,20 [-0,50; 0,09]	
weiblich	1,58 (0,215)	2,86 (0,207)	-1,29 [-1,87; -0,70]	
* Bei Subgruppenfaktoren mit mehr als zwei Kategorien (Alter und Schweregrad) wurden die Effektschätzer benachbarter Kategorien zusammengefasst, wenn diese gleichgerichtete Effekte aufwiesen und homogen waren (siehe 4.2.5.5)				
Erläuterungen	<ul style="list-style-type: none"> • Der Verbrauch an Notfallmedikation ist in der Indikation Asthma ein vom IQWiG anerkannter patientenrelevanter Endpunkt (IQWiG, 2008). • Der Verbrauch von Notfallmedikation bei Patienten mit COPD kann als ein Maß für die Symptombelastung angesehen werden (Leidy und Wyrwich, 2005) und korreliert mit der Atemnot des Patienten (gemessen mit der RS-Breathlessness Scale, (Leidy et al., 2014)) • Die EMA empfiehlt in der Indikation COPD den Einsatz von Notfallmedikation als klinischen Endpunkt, da dieser die Behandlungseffekte auf die Krankheitssymptome widerspiegelt (EMA, 2012). 			

Bewertung des Zusatznutzens	<p>Die statistisch signifikante Reduktion an Notfallmedikation stellt gegenüber der Vergleichstherapie Tiotropium eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierlevanten Nutzens dar.</p> <p>Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt Einsatz von Notfallmedikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • für Patienten mit COPD-Schweregrad III+IV ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Tiotropium+Olodaterol im Vergleich zu Tiotropium im Sinne einer bedeutsamen Verringerung schwerwiegender Symptome
------------------------------------	---

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)

Ergebnisse	<p>SGRQ Responderanalyse (siehe Tabelle 4-42)</p> <p><u>Effektschätzer:</u></p> <p>RR [95%-KI]: 1,24 [1,10; 1,39]; p<0,001</p> <p><u>SGRQ-Responder zu Woche 24:</u></p> <p>61,2% (Tiotropium+Olodaterol) vs. 49,4% (Tiotropium)</p> <p>Auch in der Analyse der mittleren Veränderung des SGRQ-Gesamtwertes bezogen auf den Ausgangswert zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Tiotropium+Olodaterol gegenüber Tiotropium zu Woche 24. Zu Woche 52 zeigte sich ein numerischer Vorteil für Tiotropium+Olodaterol, der jedoch nicht statistisch signifikant war (siehe Tabelle 4-40).</p>
Erläuterungen	<ul style="list-style-type: none"> • Die gesundheitsbezogene Lebensqualität stellt einen patientenrelevanten Endpunkt gemäß VerFO dar (G-BA, 2014c). • Der SGRQ ist ein valider und objektiver Fragebogen, der in der Indikation COPD den am häufigsten eingesetzten Fragebogen zur Lebensqualität darstellt (Jones, 2005; Gillissen et al., 2008). • Eine Differenz von mindestens 4 Punkten wird als klinisch relevant auf Patientenebene angesehen und wurde vom IQWiG und dem G-BA in früheren Nutzenbewertungen als Evidenz für einen klinisch relevanten Effekt auf die Lebensqualität von COPD-Patienten anerkannt (IQWiG, 2012).
Bewertung des Zusatznutzens	<p>Die signifikante Verbesserung des SGRQ-Gesamtwertes durch Tiotropium+Olodaterol gegenüber der Vergleichstherapie Tiotropium stellt eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierlevanten Nutzens dar.</p> <p>Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt SGRQ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Tiotropium+Olodaterol im Vergleich zu Tiotropium im Sinne einer für die Patientinnen und Patienten spürbaren Verbesserung der krankheitsspezifischen Lebensqualität

Patient's Global Rating (PGR)

Ergebnisse	<p>Patient's Global Rating (PGR) (siehe Tabelle 4-46)</p> <p>Adjustierte MWD [95%-KI] zu Woche 24: -0,15 Punkte [-0,28; -0,02]; p=0,0269</p> <p>Adjustierte MWD [95%-KI] zu Woche 52: -0,19 Punkte [-0,32; -0,05]; p=0,0065</p> <p><u>PGR zu Woche 24: 3,02 (Tiotropium+Olodaterol) vs. 3,17(Tiotropium)</u></p> <p><u>PGR zu Woche 52: 2,93 (Tiotropium+Olodaterol) vs. 3,12(Tiotropium)</u></p> <p>Gegenüber der Tiotropium-Gruppe zeigte sich in der Tiotropium+Olodaterol-Gruppe ein statistisch signifikanter Vorteil in der Bewertung des Gesundheitszustandes der Patienten anhand der PGR-Skala zu beiden Zeitpunkten Auf Basis des Hedges' g ist dieser Unterschied jedoch zu beiden Zeitpunkten als klinisch nicht relevant zu bewerten (Hedges' g [95%-KI] zu Woche 24: -0,15 [-0,27; -0,01] und zu Woche 52: Hedges' g [95%-KI]: -0,18 [-0,30; -0,05]).</p> <p>Beleg für Effektmodifikation (siehe Tabelle 4-72)</p> <table border="1" data-bbox="448 898 1394 1361"> <thead> <tr> <th></th> <th>Tiotropium+ Olodaterol Mittelwert (SE)</th> <th>Tiotropium Mittelwert (SE)</th> <th>Tiotropium+Olodate- rol vs. Tiotropium MWD [95%-KI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">Veränderung des PGR zu Woche 52</td> </tr> <tr> <td>Gesamt</td> <td>2,93 (0,049)</td> <td>3,12 (0,048)</td> <td>-0,19 [-0,32; -0,05]</td> </tr> <tr> <td colspan="4"><i>Geschlecht (Interaktionstest über den Studienverlauf: 0,0250)</i></td> </tr> <tr> <td>männlich</td> <td>3,01 (0,056)</td> <td>3,05 (0,053)</td> <td>-0,04 [-0,19; 0,11]</td> </tr> <tr> <td>weiblich</td> <td>2,76 (0,097)</td> <td>3,32 (0,100)</td> <td>-0,56 [-0,84; -0,29]</td> </tr> </tbody> </table>					Tiotropium+ Olodaterol Mittelwert (SE)	Tiotropium Mittelwert (SE)	Tiotropium+Olodate- rol vs. Tiotropium MWD [95%-KI]	Veränderung des PGR zu Woche 52				Gesamt	2,93 (0,049)	3,12 (0,048)	-0,19 [-0,32; -0,05]	<i>Geschlecht (Interaktionstest über den Studienverlauf: 0,0250)</i>				männlich	3,01 (0,056)	3,05 (0,053)	-0,04 [-0,19; 0,11]	weiblich	2,76 (0,097)	3,32 (0,100)	-0,56 [-0,84; -0,29]
	Tiotropium+ Olodaterol Mittelwert (SE)	Tiotropium Mittelwert (SE)	Tiotropium+Olodate- rol vs. Tiotropium MWD [95%-KI]																									
Veränderung des PGR zu Woche 52																												
Gesamt	2,93 (0,049)	3,12 (0,048)	-0,19 [-0,32; -0,05]																									
<i>Geschlecht (Interaktionstest über den Studienverlauf: 0,0250)</i>																												
männlich	3,01 (0,056)	3,05 (0,053)	-0,04 [-0,19; 0,11]																									
weiblich	2,76 (0,097)	3,32 (0,100)	-0,56 [-0,84; -0,29]																									
Erläuterungen	<ul style="list-style-type: none"> • Der PGR spiegelt den subjektiven Eindruck des Patienten über die Veränderung des Gesundheitszustandes wider • Der Eindruck des Patienten über das aktuelle Befinden im Vergleich zum Zustand vor Beginn einer Behandlung ist ein zentrales Element bei der Wirksamkeitsbewertung durch den Arzt 																											
Bewertung des Zusatznutzens	<p>Die signifikante Verbesserung des PGR-Gesamtwertes durch Tiotropium+Olodaterol gegenüber der Vergleichstherapie Tiotropium ist in ihrer Größenordnung möglicherweise nur als geringfügig einzustufen.</p> <p>Daher wird für den Endpunkt PGR kein Zusatznutzen von Tiotropium+Olodaterol im Vergleich zu Tiotropium abgeleitet</p>																											

NebenwirkungenUnerwünschte Ereignisse (UE)

Ergebnisse	<p>Gesamtrate UE (siehe Tabelle 4-50)</p> <p><u>Effektschätzer</u> RR [95%-KI]: 0,99 [0,92; 1,08]</p> <p><u>Ereignisrate</u> 70,1% (Tiotropium+Olodaterol) vs. 70,5% (Tiotropium)</p> <p>Bei der Betrachtung der Gesamtrate der UE zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Kombinationstherapie Tiotropium+Olodaterol und der Vergleichstherapie Tiotropium</p>
Erläuterungen	<ul style="list-style-type: none"> • Gemäß den Allgemeinen Methoden des IQWiG (IQWiG, 2015a) kommt der Darstellung der UE ein wesentlicher Anteil der Nutzenbewertung einer Intervention zu. • Die Verringerung von Nebenwirkungen zählt zu den Aspekten der therapiebedingten Morbidität und ist ein vom IQWiG anerkannter Endpunkt (IQWiG, 2015a). • UE gelten allgemein als patientenrelevant.
Bewertung des Zusatznutzens	Für den Endpunkt UE liegt für Patienten in Teilpopulation 1 weder ein Zusatznutzen noch ein Nachteil für Tiotropium+Olodaterol vor.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Ergebnisse	<p>Gesamtrate SUE (siehe Tabelle 4-53)</p> <p><u>Effektschätzer</u> RR [95%-KI]: 0,79 [0,58; 1,09]</p> <p><u>Ereignisrate</u> 12,1% (Tiotropium+Olodaterol) vs. 15,1% (Tiotropium);</p> <p>Bezüglich der SUE ergab sich anhand der Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Behandlung mit Tiotropium+Olodaterol und einer Behandlung mit Tiotropium.</p>
Erläuterungen	<ul style="list-style-type: none"> • Gemäß den Allgemeinen Methoden des IQWiG (IQWiG, 2015a) kommt der Darstellung der UE ein wesentlicher Anteil der Nutzenbewertung einer Intervention zu. • Die Verringerung von Nebenwirkungen zählt zu den Aspekten der therapiebedingten Morbidität und ist ein vom IQWiG anerkannter Endpunkt (IQWiG, 2015a). • UE gelten allgemein als patientenrelevant.
Bewertung des Zusatznutzens	Für den Endpunkt SUE ist für Patienten in Teilpopulation 1 weder ein Zusatznutzen noch ein Nachteil für Tiotropium+Olodaterol ableitbar.

Therapieabbrüche aufgrund von UE

Ergebnisse	<p>Therapieabbrüche aufgrund von UE (siehe Tabelle 4-56)</p> <p><u>Effektschätzer</u> RR [95%-KI]: 0,58 [0,36; 0,93]; p<0,05</p> <p><u>Therapieabbruchrate</u> 5,1% (Tiotropium+Olodaterol) vs. 8,7% (Tiotropium)</p> <p>Hinsichtlich des Endpunktes Therapieabbrüche aufgrund von UE zeigte sich kein Beleg für eine Effektmodifikation.</p>
Erläuterungen	<ul style="list-style-type: none"> • Gemäß den Allgemeinen Methoden des IQWiG (IQWiG, 2015a) kommt der Darstellung der UE ein wesentlicher Anteil der Nutzenbewertung einer Intervention zu. • Die Verringerung von Nebenwirkungen zählt zu den Aspekten der therapiebedingten Morbidität und ist ein vom IQWiG anerkannter Endpunkt (IQWiG, 2015a). • UE gelten allgemein als patientenrelevant.
Bewertung des Zusatznutzens	<p>Unter der Therapie Tiotropium+Olodaterol kam es im Vergleich zur Therapie mit Tiotropium zu einer signifikant reduzierten Anzahl an Therapieabbrüchen aufgrund von UE. Dies stellt eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar.</p> <p>Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Tiotropium+Olodaterol im Vergleich zu Tiotropium im Sinne einer relevanten Vermeidung von UE

UE von besonderem Interesse

Ergebnisse	<p>Für den Endpunkt der UE von besonderem Interesse - trockener Mund, Schwindel, Schlaflosigkeit, Kopfschmerz, Bluthochdruck, Vorhofflimmern, Palpitation [Herzklopfen], Tachykardie [Herzrasen], Husten, Obstipation [Verstopfung] - ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Tiotropium+Olodaterol und der Vergleichstherapie Tiotropium. (siehe Tabelle 4-59).</p>
Erläuterungen	<ul style="list-style-type: none"> • Gemäß den Allgemeinen Methoden des IQWiG (IQWiG, 2015a) kommt der Darstellung der UE ein wesentlicher Anteil der Nutzenbewertung einer Intervention zu. • Die Verringerung von Nebenwirkungen zählt zu den Aspekten der therapiebedingten Morbidität und ist ein vom IQWiG anerkannter Endpunkt (IQWiG, 2015a). • UE gelten allgemein als patientenrelevant.
Bewertung des Zusatznutzens	<p>Für UE von besonderem Interesse kann weder ein Zusatznutzen noch ein Nachteil für Tiotropium+Olodaterol abgeleitet werden.</p>

Unterstützende Darstellung der Ergebnisse des Vergleichs gegenüber Olodaterol

In den beiden Zulassungsstudien TONADO 1 und TONADO 2 wurde zusätzlich zum Vergleich mit Tiotropium ein Vergleich gegenüber Olodaterol durchgeführt. Olodaterol wurde zwar vom G-BA nicht namentlich als mögliche zVT benannt, ist jedoch gemeinsam mit den Wirkstoffen Formoterol, Salmeterol und Indacaterol vom G-BA in einer aktuell gültigen Festbetragsgruppe der Stufe 1 eingruppiert (G-BA, 2014d). Olodaterol könnte somit auch als zVT herangezogen werden. Tabelle 4-197 fasst die Ergebnisse der gepoolten Analysen der Studien TONADO 1 und TONADO 2 gegenüber Olodaterol zusammen. Generell zeigen die Daten, dass es unter der festen Wirkstoffkombination Tiotropium+Olodaterol auch im Vergleich gegenüber Olodaterol zu signifikanten Vorteilen bei den Endpunkten Exazerbationen, Transition Dyspnea Index (TDI), Einsatz von Notfallmedikation, Lungenfunktion sowie Gesundheitsbezogene Lebensqualität kommt.

Tabelle 4-197: Ergebnisse für die Teilpopulation 1 der gepoolten Analysen aus den Studien TONADO 1 und TONADO 2: Tiotropium+Olodaterol versus Olodaterol

Endpunkt (TONADO 1+2)	Tiotropium+Olodaterol (n=472) vs. Olodaterol (n=492)
Mortalität (UE mit Todesfolge)	7 (1,5%) (Tiotropium+Olodaterol) vs. 8 (1,6%) Patienten (Olodaterol); 0,91 [0,33; 2,50]; 0,8578 ^b
Morbidität	
Exazerbationen [jährliche Rate]	
Alle Exazerbationen	0,77 [0,58; 1,02]; 0,0660 ^c
Moderate und schwere Exazerbationen	0,74 [0,56; 0,99]; 0,0461 ^c
Moderate Exazerbationen	0,70 [0,51; 0,95]; 0,0234 ^c
Schwere Exazerbationen	1,13 [0,54; 2,38]; 0,7387 ^c
Transition Dyspnea Index (TDI)	
TDI-Gesamtwert [Gesamtwert]	<u>Woche 24</u> : 0,41 (0,188) [0,04; 0,78]; 0,0292 ^a <u>Woche 52</u> : 0,67 (0,197) [0,28; 1,05]; 0,0007 ^a
TDI Responderanalyse [Responder]	<u>Woche 24</u> : 1,14 [1,01; 1,29]; 0,039 ^b
Einsatz von Notfallmedikation [Hübe / Tag im Wochenmittel]	<u>Woche 52</u> : -0,38 (0,135) [-0,64; -0,12]; 0,0050 ^a
Lungenfunktion [Liter]	
FEV ₁ AUC _{0-3h}	<u>Woche 24</u> : 0,11 (0,013) [0,09; 0,14]; <0,0001 ^a <u>Woche 52</u> : 0,14 (0,014) [0,11; 0,16]; <0,0001 ^a
FEV1-Talwert	<u>Woche 24</u> : 0,07 (0,013) [0,05; 0,10]; <0,0001 ^a <u>Woche 52</u> : 0,10 (0,014) [0,07; 0,12]; <0,0001 ^a

Endpunkt (TONADO 1+2)	Tiotropium+Olodaterol (n=472) vs. Olodaterol (n=492)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) SGRQ [Gesamtwert] SGRQ [Responder] Patient's Global Rating (PGR) PGR [Gesamtwert]	<u>Woche 24</u> : -2,10 (0,788) [-3,64; -0,55]; 0,0079 ^a <u>Woche 52</u> : -2,24 (0,811) [-3,83; -0,65]; 0,0059 ^a <u>Woche 24</u> : 1,33 [1,17; 1,50]; <0,001 ^b <u>Woche 24</u> : -0,13 (0,067) [-0,26; 0,01]; 0,0614 ^a <u>Woche 52</u> : -0,19 (0,069) [-0,33; -0,06]; 0,0052 ^a
Nebenwirkung	UE: 331 (70,1%) vs. 365 (72,2%); 0,94 [0,87; 1,02] ^b SUE: 57 (12,1%) vs. 69 (14,0%); 0,85 [0,61; 1,17] ^b Therapieabbrüche aufgrund von UE: 24 (5,1%) vs. 31 (6,3%); 0,79 [0,47; 1,33] ^b
^a MWD (SE) [95%-KI]; p-Wert ^b RR [95%-KI]; p-Wert ^c Ratenverhältnis [95%-KI]; p-Wert	

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen Teilpopulation 2

Die hier behandelte Teilpopulation 2 umfasste Patienten mit COPD-Schweregrad III-IV mit mindestens zwei Exazerbationen pro Jahr gemäß der vom G-BA empfohlenen zVT (G-BA, 2014e).

Für alle Patienten in der Teilpopulation 2 ist eine begleitende Therapie mit ICS gemäß der Empfehlung des G-BA erforderlich. Eine begleitende ICS-Therapie war in der Studie TONADO 1+2 grundsätzlich erlaubt, wurde pro Patient erfasst und bei Eintritt in die Studie unverändert fortgeführt. Der ICS-Gebrauch war nicht auf Patienten beschränkt, die einen COPD-Schweregrad von III oder IV und mindestens zwei Exazerbationen im Jahr vor Beginn der Therapie aufgewiesen hatten. Gemäß den Empfehlungen der EMA wurden die Exazerbationen im Jahr vor Studieneinschluss ermittelt (EMA, 2012), nicht aber im Jahr vor Beginn der Therapie mit ICS. Maßgeblich für die Empfehlungen der letztgültigen NVL ist jedoch die Anzahl der Exazerbationen im Jahr vor Beginn der ICS-Therapie.

Es war daher lediglich möglich, einen Teil der Patienten zu identifizieren, die gemäß der Empfehlung des G-BA die korrekte zVT im Verlauf der Studie erhalten hatten. Dieser umfasste alle Patienten vom COPD-Schweregrad III und IV, die trotz einer ICS-Therapie mindestens zwei Exazerbationen im Jahr vor Studieneinschluss erlitten hatten. Diese Patienten stellen die im vorliegenden Dossier präsentierte Teilpopulation 2 dar. Neben Patienten, deren ICS-Begleittherapie grundsätzlich nicht leitlinienkonform war, wurden auf diese Weise auch Patienten aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen, die im Jahr vor Beginn ihrer ICS-Therapie mindestens zwei Exazerbationen erlitten hatten, deren Exazerbationsrate aber durch die ICS-Therapie oder zufällige Schwankungen auf höchstens eine Exazerbation

im Jahr vor Studieneinschluss gesenkt wurde. Durch die Betrachtung der Exazerbationshäufigkeit im Jahr vor Studienbeginn wurden demnach Patienten aus der Analyse ausgeschlossen, obwohl diese unter Umständen zu Beginn ihrer ICS-Therapie konform mit der NVL behandelt worden waren.

Die hier präsentierte Patientenpopulation stellt somit nur eine Teilmenge der eigentlichen Teilpopulation 2 dar, und es kam zu einer Selektion von Patienten, die auch unter bestehender ICS-Therapie weiterhin zwei oder mehr Exazerbationen pro Jahr aufwiesen und als ICS-Nonresponder gelten. Die Patientenzahlen in den Behandlungsarmen waren zudem durch die starke Selektion sehr gering, was die Wahrscheinlichkeit von Zufallsbefunden erhöht. Aus den hier genannten Gründen lassen sich für Teilpopulation 2 keine validen Nutzaussagen ableiten.

Supportive Darstellung der Ergebnisse ohne Berücksichtigung der ICS-Therapie

Die in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellten Teilpopulationen waren durch das Design der Studien TONADO 1+2 nicht präspezifiziert, was eine Post-hoc-Selektion der Teilpopulationen aus der Studienpopulation erforderlich machte. In der folgenden Tabelle werden die Ergebnisse der Studie, in der der Gebrauch von ICS nicht berücksichtigt wurde, dargestellt. Generell unterstützen die Ergebnisse der Gesamtpopulation die Ergebnisse der Teilpopulation 1.

Für die Exazerbationen zeigten sich numerische Vorteile für Tiotropium+Olodaterol im Vergleich zu Tiotropium, die jedoch nicht statistisch signifikant waren. Für die über den TDI erfasste Atemnot ergab sich für die Analyse des TDI-Gesamtwertes zu Woche 24 und 52 ein statistisch signifikanter Vorteil für Tiotropium+Olodaterol gegenüber Tiotropium; die Responderanalyse zeigte jedoch wie in der Teilpopulation 1 keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen. Der Einsatz von Notfallmedikation war wie in der Teilpopulation 1 in der mit Tiotropium+Olodaterol behandelten Patientengruppe signifikant stärker verringert als in der Tiotropium-Gruppe. Die Analyse der Ergebnisse zur Lungenfunktion ergab zu beiden Zeitpunkten statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Tiotropium+Olodaterol-Behandlungsgruppe. Bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergab die Responderanalyse des SGRQ wie in der Teilpopulation 1 einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil der Behandlung mit Tiotropium+Olodaterol im Vergleich zu Tiotropium. In der Gesamtpopulation waren auch die Ergebnisse des PGR zu beiden Zeitpunkten statistisch signifikant zugunsten der Tiotropium+Olodaterol-Behandlungsgruppe.

Tabelle 4-198: Ergebnisse für die Gesamtpopulation der gepoolten Analysen aus den Studien TONADO 1 und TONADO 2

Endpunkt (TONADO 1+2)	Tiotropium+Olodaterol (n=1.029) vs. Tiotropium (n=1.033)
Mortalität (UE mit Todesfolge) Nicht als separater Endpunkt berichtet.	18 (1,7%) von 1.029 Patienten (Tiotropium+Olodaterol) vs. 17 (1,6%) von 1.033 Patienten (Tiotropium)
Morbidität	
Exazerbationen [jährliche Rate]	
Alle Exazerbationen	0,92 (0,077) [0,78; 1,08]; 0,3080 ^c
Moderate und schwere Exazerbationen	0,93 (0,080) [0,78; 1,10]; 0,3631 ^c
Moderate Exazerbationen	nicht berichtet
Schwere Exazerbationen	1,14 (0,240) [0,75; 1,72]; 0,5406 ^c
Transition Dyspnea Index (TDI)	
TDI-Gesamtwert [Gesamtwert]	<u>Woche 24</u> : 0,36 (0,139) [0,09; 0,63]; 0,0102 ^a <u>Woche 52</u> : 0,32 (0,141) [0,05; 0,60]; 0,0226 ^a
TDI Responderanalyse [Responder]	<u>Woche 24</u> : 1,19 (0,108) [1,00; 1,42]; 0,0546 ^b
Einsatz von Notfallmedikation [Hübe / Tag im Wochenmittel]	<u>Woche 52</u> : -0,81 (0,135) [-1,08; -0,55]; <0,0001 ^a
Lungenfunktion [Liter]	
FEV ₁ AUC _{0-3h}	<u>Woche 24</u> : 0,11 (0,009) [0,09; 0,13]; <0,0001 ^a <u>Woche 52</u> : 0,11 (0,009) [0,10; 0,13]; <0,0001 ^a
FEV1-Talwert	<u>Woche 24</u> : 0,06 (0,009) [0,04; 0,07]; <0,0001 <u>Woche 52</u> : 0,06 (0,009) [0,04; 0,08]; <0,0001 ^a
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)	
SGRQ [Gesamtwert]	<u>Woche 24</u> : -1,25 (0,567) [-2,36; -0,14]; 0,0275 ^a <u>Woche 52</u> : -0,44 (0,576) [-1,57; 0,69]; 0,4413 ^a
SGRQ [Responder]	<u>Woche 24</u> : 1,43 (0,131) [1,19; 1,71]; 0,0001 ^b
Patient's Global Rating (PGR)	
PGR [Gesamtwert]	<u>Woche 24</u> : -0,22 (0,048) [-0,32; -0,13]; <0,0001 ^a <u>Woche 52</u> : -0,20 (0,050) [-0,30; -0,10]; <0,0001 ^a
Nebenwirkungen	UE: 761 (74,0%) vs. 757 (73,3%) SUE: 169 (16,4%) vs. 172 (16,7%) Therapieabbrüche aufgrund von UE: 76 (7,4%) vs. 93 (9,0%)
^a MWD (SE) [95%-KI]; p-Wert	
^b OR [95%-KI]; p-Wert	
^c Ratenverhältnis [95%-KI]; p-Wert	

Gesamtfazit

In der Zusammenschau der Ergebnisse zeigt sich, dass die Behandlung mit Spiolto[®] Respimat[®] eine sehr wirksame und gut verträgliche Therapieoption für Patienten mit COPD darstellt.

Für die Teilpopulation 1 ergibt sich **insgesamt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** basierend auf einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer für die Patientinnen und Patienten spürbaren Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und relevanten Vermeidung von UE. Dieser Zusatznutzen wurde anhand der Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität (erfasst durch SGRQ) und Therapieabbrüche aufgrund von UE, nachgewiesen.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität stellt einen patientenrelevanten Endpunkt gemäß VerfO dar (G-BA, 2014c). Der SGRQ ist der in der Indikation COPD am häufigsten eingesetzte Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität, der als valide und objektiv gilt (Jones, 2005; Gillissen et al., 2008). Eine Differenz von mindestens 4 Punkten wird als klinisch relevant auf Patientenebene angesehen und im vorliegenden Dossier mittels einer Responderanalyse erfasst. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Tiotropium+Olodaterol im Vergleich zu Tiotropium im Sinne einer klinisch relevanten, statistisch signifikanten und für die Patientinnen und Patienten spürbaren Verbesserung der krankheitsspezifischen Lebensqualität in der Tiotropium+Olodaterol-Gruppe im Vergleich zur Tiotropium-Gruppe (RR [95%-KI]: 1,24 [1,10; 1,39]; p<0,001). Auch in der Responderanalyse der Gesamtpopulation zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die mit Tiotropium+Olodaterol behandelten Patienten (OR [95%-KI] 1,43 [1,19; 1,71]; p=0,0001), was den Zusatznutzen für die Teilpopulation 1 unterstreicht.

Unter der Therapie Tiotropium+Olodaterol kam es im Vergleich zur Therapie mit Tiotropium zu einer signifikanten Reduktion der Therapieabbrüche aufgrund von UE. Dies stellt eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer relevanten Vermeidung von UE dar. Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Tiotropium+Olodaterol im Vergleich zu Tiotropium im Sinne einer relevanten Vermeidung von UE.

Zusätzlich zeigten sich weitere patientenrelevante Vorteile für die Patientengruppen mit den COPD-Schweregraden II, IV und III+IV innerhalb der Teilpopulation 1, die den oben genannten Zusatznutzen untermauern und durch die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studien TONADO 1 und TONADO 2 weiter unterstützt werden.

Exazerbationen beschleunigen die Progression der Erkrankung, verschlechtern den allgemeinen Gesundheitszustand und die Lebensqualität und erhöhen das Mortalitätsrisiko der Patienten (Spencer et al., 2004; Hoogendoorn et al., 2011; GOLD, 2015). Exazerbationen sind zudem der stärkste Risikofaktor für ein erneutes Auftreten von Exazerbationen (Hurst et al., 2010). Eine Behandlung mit Tiotropium+Olodaterol führt im Vergleich zu einer Behandlung mit Tiotropium allein zu einer Reduktion von Exazerbationen und damit zu einer

Verringerung von schwerwiegenden Symptomen in bestimmten Patientengruppen, was zum Erreichen der Therapieziele in der Indikation COPD beiträgt.

Bezüglich der Anzahl aller Exazerbationen ergab sich aus den vorliegenden Ergebnissen für Patienten mit dem COPD-Schweregrad II (Ratenverhältnis [95%-KI]: 0,54 [0,36; 0,81]) und IV (Ratenverhältnis [95%-KI]: 0,29 [0,11; 0,81]) jeweils ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Tiotropium+Olodaterol im Vergleich zu Tiotropium im Sinne einer bedeutsamen Verringerung von schwerwiegenden Symptomen.

Weiterhin ergab sich für Patienten mit COPD vom Schweregrad II ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Tiotropium+Olodaterol im Vergleich zu Tiotropium bezüglich der Anzahl an moderaten (Ratenverhältnis [95%-KI]: 0,52 [0,34; 0,80]) sowie an moderaten und schweren (Ratenverhältnis [95%-KI]; 0,56 [0,37; 0,84]) Exazerbationen.

Der Einsatz von Notfallmedikation ist bei Patienten mit COPD ein Maß für die Symptombelastung (Leidy und Wyrwich, 2005). Es ergibt sich für Patienten mit COPD-Schweregrad III+IV aus dem statistisch signifikant verringerten Einsatz von Notfallmedikation unter einer Behandlung mit Tiotropium+Olodaterol im Vergleich zu Tiotropium alleine ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen im Sinne einer bedeutsamen Verringerung schwerwiegender Symptome (Adjustierte MWD [95%-KI]: -1,03 [-1,52; -0,54]). Dieses Ergebnis wird durch die Analyse der Gesamtpopulation unterstützt, in der ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen in Bezug auf die Verringerung der Notfallmedikation zu beobachten war (MWD [95%-KI]: -0,81 [-1,08; -0,55]; $p < 0,0001$).

Aufgrund von limitierten Daten lassen sich für die Teilpopulation 2 insgesamt keine validen Aussagen zum Zusatznutzen treffen (siehe Abschnitte 4.4.1 und 4.4.2). Daher wird trotz des mit der deutschen Zulassung bestätigten positiven Nutzen-Risiko-Verhältnisses, kein Zusatznutzen beansprucht.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-199: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Teilpopulation 1	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Teilpopulation 2	Kein Zusatznutzen ableitbar

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt, da direkt mit der zVT vergleichende Studien vorlagen.

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

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien für die Ableitung des Zusatznutzens von Spiolto[®] Respimat[®] herangezogen.

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

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁴, Molenberghs 2010¹⁵). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁶) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁷) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)

¹⁴ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁵ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

¹⁶ Burzykowski T, Buyse M: *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁷ Weir CJ, Walley RJ: *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-200: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	Titel	Datenquelle
1237.5 TONADO 1	A randomised, double-blind, parallel group study to assess the efficacy and safety of 52 weeks of once daily treatment of orally inhaled tiotropium + olodaterol fixed dose combination (2.5 µg / 5 µg; 5 µg / 5 µg) (delivered by the Respimat® Inhaler) compared with the individual components (2.5 µg and 5 µg tiotropium, 5 µg olodaterol) (delivered by the Respimat® Inhaler) in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) [TONado™ 1]	Studienbericht (BI, 2014b) Studienprotokoll (BI, 2011b) Statistischer Analyseplan (BI, 2013b) Registereinträge (EU-CTR, 0000b; PharmNet.Bund, 0000a; ICTRP, 2013; ClinicalTrials.gov, 2014a) Publikation (Buhl et al., 2015)
1237.6 TONADO 2	A randomised, double-blind, parallel group study to assess the efficacy and safety of 52 weeks of once daily treatment of orally inhaled tiotropium + olodaterol fixed dose combination (2.5 µg / 5 µg; 5 µg / 5 µg) (delivered by the Respimat® Inhaler) compared with the individual components (2.5 µg and 5 µg tiotropium, 5 µg olodaterol) (delivered by the Respimat® Inhaler) in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) [TONado™ 2]	Studienbericht (BI, 2014a) Studienprotokoll (BI, 2011a) Statistischer Analyseplan (BI, 2013a) Registereinträge (EU-CTR, 0000a; PharmNet.Bund, 0000b; ICTRP, 2012; ClinicalTrials.gov, 2014b) Publikation (Buhl et al., 2015)
1237.9991 TONADO 1+2	Combined analysis of efficacy data obtained in the twin studies 1237.5 and 1237.6 - Randomised, double-blind, parallel group studies to assess the efficacy and safety of 52 weeks of once daily treatment of orally inhaled tiotropium + olodaterol fixed dose combination (2.5 µg / 5 µg; 5 µg / 5 µg) (delivered by the Respimat® Inhaler) compared with the individual components (2.5 µg and 5 µg tiotropium, 5 µg olodaterol) (delivered by the Respimat® Inhaler) in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) [TONado™ 1 and TONado™ 2]	Studienbericht (BI, 2014c) Weitere Analysen (BI, 2015b) Publikation (Buhl et al., 2015)

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- [1] American Thoracic Society & European Respiratory Society. 2004. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD. Verfügbar: <http://www.thoracic.org/clinical/copd-guidelines/resources/copddoc.pdf> [Aufgerufen am 30.06.2015].
- [2] Anzueto, A. 2010. Impact of exacerbations on COPD. *Eur Respir Rev*, 19 (116), 113-8.
- [3] BI. 2011a. Clinical Trial Protocol: A randomised, double-blind, parallel group study to assess the efficacy and safety of 52 weeks of once daily treatment of orally inhaled tiotropium + olodaterol fixed dose combination (2.5 µg / 5 µg; 5 µg / 5 µg) (delivered by the RESPIMAT) compared with the individual components (2.5 µg and 5 µg tiotropium, 5 µg olodaterol) (delivered by the RESPIMAT) in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) [TONado™ 2] Document number: U11-1588-01. (Data on file) 11.05.2011
- [4] BI. 2011b. Clinical Trial Protocol: A randomised, double-blind, parallel group study to assess the efficacy and safety of 52 weeks of once daily treatment of orally inhaled tiotropium + olodaterol fixed dose combination (2.5 µg / 5 µg; 5 µg / 5 µg) (delivered by the RESPIMAT) compared with the individual components (2.5 µg and 5 µg tiotropium, 5 µg olodaterol) (delivered by the RESPIMAT) in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) [TONado™ 1]. Document number: U11-1612-01. (Data on file) 11.05.2011
- [5] BI. 2013a. Trial Statistical Analysis Plan: A randomised, double-blind, parallel group study to assess the efficacy and safety of 52 weeks of once daily treatment of orally inhaled tiotropium + olodaterol fixed dose combination (2.5 µg / 5 µg; 5 µg / 5 µg) (delivered by the Respimat® Inhaler compared with the individual components (2.5 µg and 5 µg tiotropium, 5 µg olodaterol) (delivered by the Respimat® Inhaler) in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) [TONado™ 2]. Document number: T13-3008-02. (Data on file) 04.12.2013 Revised.
- [6] BI. 2013b. Trial Statistical Analysis Plan: A randomised, double-blind, parallel group study to assess the efficacy and safety of 52 weeks of once daily treatment of orally inhaled tiotropium + olodaterol fixed dose combination (2.5 µg / 5 µg; 5 µg / 5 µg) (delivered by the Respimat® Inhaler compared with the individual components (2.5 µg and 5 µg tiotropium, 5 µg olodaterol) (delivered by the Respimat® Inhaler) in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) [TONado™ 1]. Document number: T13-3010-03. (Data on file) 31.10.2013 Revised.
- [7] BI 2014a. Clinical Trial Report 1237.6 - A randomised, double-blind, parallel group study to assess the efficacy and safety of 52 weeks of once daily treatment of orally inhaled tiotropium + olodaterol fixed dose combination (2.5 µg / 5 µg; 5 µg / 5 µg) (delivered by the Respimat® Inhaler) compared with the individual components (2.5 µg and 5 µg tiotropium, 5 µg olodaterol) (delivered by the Respimat® Inhaler) in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) [TONado™ 2]. (Data on file) 10.04.2014.

- [8] BI 2014b. Clinical Trial Report 1237.5 - A randomised, double-blind, parallel group study to assess the efficacy and safety of 52 weeks of once daily treatment of orally inhaled tiotropium + olodaterol fixed dose combination (2.5 µg / 5 µg; 5 µg / 5 µg) (delivered by the Respimat[®] Inhaler) compared with the individual components (2.5 µg and 5 µg tiotropium, 5 µg olodaterol) (delivered by the Respimat[®] Inhaler) in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) [TONado™ 1]. (Data on file) 10.04.2014.
- [9] BI 2014c. Clinical Trial Report 1237.9991 (1237.5 and 1237.6 combined) - Combined analysis of efficacy data obtained in the twin studies 1237.5 and 1237.6 - Randomised, double-blind, parallel group studies to assess the efficacy and safety of 52 weeks of once daily treatment of orally inhaled tiotropium + olodaterol fixed dose combination (2.5 µg / 5 µg; 5 µg / 5 µg) (delivered by the Respimat[®] Inhaler) compared with the individual components (2.5 µg and 5 µg tiotropium, 5 µg olodaterol) (delivered by the Respimat[®] Inhaler) in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) [TONado™ 1 and TONado™ 2]. (Data on file) 09.04.2014.
- [10] BI. 2014d. Fachinformation Spiriva[®] Respimat[®] 2,5 Mikrogramm Lösung zur Inhalation. Stand November 2014. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 10.06.2015].
- [11] BI. 2014e. Fachinformation Spiriva[®] 18 Mikrogramm. Stand November 2014. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 17.06.2015].
- [12] BI. 2015a. Fachinformation Spiolto[®] Respimat[®] 2,5 Mikrogramm/2,5 Mikrogramm pro Hub Lösung zur Inhalation. Stand Juli 2015.
- [13] BI 2015b. Weitere Analysen (1237.5 und 1237.6 kombiniert) (Data on file) 28.05.2015 und 02.06.2015.
- [14] Buhl, R., Maltais, F., Abrahams, R., et al. 2015. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2-4). *Eur Respir J*, 45 (4), 969-79.
- [15] Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. 2008. PatientenLeitlinie Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung COPD. Version 1.3. September 2008. Verfügbar: <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/copd/copd-vers1.3-pll.pdf> [Aufgerufen am 30.06.2015].
- [16] Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. 2012. Nationale VersorgungsLeitlinie COPD Langfassung. Version 1.9. Januar 2012. Verfügbar: <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/copd/copd-vers1.9-lang.pdf> [Aufgerufen am 10.06.2015].
- [17] Bundesministerium der Justiz. 1988. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477). Stand: Zuletzt geändert durch Art. 2a G v. 17.12.2014 I 2222. Verfügbar: http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/sgb_5/gesamt.pdf [Aufgerufen am 02.04.2015].
- [18] Bundesministerium der Justiz. 2010. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). Stand: Zuletzt geändert durch Art. 2 G v. 27.3.2014 I 261. Verfügbar: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf> [Aufgerufen am 30.06.2015].

- [19] ClinicalTrials.gov. 2014a. NCT01431274 - Studie 1237.5 Titel: Tiotropium+Olodaterol Fixed Dose Combination (FDC) Versus Tiotropium and Olodaterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Verfügbar: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01431274> [Aufgerufen am 05.06.2015].
- [20] ClinicalTrials.gov. 2014b. NCT01431287 - Studie 1237.6 Titel: Tiotropium +Olodaterol Fixed Dose Combination (FDC) Versus Tiotropium and Olodaterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Verfügbar: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01431287> [Aufgerufen am 05.06.2015].
- [21] EMA. 2012. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Verfügbar: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/08/WC500130880.pdf [Aufgerufen am 02.04.2015].
- [22] EU-CTR. 0000a. 2009-010669-22 - Studie 1237.6 Titel: A randomised, double-blind, parallel group study to assess the efficacy and safety of 52 weeks of once daily treatment of orally inhaled tiotropium plus olodaterol fixed dose combination (2.5 µg. Verfügbar: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010669-22 [Aufgerufen am 05.06.2015].
- [23] EU-CTR. 0000b. 2009-010668-40 - Studie 1237.5 Titel: A randomised, double-blind, parallel group study to assess the efficacy and safety of 52 weeks of once daily treatment of orally inhaled tiotropium + olodaterol fixed dose combination (2.5 µg / 5 µ. Verfügbar: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010668-40 [Aufgerufen am 05.06.2015].
- [24] FDA. 2007. Guidance for Industry - Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Developing Drugs for Treatment. Draft Guidance. Verfügbar: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm071575.pdf> [Aufgerufen am 28.04.2015].
- [25] G-BA. 2014a. 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 – Indacaterol/Glycopyrronium vom 8. Mai 2014. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2791/2014-05-08_AM-RL-XII_Indacaterol-Glycopyrronium_2013-11-15-D-081_TrG.pdf [Aufgerufen am 02.04.2015].
- [26] G-BA. 2014b. Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Indacaterol/Glycopyrronium vom 8. Mai 2014. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2935/2014-05-08_AM-RL-XII_Indacaterol-Glycopyrronium_2013-11-15-D-081_ZD.pdf [Aufgerufen am 02.04.2015].
- [27] G-BA. 2014c. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Stand: November 2014. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-938/VerfO_2014-06-19_iK-2014-11-19.pdf [Aufgerufen am 02.04.2015].
- [28] G-BA. 2014d. 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 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– 17. Juli 2014 (Data on file) 15.05.2015.

- [29] G-BA. 2014e. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-Nutzen-V, Beratungsanforderung 2014-B-104. (Data on file) 15.01.2015.
- [30] G-BA. 2015a. 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 vom 8. Januar 2015. 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 [Aufgerufen am 02.04.2015].
- [31] G-BA. 2015b. Anlage IV zum Abschnitt H der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung. Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V i. V. m. § 17 AM-RL zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-378/AM-RL-IV-Therapiehinweise_2015-05-08.pdf [Aufgerufen am 30.06.2015].
- [32] Geldmacher, H., Biller, H., Herbst, A., et al. 2008. Die Prävalenz der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) in Deutschland. Ergebnisse der BOLD-Studie. *Dtsch Med Wochenschr*, 133 (50), 2609-14.
- [33] Gillissen, A., Buhl, R., Kardos, P., et al. 2008. Studienendpunkte bei der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD): „Minimal Clinically Important Difference“. *Pneumologie*, 62 (3), 149-55.
- [34] GOLD. 2015. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Updated 2015). Verfügbar: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2015.pdf [Aufgerufen am 10.06.2015].
- [35] Hoogendoorn, M., Hoogenveen, R. T., Rutten-van Molken, M. P., et al. 2011. Case fatality of COPD exacerbations: a meta-analysis and statistical modelling approach. *Eur Respir J*, 37 (3), 508-15.
- [36] Hurst, J. R., Vestbo, J., Anzueto, A., et al. 2010. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*, 363 (12), 1128-38.
- [37] ICTRP. 2012. EUCTR2009-010669-22-ES Studie - 1237.6 Titel: Study to assess the efficacy and safety of tiotropium+olodaterol fixed dose combination in patients with COPD. Verfügbar: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-010669-22-ES> [Aufgerufen am 05.06.2015].
- [38] ICTRP. 2013. EUCTR2009-010668-40-IT - Studie 1237.5 Titel: Study to assess the efficacy and safety of tiotropium+olodaterol fixed dose combination in patients with COPD. Verfügbar: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-010668-40-IT> [Aufgerufen am 05.06.2015].
- [39] IQWiG. 2008. IQWiG-Berichte - Jahr: 2008 Nr. 38. Abschlussbericht: Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptor-agonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale – Ergänzungsauftrag. Stand: 05.09.2008. Verfügbar: https://www.iqwig.de/download/A07-01_Abschlussbericht_ICS_LABA_Fixkombinationen_bei_Asthma_bronchiale_Ergaenzungsauftrag.pdf [Aufgerufen am 02.04.2015].
- [40] IQWiG. 2012. IQWiG-Berichte – Nr. 137: Tiotropiumbromid - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar: https://www.iqwig.de/download/A05-18_Abschlussbericht_Tiotropiumbromid-bei-COPD.pdf [Aufgerufen am 02.04.2015].
- [41] IQWiG. 2014a. IQWiG-Berichte – Nr. 205: Indacaterol/Glycopyrronium – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar:

- https://www.iqwig.de/download/A13-40_Indacaterol-Glycopyrronium_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf [Aufgerufen am 28.04.2015].
- [42] IQWiG. 2014b. IQWiG-Berichte - Nr. 248: Umeclidinium/Vilanterol – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand: 13.10.2014. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-560/A14-22_Umeclidinium-Vilanterol_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf [Aufgerufen am 28.04.2015].
- [43] IQWiG. 2015a. Allgemeine Methoden Version 4.2 vom 22.04.2015. Verfügbar: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf [Aufgerufen am 28.04.2015].
- [44] IQWiG. 2015b. Glossar. Verfügbar: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Glossar.pdf [Aufgerufen am 28.04.2015].
- [45] Jones, P. W., Quirk, F. H., Baveystock, C. M., et al. 1992. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis*, 145 (6), 1321-7.
- [46] Jones, P. W. 2005. St. George's Respiratory Questionnaire: MCID. *COPD*, 2 (1), 75-9.
- [47] Jones, P. W., Donohue, J. F., Nedelman, J., et al. 2011. Correlating changes in lung function with patient outcomes in chronic obstructive pulmonary disease: a pooled analysis. *Respir Res*, 12 161.
- [48] Jones, P. W. 2014. Estimation and application of the minimum clinically important difference in COPD. *Lancet Respir Med*, 2 (3), 167-9.
- [49] Kretschman, J., Hagen, B., Altenhofen, L., et al. 2011. Werden bei COPD-Patienten Stufenpläne der Medikation in Abhängigkeit vom Grad der Obstruktion umgesetzt? Ergebnisse aus dem Disease Management Programm (DMP) COPD in der Region Nordrhein [online]. In: *10 Deutscher Kongress für Versorgungsforschung; 18 GAA-Jahrestagung; 20-22.10.2011; Köln, Deutschland 12.10.2011* [Online]. Verfügbar: <http://www.egms.de/static/en/meetings/dkvf2011/11dkvf245.shtml> [Aufgerufen am 10.03.2015].
- [50] Lamprecht, B., McBurnie, M. A., Vollmer, W. M., et al. 2011. COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest*, 139 (4), 752-63.
- [51] Leidy, N. K. & Wyrwich, K. W. 2005. Bridging the gap: using triangulation methodology to estimate minimal clinically important differences (MCIDs). *COPD*, 2 (1), 157-65.
- [52] Leidy, N. K., Murray, L. T., Monz, B. U., et al. 2014. Measuring respiratory symptoms of COPD: performance of the EXACT- Respiratory Symptoms Tool (E-RS) in three clinical trials. *Respir Res*, 15 (1), 124.
- [53] Lemmer, B. 2013. Bronchospasmolytika und Antihistaminika. In: SCHWABE, U. & PFAFFRATH, D. (Hrsg.) *Arzneimittelverordnungsreport 2013*. Springer-Verlag Belin, Heidelberg.
- [54] Mahler, D. A., Weinberg, D. H., Wells, C. K., et al. 1984. The measurement of dyspnea. Contents, interobserver agreement, and physiologic correlates of two new clinical indexes. *Chest*, 85 (6), 751-8.
- [55] Make, B. J., Eriksson, G., Calverley, P. M., et al. 2015. A score to predict short-term risk of COPD exacerbations (SCOPEX). *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 10 201-9.
- [56] Moher, D., Hopewell, S., Schulz, K. F., et al. 2010. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*, 340 c869.

- [57] Nordrheinische Gemeinsame Einrichtung. Disease-Management-Programme GbR. 2013. Qualitätssicherungsbericht 2013. Disease-Management-Programme in Nordrhein. Verfügbar: https://www.kvno.de/downloads/quali/qualbe_dmp13.pdf.
- [58] Nowak, D., Dietrich, E. S., Oberender, P., et al. 2004. Krankheitskosten von COPD in Deutschland. *Pneumologie*, 58 (12), 837-44.
- [59] O'Donnell, D. E. & Laveneziana, P. 2007. Dyspnea and activity limitation in COPD: mechanical factors. *COPD*, 4 (3), 225-36.
- [60] PharmNet.Bund. 0000a. 2009-010668-40 - Studie 1237.5 Titel: A randomised, double-blind, parallel group study to assess the efficacy and safety of 52 weeks of once daily treatment of orally inhaled tiotropium + olodaterol fixed dose combination (2.5 mug / 5 mug; 5 mug / 5 mug) (delivered by the Respimat[®] Inhaler compared with the individual components (2.5 mug and 5 mug tiotropium, 5 mug olodaterol) (delivered by the Respimat[®] Inhaler) in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) [TONadoTM1]. Verfügbar: https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=4&docId=7&_changebranch=true [Aufgerufen am 05.06.2015].
- [61] PharmNet.Bund. 0000b. 2009-010669-22 - Studie 1237.6 Titel: A randomised, double-blind, parallel group study to assess the efficacy and safety of 52 weeks of once daily treatment of orally inhaled tiotropium + olodaterol fixed dose combination (2.5 mug / 5 mug; 5 mug / 5 mug) (delivered by the Respimat[®] Inhaler) compared with the individual components (2.5 mug and 5 mug tiotropium, 5 mug olodaterol) (delivered by the Respimat[®] Inhaler) in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) [TONadoTM 2]. Verfügbar: https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=4&docId=8&_changebranch=true [Aufgerufen am 05.06.2015].
- [62] Rodriguez-Roisin, R. 2000. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest*, 117 (5 Suppl 2), 398S-401S.
- [63] Santanello, N. C., Zhang, J., Seidenberg, B., et al. 1999. What are minimal important changes for asthma measures in a clinical trial? *Eur Respir J*, 14 (1), 23-7.
- [64] Schulz, K. F., Altman, D. G., Moher, D., et al. 2010. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*, 340 c332.
- [65] Spencer, S., Calverley, P. M., Burge, P. S., et al. 2004. Impact of preventing exacerbations on deterioration of health status in COPD. *Eur Respir J*, 23 (5), 698-702.
- [66] Swigris, J. J., Brown, K. K., Behr, J., et al. 2010. The SF-36 and SGRQ: validity and first look at minimum important differences in IPF. *Respir Med*, 104 (2), 296-304.
- [67] Vogelmeier, C., Buhl, R., Criege, C. P., et al. 2007. Leitlinie der Deutschen Atemwegliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem. *Pneumologie*, 61 (5), e1-40.
- [68] Witek, T. J., Jr. & Mahler, D. A. 2003. Minimal important difference of the transition dyspnoea index in a multinational clinical trial. *Eur Respir J*, 21 (2), 267-72.
- [69] Wong, S. S., Wilczynski, N. L. & Haynes, R. B. 2006. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc*, 94 (4), 451-5.
- [70] Wouters, E. F., Postma, D. S., Fokkens, B., et al. 2005. Withdrawal of fluticasone propionate from combined salmeterol/fluticasone treatment in patients with COPD

causes immediate and sustained disease deterioration: a randomised controlled trial. *Thorax*, 60 (6), 480-7.

- [71] ZuWallack, R. 2007. How are you doing? What are you doing? Differing perspectives in the assessment of individuals with COPD. *COPD*, 4 (3), 293-7.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁸] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

¹⁸ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE(R) and Ovid OLDMEDLINE(R)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	08.06.2015
Zeitsegment	1946 bis heute
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. (2006)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Pulmonary Disease, Chronic Obstructive/	38926
2	COPD*.mp.	28814
3	(chronic* adj1 obstruct* adj3 (lung* or pulmon* or airway* or bronch*)).mp.	44931
4	1 or 2 or 3	61706
5	tiotropium*.mp.	1154
6	spiriva*.mp.	56
7	thiotropium*.mp.	9
8	Ba 679 BR.mp.	8
9	Ba-679-BR.mp.	8
10	Ba679BR.mp.	2
11	5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	1158
12	olodaterol*.mp.	44
13	striverdi*.mp.	4
14	BI 1744 CL.mp.	4
15	BI1744CL.mp.	1
16	BI-1744-CL.mp.	4
17	spiolto*.mp.	0
18	12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17	46
19	4 and 11 and 18	16
20	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	660633
21	19 and 20	5

Datenbankname	EMBASE Classic+Embase
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	08.06.2015
Zeitsegment	1947 bis 05. Juni 2015
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. (2006)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp chronic obstructive lung disease/	80228
2	COPD*.mp.	47221
3	(obstruct* adj1 chronic* adj3 (lung* or pulmon* or airway* or bronch*)).mp.	88205
4	1 or 2 or 3	97446
5	tiotropium*.mp.	3959
6	spiriva*.mp.	522
7	thiotropium*.mp.	14
8	Ba 679 BR.mp.	24
9	Ba-679-BR.mp.	24
10	Ba679BR.mp.	2
11	5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	3966
12	olodaterol*.mp.	172
13	striverdi*.mp.	9
14	BI 1744 CL.mp.	19
15	BI1744CL.mp.	1
16	BI-1744-CL.mp.	19
17	spiolto*.mp.	0
18	12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17	180
19	4 and 11 and 18	115
20	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	1226172
21	19 and 20	60

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	08.06.2015
Zeitsegment	Mai 2015
Suchfilter	keiner

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Pulmonary Disease, Chronic Obstructive/	2088
2	COPD*.mp.	7138
3	(chronic* adj1 obstruct* adj3 (lung* or pulmon* or airway* or bronch*)).mp.	5708
4	1 or 2 or 3	9397
5	tiotropium*.mp.	783
6	spiriva*.mp.	37
7	thiotropium*.mp.	2
8	Ba 679 BR.mp.	1
9	Ba-679-BR.mp.	1
10	Ba679BR.mp.	1
11	5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	790
12	olodaterol*.mp.	42
13	striverdi*.mp.	0
14	BI 1744 CL.mp.	0
15	BI1744CL.mp.	0
16	BI-1744-CL.mp.	0
17	spiolto*.mp.	0
18	12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17	42
19	4 and 11 and 18	13

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	05.06.2015
Suchstrategie	(striverdi OR olodaterol) AND (spiriva OR tiotropium) [Intervention]
Treffer	25

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	05.06.2015
Suchstrategie	(olodaterol OR "BI 1744 CL") AND (spiriva OR tiotropium OR "Ba 679 BR")
Treffer	17

Studienregister	WHO-ICTRP [Intervention]
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	05.06.2015
Suchstrategie 1	olodaterol AND tiotropium
Treffer	15
Suchstrategie 2	olodaterol AND spiriva
Treffer	10
Suchstrategie 3	olodaterol AND Ba 679 BR
Treffer	5
Suchstrategie 4	tiotropium AND BI 1744 CL
Treffer	6
Suchstrategie 5	BI 1744 CL AND spiriva
Treffer	3
Suchstrategie 6	BI 1744 CL AND Ba 679 BR
Treffer	1
Gesamt (mit Duplikaten)	40
Gesamt (ohne Duplikate)	17 (18 Treffer, aber 2 Einträgen für die Studie 1237.19)

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	05.06.2015
Suchstrategie 1	olodaterol ODER BI 1744 CL UND tiotropium [Textfelder]
Treffer	14
Suchstrategie 2	olodaterol ODER BI 1744 CL [Textfelder] UND ?tiotropium? [active substance]
Treffer	14
Gesamt (mit Duplikaten)	28
Gesamt (ohne Duplikate)	14

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#	Im Volltext ausgeschlossene Publikationen	Ausschlussgrund
[1]	The Medical Letter, INC. 2015. Olodaterol (Striverdi Respimat) for COPD. <i>Medical Letter on Drugs and Therapeutics</i> , 57, 1-3.	keine RCT (Übersichtsartikel)
[2]	Aalbers, R., Reza Maleki-Yazdi, M., Hamilton, A., et al. 2012. Dose-finding study for tiotropium and olodaterol when administered in combination via the Respimat inhaler in patients with COPD [Abstract]. <i>European Respiratory Journal</i> , 40, 525s [P2882].	keine Vollpublikation verfügbar (Conference Abstract)
[3]	Derom, E., Westerman, J., Groenke, L., et al., 2014. The 24-hour lung function profile of once-daily tiotropium and olodaterol fixed-dose combination compared with placebo and monotherapies in chronic obstructive pulmonary disease [Abstract]. <i>American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine</i> , 189 [A6727].	Studiendauer zu kurz (6 Wochen)

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#	Identifikationsnummer	Titel	Ausschlussgrund
clinicaltrials.gov			
[1]	NCT00696020	Combination of Orally Inhaled BII744CL/Tiotropium Bromide in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 05.06.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00696020	Studiendauer zu kurz
[2]	NCT00720499	Efficacy and Safety of 4 Weeks of Treatment With Orally Inhaled BI1744/Tiotropium Bromide in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 05.06.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00720499	Studiendauer zu kurz
[3]	NCT01040403	Determining Optimal Free Dose Combination of Tiotropium Bromide and BI 1744 CL in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 05.06.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01040403	Studiendauer zu kurz, freie Kombination
[4]	NCT01040689	Characterization of 24 Hour Spirometry Profiles of Inhaled BI 1744 CL and Inhaled Tiotropium Bromide in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 05.06.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01040689	falsche Intervention (Vergleich Olodaterol vs. Tiotropium)
[5]	NCT01040728	A Randomized, Double-Blind, 4-way Crossover Study to Evaluate the Efficacy of of 24 Hour Spirometry Profiles of Inhaled BI 1744 CL and Inhaled Tiotropium Bromide in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 05.06.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01040728	falsche Intervention (Vergleich Olodaterol vs. Tiotropium)

#	Identifikationsnummer	Titel	Ausschlussgrund
[6]	NCT01525615	A Study to Determine the Effect of Tiotropium + Olodaterol Fixed Dose Combination on Exercise Endurance Time During Constant Work Load Cycle Test in COPD. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 05.06.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01525615	Studiendauer zu kurz
[7]	NCT01533922	Effect on Exercise Endurance and Lung Hyperinflation of Tiotropium + Olodaterol in COPD Patients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 05.06.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01533922	Studiendauer zu kurz
[8]	NCT01533935	Effect on Exercise Endurance and Lung Hyperinflation of Tiotropium + Olodaterol in COPD Patients.. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 05.06.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01533935	Studiendauer zu kurz
[9]	NCT01536262	Japan Long-term Safety for Tiotropium Plus Olodaterol. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 05.06.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01536262	falsche Vergleichstherapie
[10]	NCT01559116	Characterization of 24-hour Lung Function Profiles of Inhaled Tiotropium + Olodaterol Fixed Dose Combination in Patients Suffering From Chronic Obstructive Pulmonary Disease. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 05.06.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01559116	Studiendauer zu kurz
[11]	NCT01694771	Co-administration of Olodaterol Respimat® and Tiotropium Handihaler®. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 05.06.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01694771	falsche Intervention (freie Kombination)
[12]	NCT01696058	Co-administration of Olodaterol Respimat® and Tiotropium Handihaler®. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 05.06.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01696058	falsche Intervention (freie Kombination)
[13]	NCT01703845	A Study to Characterize Pharmacokinetics of Tiotropium + Olodaterol Fixed-dose Combination in Japanese Patients With COPD.. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 05.06.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01703845	Studiendauer zu kurz
[14]	NCT01964352	Tiotropium + Olodaterol Fixed Dose Combination (FDC) in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (OTEMTO 1). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 05.06.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01964352	Studiendauer zu kurz
[15]	NCT01969721	Characterization of Lung Function Profile of Inhaled Tiotropium + Olodaterol Fixed Dose Combination Compared to Fluticasone Propionate + Salmeterol Fixed Dose Combination in COPD Patients. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 05.06.2015]. Verfügbar unter:	Studiendauer zu kurz

#	Identifikationsnummer	Titel	Ausschlussgrund
		http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01969721	
[16]	NCT02006732	Tiotropium+Olodaterol Fixed Dose Combination (FDC) in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (OTEMTO 2). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 05.06.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02006732	Studiendauer zu kurz
[17]	NCT02030535	Study to Evaluate the Effect on Lung Function and ECG When a Combination of Tiotropium Plus Olodaterol is Administered to Patients With COPD Either From a Single Inhaler or Each Compound is Administered After Each Other From Two Different Inhalers. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 05.06.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02030535	Studiendauer zu kurz (Einzeldosis)
[18]	NCT02085161	To Evaluate the Effect of Inhaled Medication Together With Exercise and Activity Training on Exercise Capacity and Daily Activities in Patients With Chronic Lung Disease With Obstruction of Airways. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 05.06.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02085161	Studiendauer zu kurz
[19]	NCT02173769	Changes in Physical Functioning in Patients With COPD During Therapy With a Combination Inhalation Therapy. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 05.06.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02173769	keine RCT
[20]	NCT02231177	Pharmacokinetics and Safety of BI 1744 CL Plus Tiotropium Bromide in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 05.06.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02231177	Studiendauer zu kurz
[21]	NCT02259946	Study to Investigate Safety and Tolerability of BI 1744 CL in Free Dose Combination With Tiotropium Bromide Both Administered by Respimat® in Healthy Male Volunteers. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 05.06.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02259946	falsche Patientenpopulation (gesunde Probanden)
[22]	NCT02259959	Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Multiple Rising Inhalative Doses of BI 1744 CL in Fixed Dose Combination With Tiotropium Bromide in Healthy Male Volunteers. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 05.06.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02259959	falsche Patientenpopulation (gesunde Probanden)
[23]	NCT02296138	Comparing the Efficacy of Tiotropium + Olodaterol (5/5 µg) Fixed Dose Combination (FDC) Over Tiotropium 5µg in Reducing Moderate to Severe Exacerbations in Patients With Severe to Very Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease.. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 05.06.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02296138	laufend, keine Ergebnisse verfügbar

#	Identifikationsnummer	Titel	Ausschlussgrund
EU-CTR			
[24]	2007-005087-26	Randomised, Double-Blind, Parallel Group Study to Assess the Efficacy and Safety of 4 Weeks of Once Daily Treatment of 3 Doses of Orally Inhaled BI 1744 CL, each in fixed dose combination with 5µg EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.06.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005087-26	Studiendauer zu kurz
[25]	2008-000562-23	Randomised, Double-Blind, Cross-over Study to Assess the Efficacy and Safety of 4 Weeks of Once Daily Treatment of 2 Doses of Orally Inhaled BI 1744 CL, each in fixed dose combination (FDC) with 5µ.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.06.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000562-23	Studiendauer zu kurz
[26]	2009-014417-27	Randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, 4-way cross-over study to characterise the 24-hour FEV1-time profiles of BI 1744 CL 5µg and 10µg (oral inhalation, delivered by the Respi.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.06.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014417-27	falsche Intervention (Vergleich Olodaterol vs. Tiotropium)
[27]	2009-014418-86	Randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, 4-way cross-over study to characterise the 24-hour FEV1-time profiles of BI 1744 CL 5µg and 10µg (oral inhalation, delivered by the Respi.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.06.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014418-86	falsche Intervention (Vergleich Olodaterol vs. Tiotropium)
[28]	2009-014880-38	A randomised, double-blind, 8 treatments, 4 periods, incomplete crossover study to determine the optimal free dose combination of BI 1744 CL and tiotropium bromide (both delivered by the Respimat® EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.06.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014880-38	Studiendauer zu kurz, freie Kombination
[29]	2011-004253-11	A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to determine the effect of 12 weeks treatment of orally inhaled tiotropium + olodaterol fixed dose combination (2.5/5 µg, 5/5 µ.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.06.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004253-11	Studiendauer zu kurz
[30]	2011-004659-37	A randomised, double-blind, 5 treatment arms, 4-period, incomplete cross-over study to determine the effect of 6 weeks treatment of orally inhaled tiotropium + olodaterol fixed dose combination (F.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.06.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004659-37	Studiendauer zu kurz

#	Identifikationsnummer	Titel	Ausschlussgrund
[31]	2011-004660-30	A randomised, double-blind, 5 treatment arms, 4-period, incomplete cross-over study to determine the effect of 6 weeks treatment of orally inhaled tiotropium + olodaterol fixed dose combination (F.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.06.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004660-30	Studiendauer zu kurz
[32]	2011-004710-42	Randomised, double-blind, placebo-controlled, 6 treatment, 4 period, incomplete cross-over trial to characterise the 24-hour lung function profiles of tiotropium + olodaterol fixed dose combination.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.06.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004710-42	Studiendauer zu kurz
[33]	2013-000808-41	Randomized, double-blind, double-dummy, active-controlled, 4 period complete cross-over study to compare the effect on lung function of 6 weeks once daily treatment with orally inhaled tiotropium+o.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.06.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000808-41	Studiendauer zu kurz
[34]	2013-002243-29	A randomised, double-blind, placebo- and active-controlled parallel group study to assess the efficacy of 12 weeks of once daily treatment of two doses of orally inhaled tiotropium + olodaterol fix.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.06.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002243-29	Studiendauer zu kurz
[35]	2013-002264-24	A randomised, double-blind, placebo- and active-controlled parallel group study to assess the efficacy of 12 weeks of once daily treatment of two doses of orally inhaled tiotropium+ oldaterol fixed.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.06.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002264-24	Studiendauer zu kurz
[36]	2013-002652-32	A randomised, placebo-controlled, double-blind, single dose, cross-over study to evaluate the efficacy and safety of orally inhaled tiotropium + olodaterol as both a fixed dose combination and a fr.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.06.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002652-32	Studiendauer zu kurz (Einzeldosis)
[37]	2013-002671-18	An exploratory, 12 week, randomised, partially double-blinded, placebo-controlled parallel group trial to explore the effects of once daily treatments of orally inhaled tiotropium + olodaterol fixe.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.06.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002671-18	Studiendauer zu kurz

#	Identifikationsnummer	Titel	Ausschlussgrund
[38]	2014-002275-28	A randomised, double-blind, active-controlled parallel group study to evaluate the effect of 52 weeks of once daily treatment of orally inhaled tiotropium + olodaterol fixed dose combination compar.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.06.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002275-28	keine Ergebnisse verfügbar
WHO-ICTRP			
[39]	CTRI/2015/03/005597 [Studie 1237.19] EUCTR2014-002275-28-FI [Studie 1237.19]	To compare the effect of Tiotropium 5 ug and Olodaterol 5 ug in fixed dose combination over Tiotropium 5 ug in reducing Moderate to severe worsening of a disease in patients with severe to very severe Chronic Obstructive Pulmonary disease. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.06.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2015/03/005597 Comparing the efficacy of tiotropium + olodaterol (5/5 µg) fixed dose combination (FDC) over tiotropium 5µg in reducing moderate to severe exacerbations in patients with severe to very severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 05.06.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002275-28-FI	keine Ergebnisse verfügbar
[40]	EUCTR2007-005087-26-DE	Randomised, Double-Blind, Parallel Group Study to Assess the Efficacy and Safety of 4 Weeks of Once Daily Treatment of 3 Doses of Orally Inhaled BI 1744 CL, each in fixed dose combination with 5µg Tiotropium Bromide (Delivered by the Respimat® Inhaler) compared with 5µg Tiotropium Bromide Monoproduct (Delivered by the Respimat® Inhaler) in Patients with COPD - Efficacy and Safety of 4 Weeks Once Daily Orally Inhaled fixed dose combination BI 1744/Tiotropium. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 05.06.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-005087-26-DE	Studiendauer zu kurz
[41]	EUCTR2008-000562-23-BE	Randomised, Double-Blind, Cross-over Study to Assess the Efficacy and Safety of 4 Weeks of Once Daily Treatment of 2 Doses of Orally Inhaled BI 1744 CL, each in fixed dose combination (FDC) with 5µg Tiotropium Bromide (Delivered by the Respimat® Inhaler) in Patients with COPD - Efficacy and Safety of 4 Weeks QD orally inhaled FDC BI 1744/tiotropium via RESPIMAT in COPD. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 05.06.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000562-23-BE	Studiendauer zu kurz

#	Identifikationsnummer	Titel	Ausschlussgrund
[42]	EUCTR2011-004253-11-FI	The effect of Tiotropium+olodaterol fixed dose combination on exercise endurance time during constant work load cycle test in patients with COPD. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 05.06.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004253-11-FI	Studiendauer zu kurz
[43]	EUCTR2011-004659-37-BE	Tiotropium+olodaterol FDC in COPD and the effect on exercise tolerance. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 05.06.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004659-37-BE	Studiendauer zu kurz
[44]	EUCTR2011-004660-30-NL	Tiotropium+olodaterol FDC in COPD and the effect on exercise tolerance. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 05.06.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004660-30-NL	Studiendauer zu kurz
[45]	EUCTR2011-004710-42-DE	Characterization of 24-hour Lung Function Profiles of Inhaled Tiotropium + Olodaterol Fixed Dose Combination in Patients suffering from Chronic Obstructive Pulmonary Disease. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 05.06.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004710-42-DE	Studiendauer zu kurz
[46]	EUCTR2013-000808-41-ES	Characterization of lung function profile of inhaled tiotropium + olodaterol fixed dose combination compared to fluticasone propionate + salmeterol fixed dose combination in COPD patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.06.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000808-41-ES	Studiendauer zu kurz
[47]	EUCTR2013-002243-29-FI	Tiotropium + olodaterol Fixed Dose Combination (FDC) in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 05.06.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002243-29-FI	Studiendauer zu kurz
[48]	EUCTR2013-002264-24-SE	Tiotropium+Olodaterol Fixed Dose Combination (FDC) in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.06.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002264-24-SE	Studiendauer zu kurz
[49]	EUCTR2013-002652-32-DE	Study to evaluate the effect on lung function and ECG when a combination of tiotropium plus olodaterol is administered to patients with COPD either from a single inhaler or each compound is administered after each other from two different inhalers. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 05.06.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002652-32-DE	Studiendauer zu kurz (Einzeldosis)

#	Identifikationsnummer	Titel	Ausschlussgrund
[50]	EUCTR2013-002671-18-GB	To evaluate the effect of inhaled medication together with exercise and activity training on exercise capacity and daily activities in patients with chronic lung disease with obstruction of airways. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 05.06.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002671-18-GB	Studiendauer zu kurz
[51]	NCT01536262	Japan Long-term Safety for Tiotropium Plus Olodaterol. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.06.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01536262	Falsche Vergleichstherapie
[52]	NCT01703845	A Study to Characterize Pharmacokinetics of Tiotropium + Olodaterol Fixed-dose Combination in Japanese Patients With COPD. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.06.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01703845	Studiendauer zu kurz
[53]	NCT02231177	Pharmacokinetics and Safety of BI 1744 CL Plus Tiotropium Bromide in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.06.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02231177	Studiendauer zu kurz
PharmNet.Bund			
[54]	2007-005087-26	Randomised, Double-Blind, Parallel Group Study to Assess the Efficacy and Safety of 4 Weeks of Once Daily Treatment of 3 Doses of Orally Inhaled BI 1744 CL, each in fixed dose combination with 5µg Tiotropium Bromide (Delivered by the Respimat® Inhaler) compared with 5µg Tiotropium Bromide Monoproduct (Delivered by the Respimat® Inhaler) in Patients with COPD. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 05.06.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Studiendauer zu kurz
[55]	2008-000562-23	Randomised, Double-Blind, Cross-over Study to Assess the Efficacy and Safety of 4 Weeks of Once Daily Treatment of 2 Doses of Orally Inhaled BI 1744 CL, each in fixed dose combination (FDC) with 5µg Tiotropium Bromide (Delivered by the Respimat® Inhaler) in Patients with COPD. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 05.06.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Studiendauer zu kurz

#	Identifikationsnummer	Titel	Ausschlussgrund
[56]	2009-014417-27	Randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, 4-way cross-over study to characterise the 24-hour FEV1-time profiles of BI 1744 CL 5µg and 10µg (oral inhalation, delivered by the Respimat® Inhaler) and tiotropium bromide 18µg (oral inhalation, delivered by the HandiHaler®) after 6 weeks of treatment in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 05.06.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	falsche Intervention (Vergleich Olodaterol vs. Tiotropium)
[57]	2009-014418-86	Randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, 4-way cross-over study to characterise the 24-hour FEV1-time profiles of BI 1744 CL 5µg and 10µg (oral inhalation, delivered by the Respimat® Inhaler) and tiotropium bromide 18µg (oral inhalation, delivered by the HandiHaler®) after 6 weeks of treatment in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 05.06.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	falsche Intervention (Vergleich Olodaterol vs. Tiotropium)
[58]	2009-014880-38	A randomised, double-blind, 8 treatments, 4 periods, incomplete crossoverstudy to determine the optimal free dose combination of BI 1744 CL and tiotropium bromide (both delivered by the Respimat®Inhaler) after 4 weeks once daily treatment in patients with COPD. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 05.06.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Studiendauer zu kurz, freie Kombination
[59]	2011-004253-11	A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to determine the effect of 12 weeks treatment of orally inhaled tiotropium + olodaterol fixed dose combination (2.5/5 µg, 5/5 µg) delivered by the Respimat® Inhaler, on exercise endurance time during constant work rate cycle ergometry in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (Torracto™). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 05.06.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Studiendauer zu kurz
[60]	2011-004659-37	A randomised, double-blind, 5 treatment arms, 4-period, incomplete cross-over study to determine the effect of 6 weeks treatment of orally inhaled tiotropium + olodaterol fixed dose combination (FDC) (2.5 / 5 µg; and 5 / 5 µg) (delivered by the Respimat® Inhaler) compared with tiotropium (5 µg), olodaterol (5 µg) and placebo (delivered by the Respimat® Inhaler) on lung hyperinflation and exercise endurance time during constant work rate cycle ergometry in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) [MORACTO™ 1]. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 05.06.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Studiendauer zu kurz

#	Identifikationsnummer	Titel	Ausschlussgrund
[61]	2011-004660-30	A randomised, double-blind, 5 treatment arms, 4-period, incomplete cross-over study to determine the effect of 6 weeks treatment of orally inhaled tiotropium + olodaterol fixed dose combination (FDC) (2.5 / 5 µg; and 5 / 5 µg) (delivered by the Respimat® Inhaler) compared with tiotropium (5 µg), olodaterol (5 µg) and placebo (delivered by the Respimat® Inhaler) on lung hyperinflation and exercise endurance time during constant work rate cycle ergometry in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) [MORACTO™ 2]. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 05.06.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Studiendauer zu kurz
[62]	2013-000808-41	Randomized, double-blind, double-dummy, active-controlled, 4 period complete cross-over study to compare the effect on lung function of 6 weeks once daily treatment with orally inhaled tiotropium+olodaterol fixed dose combination delivered by the Respimat® inhaler vs. 6 weeks twice daily treatment with fluticasone propionate+salmeterol fixed dose combination delivered by the Accuhaler® in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 05.06.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Studiendauer zu kurz
[63]	2013-002652-32	A randomised, placebo-controlled, double-blind, single dose, cross-over study to evaluate the efficacy and safety of orally inhaled tiotropium + olodaterol as both a fixed dose combination and a free combination (both delivered by the Respimat® inhaler) in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 05.06.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Studiendauer zu kurz (Einzeldosis)
[64]	2013-002671-18	An exploratory, 12 week, randomised, partially double-blinded, placebo-controlled parallel group trial to explore the effects of once daily treatments of orally inhaled tiotropium + olodaterol fixed dose combination or tiotropium (both delivered by Respimat® inhaler), supervised exercise training and behavior modification on exercise capacity and physical activity in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 05.06.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Studiendauer zu kurz

#	Identifikationsnummer	Titel	Ausschlussgrund
[65]	2014-002275-28	A randomised, double-blind, active-controlled parallel group study to evaluate the effect of 52 weeks of once daily treatment of orally inhaled tiotropium + olodaterol fixed dose combination compared with tiotropium on Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) exacerbation in patients with severe to very severe COPD. [DYNAGITO]. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 05.06.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	keine Ergebnisse verfügbar

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-201 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-201 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-201 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TONADO 1

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit der 52-wöchigen Behandlung mit der Fixkombination aus Tiotropium+Olodaterol (2,5/5 µg; 5/5 µg) zur Inhalation mit dem Respimat [®] -Inhalator, verglichen mit den Einzelkomponenten 2,5 µg Tiotropium, 5 µg Tiotropium und 5 µg Olodaterol, ebenfalls mittels des Respimat [®] -Inhalators verabreicht, bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD).
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studie mit Parallelgruppendesign Zuteilungsverhältnis: 1:1:1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><u>1. Globale Protokolländerung (07. 10.2011):</u> Veränderung im Ablauf von Visite 7, Hinzunahme einer Lungenfunktionsanalyse (Pulmonary Function Testing PFT) Berichterstattung eines jeden damit zusammenhängenden schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses (SUE)</p> <p><u>2. Globale Protokolländerung (29.08.2012):</u> Ausweitung der Maßnahmen im Falle eines vorzeitigen Therapieabbruchs; Einschluss aller SUE in die Adjudizierung; Spezifizierung der Beschreibung von Notfallbehandlung bei Visite 7 und ein Tag danach; Plausibilitätschecks zwischen Tagebüchern und Respimat; forciertes Einsekundenvolumen (FEV₁) und forcierte Vitalkapazität (FVC) als weitere zu analysierende Endpunkte; Änderung in der Berichterstattung der SUE: Definition einer Liste von unerwünschten Ereignissen (UE), die immer als SUE angesehen werden; weitere Spezifikationen bezüglich Empfängnisverhütung und Schwangerschaftstests bei Follow-up Visiten; Anweisungen für die klinische Auswertung von Leberschädigungen.</p> <p><u>Lokale Änderung für Japan (22.09.2011):</u> Ausschlusskriterium: Ausschluss von Patienten mit Engwinkelglaukom oder Harnabgangsstörung aufgrund Prostatahyperplasie, entstanden durch die Studienteilnahme.</p> <p><u>Lokale Änderung für Indien (02.03.2012):</u> Einschlusskriterium: Einschluss von Patienten</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>von höchstens 80 Jahren gemäß der indischen Gesundheitsbehörde.</p> <p><u>3. Globale Protokolländerung (28.10.2013):</u></p> <p>Administrative Überarbeitung des Studienprotokolls; Zeitpunkte wurden zu der Liste der primären, sekundären und weiterer Endpunkte hinzugefügt; Aufteilen von Endpunkten in sekundäre und weitere Endpunkte; 10 Endpunkte wurden von sekundären zu weiteren Endpunkten; Ausweitung der Liste von weiteren Endpunkten, die die COPD-Exazerbationen beschreiben; separate Endpunkte moderat/schwerwiegende und schwerwiegende COPD-Exazerbation (Analyse für gesamte Population und für Subpopulationen); Functional Performance Inventory (FPI) als weiterer Endpunkt eingestuft; Klärung des Zeitablaufes für die Transition Dyspnea Index (TDI)-Komponentenscores; Definition von Patienten mit vorhergehender COPD-Exazerbation; einseitige Überlegenheitstests wurden zu zweiseitigen Tests geändert, zugehöriger einseitiger Fehler erster Art von 0,025 wurde zu zweiseitigem Fehler erster Art von 0,05 geändert (veränderte statistische Standards und bessere Interpretation der Ergebnisse); Vergleich von Tiotropium+Olodaterol 2,5 µg/5 µg versus Tiotropium 5 µg wurde zur hierarchischen Testsequenz hinzugefügt.</p> <p><u>Veränderungen des statistischen Analyseplans vor Datenbankschluss:</u></p> <p>Subgruppenanalysen für die primären Endpunkte FEV₁ AUC₀₋₃ und FEV₁ zu Woche 24 gemäß Anforderungen der amerikanischen Gesundheitsbehörde (Food and Drug Administration, FDA): Geschlecht (männlich, weiblich), Alter (<65, 65 bis <75, 75 bis <85, ≥85), Ethnizität (Indianer/Ureinwohner Alaskas, Asiaten, Schwarz/Afroamerikaner, Hawaiianer/Inselbewohner Pazifik, Kaukasisch), Region: Westeuropa, Osteuropa, Ostasien, Indien, Lateinamerika, Nordamerika, Australien/Neuseeland/Südafrika.</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <p>1) Alle Patienten mussten vor der Studienteilnahme eine Einwilligungserklärung unterschreiben.</p> <p>2) Diagnostizierte COPD; relativ stabile</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Atemwegsobstruktion mit einem post-Bronchodilatator $FEV_1 < 80\%$ und einem post-Bronchodilatator $FEV_1/FVC < 70\%$ bei der ersten Visite.</p> <p>3) Männliche oder weibliche Patienten, 40 Jahre oder älter.</p> <p>4) Aktuelle Raucher oder ehemalige Raucher; mehr als 10 Packungsjahre.</p> <p>5) Patienten mussten in der Lage sein, technisch akzeptable Lungenfunktionsanalysen und Messungen des expiratorischen Spitzenfluss (Peak Expiratory Flow, PEF) auszuführen, Patiententagebuch zu führen und alle anderen im Protokoll definierten Beurteilungen (z. B. Beantworten der Fragebögen) abzugeben.</p> <p>6) Patienten mussten in der Lage sein, den Respimat[®] sowie ein Dosieraerosol korrekt anzuwenden.</p> <p>Lokale Änderung für Indien: Einschluss von Patienten von höchstens 80 Jahren gemäß der indischen Gesundheitsbehörde.</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <p>1) Patienten mit signifikanter anderer Erkrankung (Studienteilnahme gefährdet Patienten, Patient beeinflusst Studienergebnisse, Bedenken, dass Patient nicht fähig ist, an der Studie teilzunehmen).</p> <p>2) Patienten mit klinisch relevanten abnormalen Ausgangswerten in Hämatologie, Blutchemie, Harnstatus; alle Patienten mit Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (SGOT) $> 2 \times$ Upper limit of Normal (ULN), Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (SGPT) $< 2 \times$ ULN, Bilirubin $> 2 \times$ ULN, Kreatinin $> 2 \times$ ULN.</p> <p>3) Patienten mit einer Asthma-Vorgeschichte; bei allergischem Schnupfen oder Allergie musste Asthma ausgeschlossen werden.</p> <p>4) Diagnose einer Hyperthyreose.</p> <p>5) Diagnose einer paroxysmalen Tachykardie (mehr als 100 Schläge pro Minute).</p> <p>6) Herzinfarkt innerhalb eines Jahres vor der Screening-Visite.</p> <p>7) Instabile oder lebensbedrohende Herzrhythmusstörungen.</p> <p>8) Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz innerhalb des letzten Jahres.</p> <p>9) Bekannte aktive Tuberkulose.</p> <p>10) Bösartiger Tumor, aufgrund dessen sich der Patient innerhalb der letzten 5 Jahre einer</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Resektion, Bestrahlungstherapie oder Chemotherapie unterziehen musste. Patienten mit behandeltem Basalzellenkarzinom waren erlaubt.</p> <p>11) Vorausgehende lebensbedrohende Lungenobstruktion.</p> <p>12) vorbestehende zystische Fibrose.</p> <p>13) klinisch erwiesene Bronchiektase.</p> <p>14) vorbestehender signifikanter Alkohol- oder Drogenmissbrauch.</p> <p>15) Patienten mit Thorakotomie mit Lungenresektion.</p> <p>16) Patienten, die mit oral oder transdermal verabreichten Beta-Mimetika behandelt wurden.</p> <p>17) Patienten, die mit instabilen oder zu hohen Dosen an oralen Kortikosteroiden behandelt wurden (10 mg Prednison pro Tag oder 20 mg jeden zweiten Tag.)</p> <p>18) Patienten, die regelmäßig eine Sauerstofftherapie für mehr als eine Stunde täglich erhalten und nach der Meinung des Prüfarztes nicht dazu in der Lage sind, während der klinischen Visiten darauf zu verzichten.</p> <p>19) Patienten, die in den sechs Wochen vor der ersten Visite ein Lungen-Rehabilitationsprogramm absolviert haben oder aktuell in solch einem Rehabilitationsprogramm sind.</p> <p>20) Patienten, die ein Studienmedikament innerhalb des ersten Monats oder sechs Halbwertszeiten vor der ersten Visite eingenommen haben.</p> <p>21) Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Beta-Mimetika und/oder Anticholinergika, Benzalkoniumchlorid (BAC), Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA) oder irgendeiner anderen Komponente der Respimat[®]-Inhalationslösung.</p> <p>22) Schwangere oder stillende Frauen.</p> <p>23) Gebärfähige Frauen, die keine hocheffiziente Verhütungsmethode verwenden (geringe Fehlerquote, <1% pro Jahr, wenn konsequent und korrekt angewendet). Weibliche Patienten werden als gebärfähig angesehen, soweit sie nicht chirurgisch durch Entfernung der Gebärmutter oder durch beidseitiges Abbinden der Eileiter sterilisiert wurden oder sich mindestens 2 Jahre nach den Wechseljahren befinden.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>24) Patienten, die zuvor für diese Studie randomisiert wurden oder momentan an einer anderen Studie teilnehmen.</p> <p>25) Patienten, die vor der Randomisierung nicht in der Lage waren, die Auswaschphase der respiratorischen Medikation einzuhalten.</p> <p>Lokale Änderung für Japan: Ausschluss von Patienten mit Engwinkelglaukom oder Harnabgangsstörung aufgrund Prostatahyperplasie, entstanden durch die Studienteilnahme.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie, 239 Zentren in 25 Ländern: USA, Japan, Argentinien, Kanada, Deutschland, Neuseeland, Australien, Russland, Dänemark, China, Korea, Slowenien, Guatemala, Bulgarien, Indien, Mexiko, Türkei, Finnland, Ungarn, Estland, Tschechien, Portugal, Niederlande, Italien, Frankreich.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Olodaterol 5 µg</p> <p>Tiotropium 2,5 µg</p> <p>Tiotropium 5 µg</p> <p>Tiotropium 2,5 µg + Olodaterol 5 µg (Fixkombination)</p> <p>Tiotropium 5 µg + Olodaterol 5 µg (Fixkombination)</p> <p>Verabreichung zweimal täglich, zur Inhalation mit dem Respimat®-Inhalator</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - FEV₁ AUC_{0-3h} an Tag 169 in Litern, wobei FEV₁ AUC_{0-3h} der Fläche unter der FEV₁-Kurve von 0 bis 3 Stunden nach Studienmedikationsgabe entspricht, unter Verwendung der Trapezoid-Regel, dividiert durch die Dauer (3 Stunden). Der FEV₁ AUC_{0-3h} entspricht dem FEV₁ AUC_{0-3h} am Tag 169 abzüglich des Ausgangswert des FEV₁ - FEV₁-Talwert in Litern an Tag 170, definiert als FEV₁-Wert zum Ende des Dosisintervalls (24 Stunden). Berechnung aus dem Mittelwert der FEV₁-Messungen zu 23 Stunden und 23 Stunden 50 Minuten nach Inhalation der Studienmedikation bei der klinischen Visite am Vortag. Der FEV₁-Talwert ist definiert als FEV₁.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Talwert an Tag 170 abzüglich des FEV₁-Ausgangswertes</p> <p><u>Primärer Endpunkt der gepoolten Analyse:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ); Gesamtpunktzahl des Fragebogens an Tag 169 <p><u>Sekundäre Endpunkte für die gepoolte Analyse:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - TDI-Gesamtwert: Messung des Effekts von Tiotropium+Olodaterol (Fixkombination) auf die Atemnot der Patienten nach 24 Behandlungswochen (Tag 169) <p><u>Andere Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - FEV₁ AUC_{0-3h} an Tag 1, 85 und 365 - FEV₁-Talwert an Tag 15, 43, 85, 169 und 365 - FVC AUC_{0-3h} an Tag 1, 85, 169 und 365 - FVC-Talwert an Tag 15, 43, 85, 170 und 365 <p><u>Andere Sekundäre Endpunkte für die gepoolte Analyse:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ansprechen der Teilmenge an Patienten mit 12 Stunden PFT an Tag 169 für die folgenden Parameter: <ul style="list-style-type: none"> - FEV₁ AUC_{0-12h} - FEV₁ AUC_{0-24h} - FVC AUC_{0-12h} - FVC AUC_{0-24h} - SGRQ-Gesamtwert an Tag 85 und 365 - TDI-Gesamtsumme an Tag 43, 85 und 365 <p><u>Weitere Wirksamkeitsendpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - FEV₁-Talwert an Tag 127, 225 und 281 - FVC-Talwert an Tag 127, 169, 225 und 281 - FEV₁ peak_{0-3h} an Tag 1, 85, 169, 365 - FVC peak_{0-3h} an Tag 1,85,169,365 - FEV₁ an Tag 1, 85, 169, 365 je 1 Stunde und 10 min vor Studienmedikation (außer an Tag 1) und 5 min, 15 min, 30 min und 1 h, 2 h, 3 h, 23 h und 23 h 50 min nach Inhalation der Studienmedikation an Tag 169

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - FVC an Tag 1, 85, 169, 365 je 1 Stunde und 10 min vor Studienmedikation (außer an Tag 1) und 5 min, 15 min, 30 min und 1 h, 2 h, 3 h, 23 h und 23 h 50 min nach Inhalation der Studienmedikation an Tag 169 - Wöchentlicher Mittelwert der morgendlichen/abendlichen PEF vor Inhalation von Woche 1 bis 52 - Wöchentlicher Mittelwert der täglichen (Tag/Nacht/Gesamtzahl) Anzahl der Hübe an Notfallmedikation (Salbutamol) von Woche 1 bis 52 - Patient's Global Rating (PGR) an Tag 85, 169, 281 und 365. <p><u>Weitere Wirksamkeitsendpunkte für die gepoolte Analyse:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - FEV₁ 1 h und 10 min vor Gabe der Studienmedikation und 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12 und 23 h und 50 min nach Inhalation der Studienmedikation in der Teilmenge der Patienten mit 12-h PFT an tag 169 - FVC 1 h und 10 min vor Gabe der Studienmedikation und 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12 und 23 h und 50 min nach Inhalation der Studienmedikation in der Teilmenge der Patienten mit 12-h PFT an Tag 169 - SGRQ an Tag 85, 169 und 365 - SGRQ Responderanalyse an Tag 169 (ein Responder entspricht einem Patienten, der eine Verbesserung von ≥ 4 Einheiten erreicht hat) - FPI an Tag 85 und 365 (nur US Patienten) - TDI-Gesamtwert an Tag 127 - TDI an Tag 43, 85, 127, 169 und 365 - TDI Responderanalyse an Tag 169 (ein Responder entspricht einem Patienten, der eine Verbesserung von ≥ 1 Einheit) - Zeit bis zur ersten COPD-Exazerbation - Zeit bis zur ersten mittelschweren/schweren COPD-Exazerbation - Zeit bis zur ersten schweren COPD-Exazerbation, die zur stationären

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Behandlung führt.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zeit bis zur ersten COPD-Exazerbation bei Patienten mit vorhergehender Exazerbation - Anzahl an COPD-Exazerbation pro Patientenjahr - Anzahl an mittelschweren/schweren COPD-Exazerbation pro Patientenjahr - Anzahl an schweren COPD-Exazerbation pro Patientenjahr - Anzahl an COPD-Exazerbationen pro Patientenjahr bei Patienten mit vorhergehender Exazerbation - Anzahl an mittelschweren/schweren COPD-Exazerbation pro Patientenjahr bei Patienten mit vorhergehender Exazerbation - Anzahl an schweren COPD-Exazerbation pro Patientenjahr bei Patienten mit vorhergehender Exazerbation <p><u>Sicherheitsendpunkte:</u> Die Sicherheitsbeurteilung beruht auf den UE, Zeit bis zum vorzeitigen Therapieabbruch, Blutchemie, Hämatologie, Harnuntersuchung, 12-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG), 24 h Holter Monitoring (bei Patienten aus ausgewählten Zentren),</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p><u>2. Globale Protokolländerung (29.08.2012):</u> FEV₁ und FVC wurden als weitere zu analysierende Endpunkte aufgenommen. Änderung in der Berichterstattung der SUE: Definition einer Liste von UE, die immer als SUE angesehen werden sollen</p> <p><u>3. Globale Protokolländerung (28.10.2013):</u> Zeitpunkte wurden zu der Liste der primären, sekundären und weiteren Endpunkten hinzugefügt; Aufteilen von Endpunkten in sekundäre und weitere Endpunkte. 10 Endpunkte die COPD-Exazerbationen beschreiben, wurden von sekundären zu weiteren Endpunkten. Separate Endpunkte moderat/schwerwiegende und schwerwiegende COPD-Exazerbation (Analyse für gesamte Population und für Subpopulationen). FPI als weiterer Endpunkt eingestuft.</p> <p>Jedoch wurden keine der Endpunkte entfernt, alle wurden analysiert.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Fallzahlbestimmung mittels nQuery Advisor (2-Stichproben t-Test mit gleicher Anzahl an Patienten pro Behandlungsgruppe)</p> <p><u>Annahmen:</u> geschätzte Standardabweichung für die primären und sekundären Endpunkte basierend aus früheren Studien: FEV₁ AUC_{0-3h}: 0,226 FEV₁-Talwert: 0,225 L SGRQ-Gesamtwert: 13 Einheiten TDI-Gesamtwert: 2,8 Einheiten Die Wahrscheinlichkeit eines Therapieabbruchs zu Woche 24 wurde als gering angesehen; das verwendete Modell für wiederholte Messungen berücksichtigt automatisch fehlende Werte. Einseitiges α-Niveau von 0,025</p> <p>a) Eine Fallzahl von 500 Patienten pro Gruppe liefert eine 90%-ige Power, um einen Unterschied von 0,046 L in FEV₁ zu entdecken.</p> <p>b) Eine Fallzahl von 500 Patienten pro Gruppe liefert eine 90%-ige Power, um einen Unterschied von 0,046 L in FEV₁ AUC_{0-3h} zu entdecken.</p> <p>c) Eine Fallzahl von 1.000 Patienten pro Gruppe (Kombinierte Daten aus Studien TONADO 1+2) liefert eine 90%-ige Power, um einen Unterschied von 1,885 in dem SGRQ-Gesamtwert zu entdecken.</p> <p>d) Eine Fallzahl von 1000 Patienten (Kombinierte Daten aus Studien TONADO 1+2) pro Gruppe liefert eine 90%-ige Power, um einen Unterschied von 0,406 im TDI-Gesamtwert zu entdecken.</p> <p>Alle Berechnungen wurden durchgeführt in der Annahme, dass alle vorhergehenden Nullhypothesen in der hierarchischen Test-Situation widerlegt wurden.</p> <p>Beobachtete Ergebnisse: Die Variabilität des FEV₁ AUC_{0-3h} und FEV₁-Talwertes war etwas niedriger als in der Fallzahlberechnung angenommen wurde. Die Unterschiede im FEV₁ AUC_{0-3h} und FEV₁-Talwert an Tag 169/170 sind größer oder gleich der Behandlungsdifferenz, die in der Fallzahlberechnung verwendet wurde.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden weder Interimsanalysen geplant noch durchgeführt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Randomisierung nach Vorliegen der unterschriebenen Einwilligungserklärung. Jeder Patient erhielt eine eindeutige Patientenummer, welche die zugeteilte Behandlung kodiert. Verwendung eines validierten Pseudo-Zufallszahlengenerators mit Seed-Nummer (Reproduzierbar und nicht vorhersagbar).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Feste Blockrandomisierung mit der Blockgröße 5, balancierte Randomisierung. Zuteilung im Verhältnis 1:1:1:1 zu den Behandlungsgruppen.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zuteilung zur Studienmedikation wurde durch das Interactive Voice/Web Response System durchgeführt (unabhängig und zentral).
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	BI generierte die Randomisierungsliste. Almac Group (Craigarvon, UK) stellte die Medikation kodiert zur Verfügung, um die Verblindung zu gewährleisten. Interactive Voice/Web Response System führte die Zuteilung durch.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) ja b) ja c) ja BI generierte die Randomisierungsliste. Almac Group (Craigarvon, UK) kodierte die Medikation, um die Verblindung zu gewährleisten. Interactive Voice/Web Response System teilte den Patienten die Studienmedikation zu.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Alle Dosierungen wurden mit dem Respimat [®] -Inhalator verabreicht
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Analysepopulationen: <u>Randomised Set (RS):</u> Alle Patienten, die die Einwilligungserklärung unterschrieben haben und randomisiert wurden, unabhängig davon, ob der Patient behandelt wurde oder nicht. <u>Treated Set (TS):</u> Alle Patienten aus dem RS, die Studienmedikation erhalten haben und für die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>die Einnahme mindestens einer Dosis der Studienmedikation dokumentiert wurde. Diese Population wurde für die Analyse der Patientencharakteristika, Demografie und Ausgangskrankheitscharakteristika, Begleittherapien, Behandlungsgefährdung, und Sicherheitsendpunkte verwendet.</p> <p><u>Full Analysis Set (FAS):</u> Alle Patienten aus dem TS, die keine fehlenden Werte in den Ausgangswerten und mindestens eine Messung vor oder nach der 24. Woche für irgendeinen primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkt haben. Das FAS wurde für die primäre Analyse der primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte und für die Analyse der anderen Wirksamkeitsendpunkte mit Ausnahme der Variablen, die sich auf den 12 Stunden PFT Test oder COPD-Exazerbation beziehen, verwendet.</p> <p><u>Per Protocol Set (PPS):</u> Alle Patienten aus dem FAS, für die keine schwerwiegende Protokollverletzung festgestellt wurde, die zu einem Ausschluss aus der Analyse zu den Wirksamkeitsendpunkten führen würde.</p> <p><u>12-hour PFT Set (12-h PFT):</u> Alle Patienten aus dem FAS, die eine schriftliche Einwilligungserklärung für den 12-h PFT Test gegeben haben und für die Spirometriemessungen nach 3 Stunden und vor/genau zu 12 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation an Visite 7 vorhanden waren.</p> <p><u>Holter Monitoring Set (HMS, Langzeit-EKG):</u> Alle Patienten aus dem TS, die eine schriftliche Einwilligungserklärung für das 24-h Holter Monitoring gegeben haben und von denen zur Visite 2 oder Visite 5 ein Langzeit-EKG aufgenommen wurde mit einer Dauer ≥ 18 h.</p> <p><u>Pharmacogenomic Set (PGS):</u> Alle Patienten aus dem TS, die eine schriftliche Einwilligungserklärung für den Pharmakogenomik-Test gegeben haben und deren abgegebene Proben auswertbar waren.</p> <p><u>Statistische Analysemethoden:</u> Primäre Endpunkte: Sequentielles Testen für die primären Endpunkte; statistische Signifikanz wurde definiert, falls Signifikanz zu einem zweiseitigen 0,05 Level zugunsten von der</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Fixkombination Tiotropium+Olodaterol vorlag, alle vorhergehenden Hypothesentests gemäß der Hierarchie statistisch signifikant waren.</p> <p>Für jede Studie wurde die Fixkombination Tiotropium+Olodaterol in Hinblick auf die Lungenfunktion mit den individuellen Komponenten Tiotropium und Olodaterol verglichen, indem eine Überlegenheitsanalyse durchgeführt wurde, die auf einem Responsevergleich beruht.</p> <p>Für den mittleren SGRQ-Gesamtwert wurde auf Überlegenheit von Tiotropium+Olodaterol zu den Einzelkomponenten Tiotropium und Olodaterol getestet. Diese Analyse wurde mit den gepoolten Daten durchgeführt.</p> <p>Die primäre Analyse wurde mit dem FAS durchgeführt. Veränderungen der Ausgangswerte von FEV₁ AUC_{0-3h}, FEV₁ und SGRQ-Gesamtwert wurden mittels gemischter Modelle analysiert (REML-Methode). Dazu wurde die Behandlung, der Behandlungstag, und die Interaktion aus Behandlung und Behandlungstag als feste kategoriale Effekte aufgenommen, der Ausgangswert und die Interaktion aus Ausgangswert und die Interaktion aus Ausgangswert und Behandlungstag als feste stetige Effekte und der Patient als zufälliger Effekt aufgenommen. Als Kontraste für die Behandlungseffekte nach 24 Wochen Behandlung wurden die primären Behandlungseffekte genommen. Für die Kovarianzstruktur der zufälligen Effekte wurde eine Spatial Power Matrix verwendet. Die Freiheitsgrade des Nenners wurden mit Hilfe der Kenward-Roger Approximation berechnet. Adjustierte Mittelwerte wurden zusammen mit p-Werten und 95%-Konfidenzintervallen dargestellt.</p> <p>Sensitivitätsanalyse mittels asymptotisch konsistenten empirischen „Sandwich“-Schätzer und einem Pattern-Mixture-Modell.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalyse für die primären Endpunkte Ansprechen auf FEV₁ AUC₀₋₃ und FEV₁-Talwert zu Woche 24 für Geschlecht, Alter, Ethnie und Region.</p> <p>Weitere Subgruppenanalyse für respiratorische Begleitmedikation, demografische Faktoren, kardiale Störungen bei Patienten mit bekannten Rhythmusstörungen.</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Olodaterol 5 µg vs. Tiotropium 2,5 µg vs. Tiotropium 5 µg vs. Tiotropium 2,5 µg + Olodaterol 5 µg vs. Tiotropium 5 µg + Olodaterol 5 µg: a) 528 vs. 525 vs. 527 vs. 522 vs. 522 b) 528 vs. 525 vs. 527 vs. 522 vs. 522 c) 528 vs. 524 vs. 526 vs. 522 vs. 522
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart (Abbildung 43)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Rekrutierung des ersten Patienten am 15.09.2011, letzte Visite des letzten Patienten am 19.09.2013
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Regulär beendet
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

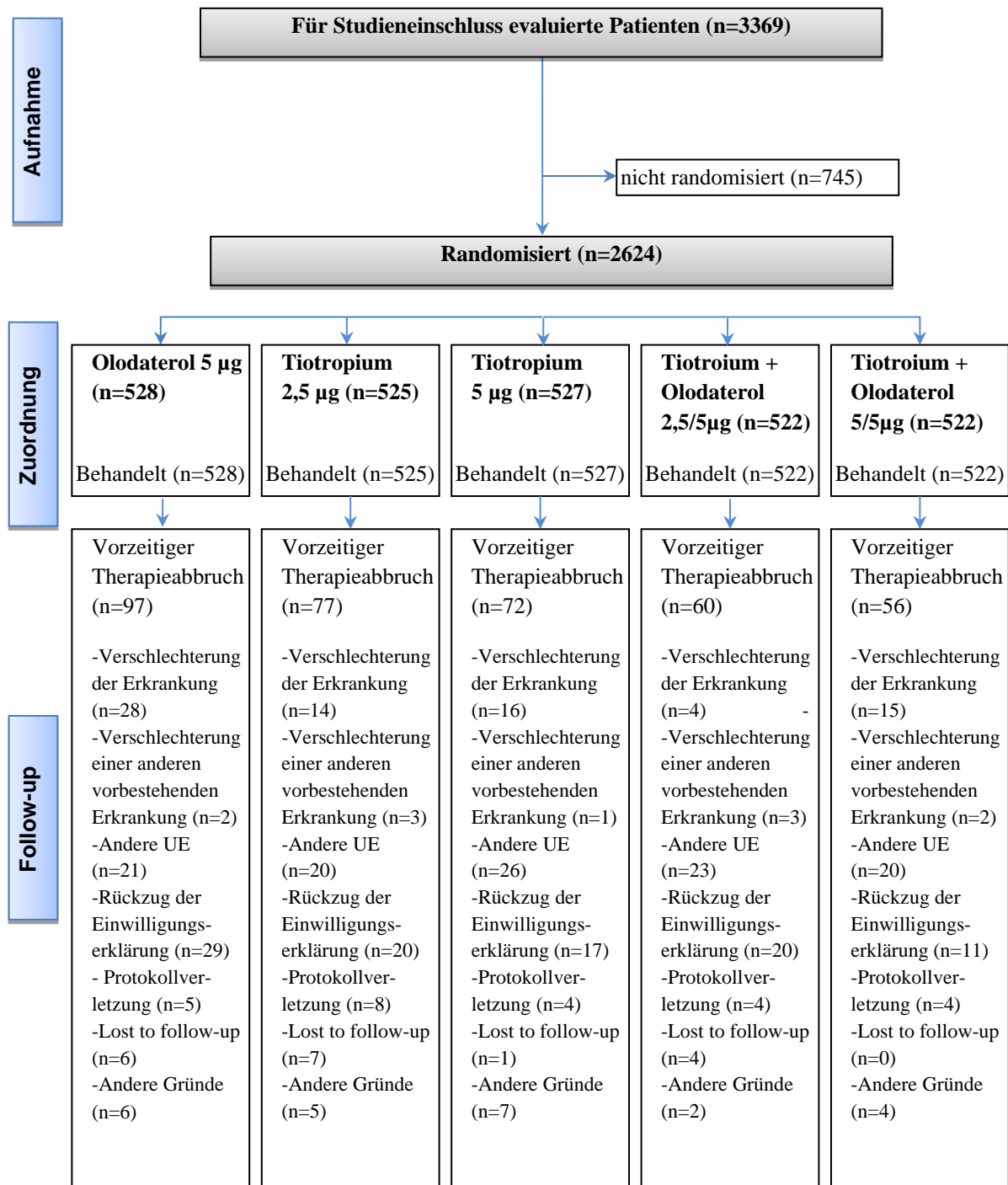


Abbildung 43: Patientenfluss in der Studie TONADO 1

Tabelle 4-202 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TONADO 2

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit der 52-wöchigen Behandlung mit der Fixkombination aus Tiotropium+Olodaterol (2,5/5 µg; 5/5 µg) zur Inhalation mit dem Respimat [®] -Inhalator, verglichen mit den Einzelkomponenten 2,5 µg Tiotropium, 5 µg Tiotropium und 5 µg Olodaterol, ebenfalls mittels des Respimat [®] -Inhalators verabreicht, bei Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD).
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studie mit Parallelgruppendesign Zuteilungsverhältnis: 1:1:1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><u>1. Globale Protokolländerung (07.10.2011):</u> Veränderung im Ablauf von Visite 7, Hinzunahme einer Lungenfunktionsanalyse (Pulmonary Function Testing, PFT), Berichterstattung eines jeden damit zusammenhängenden schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses (SUE)</p> <p><u>2. Globale Protokolländerung (29.08.2012):</u> Ausweitung der Maßnahmen im Falle eines vorzeitigen Therapieabbruchs; Einschluss aller SUE in die Adjustierung; Spezifizierung der Beschreibung von Notfallbehandlung bei Visite 7 und ein Tag danach; Plausibilitätschecks zwischen Tagebüchern und Respimat; forciertes Einsekundenvolumen (FEV₁) und forcierte Vitalkapazität (FVC) als weitere zu analysierende Endpunkte; Änderung in der Berichterstattung der SUE: Definition einer Liste von unerwünschten Ereignissen (UE), die immer als SUE angesehen werden; weitere Spezifikationen bezüglich Empfängnisverhütung und Schwangerschaftstests bei Follow-up Visiten; Anweisungen für die klinische Auswertung von Leberschädigungen.</p> <p><u>Lokale Änderung für Japan (22.09.2011):</u> Ausschlusskriterium. Ausschluss von Patienten mit Engwinkelglaukom oder Harnabgangsstörung aufgrund Prostatahyperplasie, entstanden durch die Studienteilnahme.</p> <p><u>Lokale Änderung für Indien (02.03.2012):</u> Einschlusskriterium: Einschluss von Patienten</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>von höchstens 80 Jahren gemäß der indischen Gesundheitsbehörde.</p> <p><u>3. Globale Protokolländerung (20.11.2013):</u></p> <p>Administrative Überarbeitung des Studienprotokolls; Zeitpunkte wurden zu der Liste der primären, sekundären und weiterer Endpunkte hinzugefügt; Aufteilen von Endpunkten in sekundäre und weitere Endpunkte; 10 Endpunkte wurden von sekundären zu weiteren Endpunkten; Ausweitung der Liste von weiteren Endpunkten, die die COPD-Exazerbationen beschreiben; separate Endpunkte moderat/schwerwiegende und schwerwiegende COPD-Exazerbationen (Analyse für gesamte Population und für Subpopulationen); Functional Performance Inventory (FPI) als weiterer Endpunkt eingestuft; Klärung des Zeitablaufes für den Transition Dyspnea Index (TDI)-Komponentenwertes; Definition von Patienten mit vorhergehender COPD-Exazerbation; einseitige Überlegenheitstests wurden zu zweiseitigen Test geändert, zugehöriger einseitiger Fehler erster Art von 0,025 wurde zu zweiseitigem Fehler erster Art von 0,05 geändert (veränderte statistische Standards und bessere Interpretation der Ergebnisse); Vergleich von Tiotropium+Olodaterol 2,5 µg/ 5 µg versus Tiotropium 5 µg wurde zur hierarchischen Testsequenz hinzugefügt.</p> <p><u>Veränderungen des statistischen Analyseplans vor Datenbankschluss:</u></p> <p>Subgruppenanalysen für die primären Endpunkte FEV₁ AUC₀₋₃ und FEV₁ zu Woche 24 gemäß Anforderungen der amerikanischen Gesundheitsbehörde (Food and Drug Administration, FDA): Geschlecht (männlich, weiblich), Alter (<65, 65 bis <75, 75 bis <85, ≥85), Ethnizität (Indianer/Ureinwohner Alaskas, Asiaten, Schwarz/Afroamerikaner, Hawaiianer/Inselbewohner Pazifik, Kaukasisch), Region: Westeuropa, Osteuropa, Ostasien, Indien, Lateinamerika, Nordamerika, Australien/Neuseeland/Südafrika.</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <p>1) Alle Patienten mussten vor der Studienteilnahme eine Einwilligungserklärung unterschreiben.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>2) Diagnostizierte COPD; relativ stabile Atemwegsobstruktion mit einem post-Bronchodilatator FEV₁<80% und einem post-Bronchodilatator FEV₁/FVC<70% bei der ersten Visite.</p> <p>3) Männliche oder weibliche Patienten, 40 Jahre oder älter.</p> <p>4) Aktuelle Raucher oder ehemalige Raucher; mehr als 10 Packungsjahre.</p> <p>5) Patienten mussten in der Lage sein, technisch akzeptable Lungenfunktionsanalysen und Messungen des expiratorischen Spitzenfluss auszuführen (Peak Expiratory Flow, PEF), Patiententagebuch zu führen und alle anderen im Protokoll definierten Beurteilungen (z. B. Beantworten der Fragebögen) abzugeben.</p> <p>6) Patienten mussten in der Lage sein, die Medikation adäquat über den Respimat und von einem metered-dose Inhalator zu inhalieren.</p> <p>Lokale Änderung für Indien: Einschluss von Patienten von höchstens 80 Jahren gemäß der indischen Gesundheitsbehörde.</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <p>1) Patienten mit signifikanter anderer Erkrankung (Studienteilnahme gefährdet Patienten, Patient beeinflusst Studienergebnisse, Bedenken, dass Patient nicht fähig ist, an der Studie teilzunehmen).</p> <p>2) Patienten mit klinisch relevanten abnormalen Ausgangswerten in Hämatologie, Blutchemie, Harnstatus; alle Patienten mit Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (SGOT) >2 x Upper limit of Normal (ULN), Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (SGPT) <2 x ULN, Bilirubin>2 x ULN, Kreatinin>2 x ULN.</p> <p>3) Patienten mit einer Asthma-Vorgeschichte; bei allergischem Schnupfen oder Allergie musste Asthma ausgeschlossen werden.</p> <p>4) Diagnose einer Hyperthyreose.</p> <p>5) Diagnose einer paroxysmalen Tachykardie (mehr als 100 Schläge pro Minute).</p> <p>6) Herzinfarkt innerhalb eines Jahres vor der Screening-Visite.</p> <p>7) Instabile oder lebensbedrohende Herzrhythmusstörungen.</p> <p>8) Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz innerhalb des letzten Jahres.</p> <p>9) Bekannte aktive Tuberkulose.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>10) Bösartiger Tumor, aufgrund dessen sich der Patient innerhalb der letzten 5 Jahre einer Resektion, Bestrahlungstherapie oder Chemotherapie unterziehen musste. Patienten mit behandeltem Basalzellenkarzinom waren erlaubt.</p> <p>11) Vorausgehende lebensbedrohende Lungenobstruktion.</p> <p>12) vorbestehende zystische Fibrose.</p> <p>13) klinisch erwiesene Bronchiektase.</p> <p>14) vorbestehender signifikanter Alkohol- oder Drogenmissbrauch.</p> <p>15) Patienten mit Thorakotomie mit Lungenresektion.</p> <p>16) Patienten, die mit oral oder transdermal verabreichten Beta-Mimetika behandelt wurden.</p> <p>17) Patienten die mit instabilen oder zu hohen Dosen an oralen Kortikosteroiden behandelt wurden (10 mg Prednison pro Tag oder 20 mg jeden zweiten Tag).</p> <p>18) Patienten, die regelmäßig eine Sauerstofftherapie für mehr als eine Stunde täglich erhalten und nach der Meinung des Prüfarztes nicht dazu in der Lage sind, während der klinischen Visiten darauf zu verzichten.</p> <p>19) Patienten, die in den sechs Wochen vor der ersten Visite ein Lungen-Rehabilitationsprogramm absolviert haben oder aktuell in solch einem Rehabilitationsprogramm sind.</p> <p>20) Patienten, die ein Studienmedikament innerhalb des ersten Monats oder sechs Halbwertszeiten vor der ersten Visite eingenommen haben.</p> <p>21) Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Beta-Mimetika und/oder Anticholinergika, Benzalkoniumchlorid (BAC), Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA) oder irgendeiner anderen Komponente der Respimat[®]-Inhalationslösung.</p> <p>22) Schwangere oder stillende Frauen.</p> <p>23) Gebärfähige Frauen, die keine hocheffiziente Verhütungsmethode verwenden (geringe Fehlerquote, <1% pro Jahr, wenn konsequent und korrekt angewendet). Weibliche Patienten werden als gebärfähig angesehen, soweit sie nicht chirurgisch durch Entfernung der Gebärmutter oder durch beidseitiges Abbinden der Eileiter sterilisiert wurden oder</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>sich mindestens 2 Jahre nach den Wechseljahren befinden.</p> <p>24) Patienten, die zuvor für diese Studie randomisiert wurden oder momentan an einer anderen Studie teilnehmen.</p> <p>25) Patienten, die vor der Randomisierung nicht in der Lage waren, die Auswaschphase der respiratorischen Medikation ein zuhalten.</p> <p>Lokale Änderung für Japan: Ausschluss von Patienten mit Engwinkelglaukom oder Harnabgangsstörung aufgrund Prostatahyperplasie, entstanden durch die Studienteilnahme.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie, 241 Zentren in 24 Ländern: USA, Belgien, Kanada, Deutschland, Spanien, Norwegen, Taiwan, Österreich, Brasilien, China, Kolumbien, Kroatien, Ungarn, Indien, Irland, Japan, Rumänien, Russland, Serbien und Montenegro, Slowakei, Südafrika, Schweden, Türkei, Vereinigtes Königreich.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Olodaterol 5 µg</p> <p>Tiotropium 2,5 µg</p> <p>Tiotropium 5 µg</p> <p>Tiotropium 2,5 µg + Olodaterol 5 µg (Fixkombination)</p> <p>Tiotropium 5 µg + Olodaterol 5 µg (Fixkombination)</p> <p>Verabreichung zweimal täglich, zur Inhalation mit dem Respimat[®]-Inhalator</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - FEV₁ AUC_{0-3h} an Tag 169 in Litern, wobei FEV₁ AUC_{0-3h} der Fläche unter der FEV₁-Kurve von 0 bis 3 Stunden nach Studienmedikationsgabe entspricht, unter Verwendung der Trapezoid-Regel, dividiert durch die Dauer (3 Stunden). Der FEV₁ AUC_{0-3h} entspricht dem FEV₁ AUC_{0-3h} am Tag 169 abzüglich des Ausgangswert des FEV₁ - FEV₁-Talwert in Litern an Tag 170, definiert als FEV₁-Wert zum Ende des Dosisintervalls (24 Stunden). Berechnung aus dem Mittelwert der FEV₁-Messungen zu 23 Stunden und 23 Stunden 50 Minuten nach Inhalation der Studienmedikation bei

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>der klinischen Visite am Vortag. Der FEV₁-Talwert ist definiert als FEV₁-Talwert an Tag 170 abzüglich des FEV₁-Ausgangswertes</p> <p><u>Primärer Endpunkt der gepoolten Analyse:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ); Gesamtpunktzahl des Fragebogens an Tag 169 <p><u>Sekundäre Endpunkte für die gepoolte Analyse:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - TDI-Gesamtwert: Messung des Effekts von Tiotropium+Olodaterol (Fixkombination) auf die Atemnot der Patienten nach 24 Behandlungswochen (Tag 169) <p><u>Andere Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - FEV₁ AUC_{0-3h} an Tag 1, 85 und 365 - FEV₁-Talwert an Tag 15, 43, 85, 169 und 365 - FVC AUC_{0-3h} an Tag 1, 85, 169 und 365 - FVC-Talwert an Tag 15, 43, 85, 170 und 365 <p><u>Andere Sekundäre Endpunkte für die gepoolte Analyse:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ansprechen der Teilmenge an Patienten mit 12 Stunden PFT an Tag 169 für die folgenden Parameter: <ul style="list-style-type: none"> - FEV₁ AUC_{0-12h} - FEV₁ AUC_{0-24h} - FVC AUC_{0-12h} - FVC AUC_{0-24h} - SGRQ-Gesamtwert an Tag 85 und 365 - TDI-Gesamtsumme an Tag 43, 85 und 365 <p><u>Weitere Wirksamkeitsendpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - FEV₁-Talwert an Tag 127, 225 und 281 - FVC-Talwert an Tag 127, 169, 225 und 281 - FEV₁ peak_{0-3h} an Tag 1, 85, 169, 365 - FVC peak_{0-3h} an Tag 1, 85, 169, 365 - FEV₁ an Tag 1, 85, 169, 365 je 1 Stunde und 10 min vor Studienmedikation (außer an Tag 1) und 5 min, 15 min, 30 min und 1 h, 2 h, 3 h, 23 h und 23 h 50 min nach

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Inhalation der Studienmedikation an Tag 169</p> <ul style="list-style-type: none"> - FVC an Tag 1, 85, 169, 365 je 1 Stunde und 10 min vor Studienmedikation (außer an Tag 1) und 5 min, 15 min, 30 min und 1 h, 2 h, 3 h, 23 h und 23 h 50 min nach Inhalation der Studienmedikation an Tag 169 - Wöchentlicher Mittelwert der morgendlichen/abendlichen PEF vor Inhalation von Woche 1 bis 52 - Wöchentlicher Mittelwert der täglichen (Tag/Nacht/Gesamtzahl) Anzahl der Hübe an Notfallmedikation (Salbutamol) von Woche 1 bis 52 - Patient's Global Rating (PGR) an Tag 85, 169, 281 und 365. <p><u>Weitere Wirksamkeitsendpunkte für die gepoolte Analyse:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - FEV₁ 1 h und 10 min vor Gabe der Studienmedikation und 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12 und 23 h und 50 min nach Inhalation der Studienmedikation in der Teilmenge der Patienten mit 12-h PFT an Tag 169 - FVC 1 h und 10 min vor Gabe der Studienmedikation und 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12 und 23 h und 50 min nach Inhalation der Studienmedikation in der Teilmenge der Patienten mit 12-h PFT an Tag 169 - SGRQ an Tag 85, 169 und 365 - SGRQ Responderanalyse an Tag 169 (ein Responder entspricht einem Patienten, der eine Verbesserung von ≥ 4 Einheiten erreicht hat) - FPI an Tag 85 und 365 (nur US Patienten) - TDI-Gesamtwert an Tag 127 - TDI an Tag 43, 85, 127, 169 und 365 - TDI Responderanalyse an Tag 169 (ein Responder entspricht einem Patienten, der eine Verbesserung von ≥ 1 Einheit) - Zeit bis zur ersten COPD-Exazerbation - Zeit bis zur ersten mittelschweren/schweren COPD-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Exazerbation</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zeit bis zur ersten schweren COPD-Exazerbation, die zur stationären Behandlung führt. - Zeit bis zur ersten COPD-Exazerbation bei Patienten mit vorhergehender Exazerbation - Anzahl an COPD-Exazerbationen pro Patientenjahr - Anzahl an mittelschweren/schweren COPD-Exazerbationen pro Patientenjahr - Anzahl an schweren COPD-Exazerbationen pro Patientenjahr - Anzahl an COPD-Exazerbationen pro Patientenjahr bei Patienten mit vorhergehender Exazerbation - Anzahl an mittelschweren/schweren COPD-Exazerbationen pro Patientenjahr bei Patienten mit vorhergehender Exazerbation - Anzahl an schweren COPD-Exazerbationen pro Patientenjahr bei Patienten mit vorhergehender Exazerbation <p><u>Sicherheitsendpunkte:</u> Die Sicherheitsbeurteilung beruht auf den UE, Zeit bis zum vorzeitigen Therapieabbruch, Blutchemie, Hämatologie, Harnuntersuchung, 12-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG), 24 h Holter Monitoring (bei Patienten aus ausgewählten Zentren),</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p><u>2. Globale Protokolländerung (29.08.2012):</u> FEV₁ und FVC wurden als weitere zu analysierende Endpunkte aufgenommen. Änderung in der Berichterstattung der SUE: Definition einer Liste von UE, die immer als SUE angesehen werden sollen</p> <p><u>3. Globale Protokolländerung (28.10.2013):</u> Zeitpunkte wurden zu der Liste der primären, sekundären und weiteren Endpunkten hinzugefügt; Aufteilen von Endpunkten in sekundäre und weitere Endpunkte. 10 Endpunkte die COPD-Exazerbationen beschreiben, wurden von sekundären zu weiteren Endpunkten. Separate Endpunkte moderat/schwerwiegende und schwerwiegende COPD-Exazerbationen (Analyse für gesamte Population und für Subpopulationen). FPI als weiterer Endpunkt eingestuft.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Jedoch wurden keine der Endpunkte entfernt, alle wurden analysiert.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Fallzahlbestimmung mittels nQuery Advisor (2-Stichproben t-Test mit gleicher Anzahl an Patienten pro Behandlungsgruppe)</p> <p><u>Annahmen:</u> geschätzte Standardabweichung für die primären und sekundären Endpunkte basierend aus früheren Studien: FEV₁ AUC_{0-3h}: 0,226 FEV₁-Talwert: 0,225 L SGRQ-Gesamtwert: 13 Einheiten TDI-Gesamtwert: 2,8 Einheiten</p> <p>Die Wahrscheinlichkeit eines Therapieabbruchs zu Woche 24 wurde als gering angesehen; das verwendete Modell für wiederholte Messungen berücksichtigt automatisch fehlende Werte. Einseitiges α-Niveau von 0,025</p> <p>a) Eine Fallzahl von 500 Patienten pro Gruppe liefert eine 90%-ige Power, um einen Unterschied von 0,046 L in FEV₁ zu entdecken.</p> <p>b) Eine Fallzahl von 500 Patienten pro Gruppe liefert eine 90%-ige Power, um einen Unterschied von 0,046 L in FEV₁ AUC_{0-3h} zu entdecken.</p> <p>c) Eine Fallzahl von 1000 Patienten pro Gruppe (Kombinierte Daten aus Studien TONADO 1+2) liefert eine 90%-ige Power, um einen Unterschied von 1,885 in dem SGRQ-Gesamtwert zu entdecken.</p> <p>d) Eine Fallzahl von 1.000 Patienten (Kombinierte Daten aus Studien TONADO 1+2) pro Gruppe liefert eine 90%-ige Power, um einen Unterschied von 0,406 im TDI-Gesamtwert zu entdecken.</p> <p>Alle Berechnungen wurden durchgeführt in der Annahme, dass alle vorhergehenden Nullhypothesen in der hierarchischen Test-Situation widerlegt wurden.</p> <p>Beobachtete Ergebnisse: Die Variabilität des FEV₁ AUC_{0-3h} und FEV₁-Talwertes war etwas niedriger als in der Fallzahlberechnung angenommen wurde. Die Unterschiede FEV₁ AUC_{0-3h} und FEV₁-Talwert an Tag 169/170 sind größer oder gleich der Behandlungsdifferenz, die in der Fallzahlberechnung verwendet wurde.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden weder Interimsanalysen geplant noch durchgeführt
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Randomisierung nach Vorliegen der unterschriebenen Einwilligungserklärung. Jeder Patient erhielt eine eindeutige Patientennummer, welche die zugeteilte Behandlung kodiert. Verwendung eines validierten Pseudo-Zufallszahlengenerators mit Seed-Nummer (Reproduzierbar und nicht vorhersagbar).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Feste Blockrandomisierung mit der Blockgröße 5, balancierte Randomisierung. Zuteilung im Verhältnis 1:1:1:1 zu den Behandlungsgruppen.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zuteilung zur Studienmedikation wurde durch das Interactive Voice/Web Response System durchgeführt (unabhängig und zentral).
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	BI generierte die Randomisierungsliste. Almac Group (Craigavon, UK) stellte die Medikation kodiert zur Verfügung, um die Verblindung zu gewährleisten. Interactive Voice/Web Response System führte die Zuteilung durch.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) ja b) ja c) ja BI generierte die Randomisierungsliste. Almac Group (Craigavon, UK) kodierte die Medikation, um die Verblindung zu gewährleisten. Interactive Voice/Web Response System teilte den Patienten die Studienmedikation zu.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Alle Dosierungen wurden mit dem Respimat [®] -Inhalator verabreicht
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Analysepopulationen: Randomised Set (RS): Alle Patienten, die die Einwilligungserklärung unterschrieben haben und randomisiert wurden, unabhängig davon, ob der Patient behandelt wurde oder nicht.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Treated Set (TS):</u> Alle Patienten aus dem RS, die Studienmedikation erhalten haben und für die die Einnahme mindestens einer Dosis der Studienmedikation dokumentiert wurde. Diese Population wurde für die Analyse der Patientencharakteristika, Demografie und Ausgangskrankheitscharakteristika, Begleittherapien, Behandlungsgefährdung und Sicherheitsendpunkte verwendet.</p> <p><u>Full Analysis Set (FAS):</u> Alle Patienten aus dem TS, die keine fehlenden Werte in den Ausgangswerten und mindestens eine Messung vor oder nach der 24. Woche für irgendeinen primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkt haben. Das FAS wurde für die primäre Analyse der primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte und für die Analyse der anderen Wirksamkeitsendpunkte mit Ausnahme der Variablen, die sich auf den 12 Stunden PFT Test oder COPD-Exazerbation beziehen, verwendet.</p> <p><u>Per Protocol Set (PPS):</u> Alle Patienten aus dem FAS, für die keine schwerwiegenden Protokollverletzungen festgestellt wurde, die zu einem Ausschluss aus der Analyse zu den Wirksamkeitsendpunkten führen würde.</p> <p><u>12-hour PFT Set (12-h PFT):</u> Alle Patienten aus dem FAS, die eine schriftliche Einwilligungserklärung für den 12-h PFT Test gegeben haben und für die Spirometriemessungen nach 3 Stunden und vor/genau zu 12 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation an Visite 7 vorhanden waren.</p> <p><u>Holter Monitoring Set (HMS, Langzeit-EKG):</u> Alle Patienten aus dem TS, die eine schriftliche Einwilligungserklärung für das 24-h Holter Monitoring gegeben haben und von denen zur Visite 2 oder Visite 5 ein Langzeit-EKG aufgenommen wurde mit einer Dauer ≥ 18 h.</p> <p><u>Pharmacogenomic Set (PGS):</u> Alle Patienten aus dem TS, die eine schriftliche Einwilligungserklärung für den Pharmakogenomik-Test gegeben haben und deren abgegebene Proben auswertbar waren.</p> <p><u>Statistische Analysemethoden:</u> Primäre Endpunkte:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Sequentielles Testen für die primären Endpunkte; statistische Signifikanz wurde definiert, falls Signifikanz zu einem zweiseitigen 0,05 Level zugunsten von der Fixkombination Tiotropium+Olodaterol vorlag, alle vorhergehenden Hypothesentests gemäß der Hierarchie statistisch signifikant waren.</p> <p>Für jede Studie wurde die Fixkombination Tiotropium+Olodaterol in Hinblick auf die Lungenfunktion mit den individuellen Komponenten Tiotropium und Olodaterol verglichen, indem eine Überlegenheitsanalyse durchgeführt wurde, die auf einem Responsevergleich beruht.</p> <p>Für den mittleren SGRQ-Gesamtwert wurde auf Überlegenheit von Tiotropium+Olodaterol zu den Einzelkomponenten Tiotropium und Olodaterol getestet. Diese Analyse wurde mit den gepoolten Daten durchgeführt.</p> <p>Die primäre Analyse wurde mit dem FAS durchgeführt. Veränderungen der Ausgangswerte von FEV₁ AUC_{0-3h}, FEV₁ und SGRQ-Gesamtwert wurden mittels gemischter Modelle analysiert (REML-Methode). Dazu wurde die Behandlung, der Behandlungstag, und die Interaktion aus Behandlung und Behandlungstag als feste kategoriale Effekte aufgenommen, der Ausgangswert und die Interaktion aus Ausgangswert und die Interaktion aus Ausgangswert und Behandlungstag als feste stetige Effekte und der Patient als zufälliger Effekt aufgenommen. Als Kontraste für die Behandlungseffekte nach 24 Wochen Behandlung wurden die primären Behandlungseffekte genommen. Für die Kovarianzstruktur der zufälligen Effekte wurde eine Spatial Power Matrix verwendet. Die Freiheitsgrade des Nenners wurden mit Hilfe der Kenward-Roger Approximation berechnet. Adjustierte Mittelwerte wurden zusammen mit p-Werten und 95%-Konfidenzintervallen dargestellt.</p> <p>Sensitivitätsanalyse mittels asymptotisch konsistenten empirischen „Sandwich“-Schätzer und einem Pattern-Mixture-Modell.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalyse für die primären Endpunkte Ansprechen auf FEV₁ AUC₀₋₃ und FEV₁-Talwert zu Woche 24 für Geschlecht, Alter, Ethnie und Region.</p> <p>Weitere Subgruppenanalyse für respiratorische Begleitmedikation, demografische Faktoren, kardiale Störungen bei Patienten mit bekannten</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Rhythmusstörungen.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Olodaterol 5 µg vs. Tiotropium 2,5 µg vs. Tiotropium 5 µg vs. Tiotropium 2,5 µg + Olodaterol 5 µg vs. Tiotropium 5 µg + Olodaterol 5 µg: a) 510 vs. 507 vs. 507 vs. 508 vs. 507 b) 510 vs. 507 vs. 506 vs. 508 vs. 507 c) 507 vs. 505 vs. 503 vs. 508 vs. 505
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart (Abbildung 44)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Rekrutierung des ersten Patienten am 15.09.2011, letzte Visite des letzten Patienten am 11.11.2013
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Regulär beendet
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

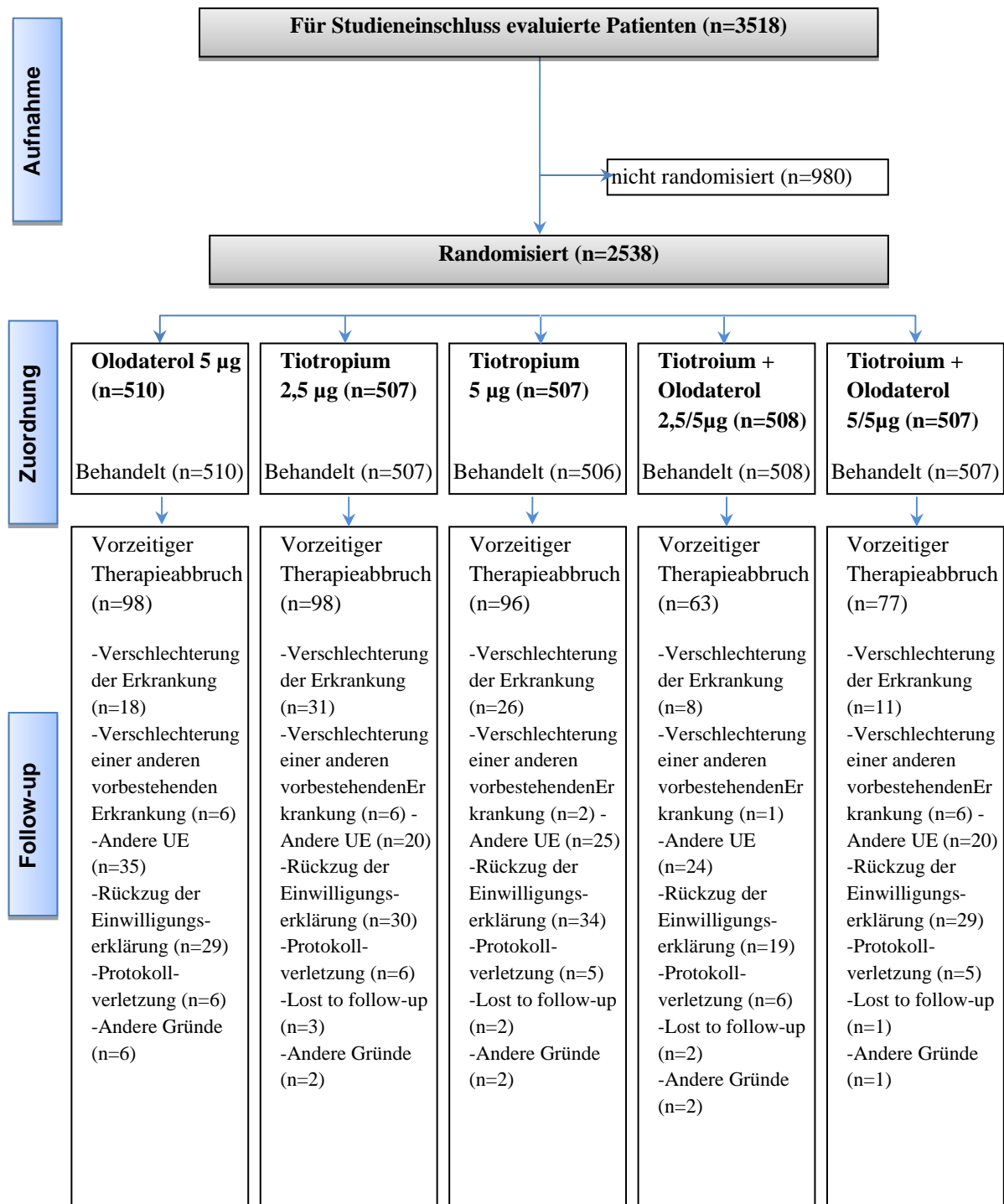


Abbildung 44: Patientenfluss in der Studie TONADO 2

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-203 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TONADO 1

Studie: TONADO 1 – Teilpopulation 1

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
TONADO 1	TONADO 1: Protocol
	TONADO 1: TSAP
	TONADO 1: CSR
	TONADO 1+2: Weitere Analysen

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

 Computergenerierte Zuteilung zu einer Behandlungsgruppe.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie erfolgte randomisiert mit verdeckter Gruppenzuteilung und sowohl die Patienten als

auch die behandelnden Personen agierten verblindet. Es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung und weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, lagen nicht vor.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber agierten verblindet, es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, lagen nicht vor.

Endpunkt: Transition Dyspnea Index (TDI)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber agierten verblindet, es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, lagen nicht vor.

Endpunkt: Exazerbationen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber agierten verblindet, es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, lagen nicht vor.

Endpunkt: Einsatz von Notfallmedikation**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber agierten verblindet, es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, lagen nicht vor.

Endpunkt: Lungenfunktion**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber agierten verblindet, es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, lagen nicht vor.

Endpunkt: St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber agierten verblindet, es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, lagen nicht vor.

Endpunkt: Patient's Global Rating (PGR)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber agierten verblindet, es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, lagen nicht vor.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (UE)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber agierten verblindet, es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, lagen nicht vor.

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber agierten verblindet, es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, lagen nicht vor.

Endpunkt: Therapieabbrüche aufgrund von UE**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber agierten verblindet, es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, lagen nicht vor.

Endpunkt: UE von besonderem Interesse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber agierten verblindet, es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, lagen nicht vor.

Tabelle 4-204 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TONADO 2

Studie: TONADO 2 – Teilpopulation 1

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
TONADO 2	TONADO 2: Protocol
	TONADO 2: TSAP
	TONADO 2: CSR
	TONADO 1+2: Weitere Analysen

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

 Computergenerierte Zuteilung zu einer Behandlungsgruppe.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie erfolgte randomisiert mit verdeckter Gruppenzuteilung und sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen agierten verblindet. Es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung und weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, lagen nicht vor.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber agierten verblindet, es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, lagen nicht vor.

Endpunkt: Exazerbationen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber agierten verblindet, es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, lagen nicht vor.

Endpunkt: Transition Dyspnea Index (TDI)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber agierten verblindet, es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, lagen nicht vor.

Endpunkt: Einsatz von Notfallmedikation**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber agierten verblindet, es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, lagen nicht vor.

Endpunkt: Lungenfunktion**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber agierten verblindet, es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, lagen nicht vor.

Endpunkt: St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber agierten verblindet, es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, lagen nicht vor.

Endpunkt: Patient's Global Rating (PGR)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber agierten verblindet, es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, lagen nicht vor.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (UE)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber agierten verblindet, es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, lagen nicht vor.

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber agierten verblindet, es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, lagen nicht vor.

Endpunkt: Therapieabbrüche aufgrund von UE**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber agierten verblindet, es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, lagen nicht vor.

Endpunkt: UE von besonderem Interesse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber agierten verblindet, es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, lagen nicht vor.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

- ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*

- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zu Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und

es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung

bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
