



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

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

Acridiniumbromid

Vom 21. März 2013

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten	11
4. Verfahrensablauf	11
5. Beschluss	14
6. Anhang	20
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	20
B. Bewertungsverfahren	25
1. Bewertungsgrundlagen	25
2. Bewertungsentscheidung	25
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	25
2.2 Nutzenbewertung	25
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	25
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	25
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	25
2.2.4 Therapiekosten	25
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	26
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	27
2. Ablauf der mündlichen Anhörung	30
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	31
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung	31
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	32
5.1 Stellungnahme der Almirall Hermal GmbH	32

5.2	Stellungnahme Prof. Gillissen (Klinikum Kassel)	86
5.3	Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & CO. KG	99
5.4	Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	109
5.5	Stellungnahme der Almirall Sofotec GmbH	115
5.6	Stellungnahme Prof. Dr. Magnussen (Pneumologisches Forschungsinstitut).....	126
5.7	Stellungnahme des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie	131
5.8	Stellungnahme der Boehringer Ingelheim GmbH & Co. KG.....	141
5.9	Stellungnahme der Novartis Pharma AG.....	148
D.	Anlagen.....	156
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	156
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	183

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Acridiniumbromid ist der 1. Oktober 2012. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 VerfO am 1. Oktober 2012 abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Januar 2013 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

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

wertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel, § 5 Abs. 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor (Dossierbewertung A11-02, Seiten 86 - 92) wurde in der Nutzenbewertung von Acidiniumbromid nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Acidiniumbromid (Bretaris®Genuair/Eklira®Genuair) gemäß Fachinformation (Stand: 20.Juli 2012):

„Bretaris Genuair / Eklira Genuair wird als bronchodilatatorische Dauertherapie bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angewendet, um deren Symptome zu lindern.“

Zweckmäßige Vergleichstherapie

a) Patienten ab Therapiestufe II

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol, Salmeterol) und/oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropiumbromid)

Das Stufenschema der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) COPD, Version 1.9, Januar 2012 ist zu berücksichtigen.

b) Patienten ab Therapiestufe III/IV mit mehr als zwei Exazerbationen

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol, Salmeterol) und/oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropiumbromid) und zusätzlich inhalative Corticosteroide

Das Stufenschema der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) COPD, Version 1.9, Januar 2012 ist zu berücksichtigen.

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

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

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

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Begründung:

Die Therapie der COPD orientiert sich an einem Stufenschema, welches die Ausprägung der Symptomatik der Patienten und Patientinnen und der respiratorischen Insuffizienz als diagnostisches Kriterium berücksichtigt. Entsprechend der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) COPD, Version 1.9, Januar 2012 wird in der ersten Therapiestufe der Einsatz von kurzwirksamen Bronchodilatoren nach Bedarf empfohlen. Ab der Therapiestufe II sind lang wirk-same Bronchodilatoren in der regelmäßigen Behandlung indiziert. Inhalative Corticosteroi-de sind ab Stufe III bei Auftreten wiederholter Exazerbationen zusätzlich zur bronchodilatato-rischen Dauertherapie angezeigt und ab Therapiestufe IV können weitere ergänzende, ggf. nicht medikamentöse Maßnahmen im Einzelfall erforderlich sein.

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

Im vorliegenden Anwendungsgebiet von Acridiniumbromid liegt keine Einschränkung hin-sichtlich der Schweregrade der COPD vor. Jedoch wird eine Behandlung mit Acridiniumbro-mid unter Berücksichtigung der empfohlenen Stufentherapie aufgrund der im zugelassenen Indikationsgebiet formulierten Anwendung „[...] als bronchodilatatorische Dauertherapie [...]“ erst ab Therapiestufe II indiziert sein. Folglich ist eine Festlegung einer zweckmäßigen Ver-gleichstherapie für die Therapiestufe I entbehrlich.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden die o.g. Kriterien der Verfahrensordnung berücksichtigt.

zu 1. Im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel

Prinzipiell sind für die COPD Wirkstoffe aus folgenden Wirkstoffklassen zugelassen:

- kurzwirksame selektive Beta2-Adrenozeptor-Agonisten, (Salbutamol, Terbutalin, Fe-noterol)
- langwirksame selektive Beta2-Adrenozeptor-Agonisten (Salmeterol, Formoterol, In-dacaterol, Bambuterol, Clenbuterol)
- kurz- und langwirksame Anticholinergika (Ipratropiumbromid, Tiotropiumbromid, Gly-copyrroniumbromid)
- Inhalative Glucocorticoide (Beclometason, Budesonid, Fluticason)
- Xanthine (Theophyllin, Aminophyllin)

- Phosphodiesterase-Inhibitoren (Roflumilast)

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.

zu 3. Es liegt im Anwendungsgebiet COPD ein Beschluss über die Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patientinnen und Patienten mit chronischen obstruktiven Atemwegserkrankungen, Teil II: COPD (letzte Aktualisierung vom 15.10. 2009) vor.

zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine Leitlinienrecherche und eine Evidenzrecherche abgebildet. Zur Behandlung der Zielpopulation stehen entsprechend dem zugelassenen Anwendungsgebiet und dem Schweregrad der Erkrankung diverse Wirkstoffklassen zur Verfügung. Kurzwirksame inhalative Bronchodilatoren wie selektive Beta2-Adrenozeptor-Agonisten oder Anticholinergika gehören mit zur Basistherapie in der Behandlung der COPD und werden in allen Therapiestufen nach Bedarf hauptsächlich zur kurzfristigen Symptombehandlung eingesetzt. Somit kommen diese Substanzen als alleinige Vergleichstherapie für den kontinuierlich einzusetzenden langwirksamen Bronchodilatator Acridiniumbromid nicht in Betracht. Neben Tiotropiumbromid ist seit 2012 als weiteres langwirksames Anticholinergikum Glycopyrroniumbromid verfügbar. Bislang liegen noch keine ausreichenden Erfahrungswerte für die Anwendung von Glycopyrroniumbromid vor, sodass der Einsatz dieses Wirkstoffes noch nicht in der praktischen Anwendung etabliert gilt und deshalb nicht für die Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Erwägung gezogen wird. Xantine (insbesondere Theophyllin) haben im Vergleich zu Beta2-Adrenozeptor-Agonisten und Anticholinergika schwach ausgeprägte bronchodilatatorische Effekte. Hinzu kommt die relativ geringe therapeutische Breite des Wirkstoffes. Gemäß Leitlinien wird eine Anwendung von Theophyllin erst nach Einsatz von Beta2-Adrenozeptor-Agonisten und Anticholinergika empfohlen und kommt folglich nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage. Roflumilast ist gemäß Zulassung für Patienten mit schwerer COPD und chronischer Bronchitis sowie häufigen Exazerbationen in der Vergangenheit, begleitend zu einer bronchodilatatorischen Therapie indiziert. Da im vorliegenden Fall nur ein kleiner Teil des Anwendungsgebietes umfasst ist, kommt Roflumilast als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. Es stehen für die Behandlung der COPD langwirksame Bronchodilatoren mit guter Evidenzlage zur Verfügung. Aus der Wirkstoffklasse der langwirksamen selektive Beta2-Adrenozeptor-Agonisten werden am häufigsten die Wirkstoffe Salmeterol und Formoterol empfohlen, während aus der Wirkstoffklasse der langwirksamen Anticholinergika nur Tiotropium zur Auswahl steht. Für diese Wirkstoffe konnte in prospektiven randomisierten kontrollierten Studien eine Steigerung der Lebensqualität und Reduktion von Exazerbationen gezeigt werden. Aufgrund prospektiver randomisierter Studien, ihrer vergleichbaren Wirksamkeit sowie ihres günstigen Nebenwirkungsprofils werden diese Wirkstoffe gleichermaßen für die Therapie der COPD bevorzugt empfohlen und stellen somit gleichwertig zur Auswahl bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Inhalative Glucocorticoide sind gemäß Leitlinien erst bei symptomatischen COPD – Patienten ab Schweregrad III und einer erhöhten Exazerbationsrate empfohlen. Demnach ist der Einsatz dieser Arzneimittel für diese Patientengruppe Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

zu 5. Das Kriterium der wirtschaftlicheren Therapie kommt im vorliegenden Fall nicht zur Anwendung, da aufgrund des vorliegenden Evidenzkörpers, des Empfehlungsgrades der Wirkstoffe sowie ihres Stellenwertes in der COPD Therapie die Wirkstoffe Salmeterol, Formoterol und Tiotropium sowohl als Einzelsubstanz als auch gegebenenfalls in

Kombination als zweckmäßig in der Behandlung der COPD gelten. Für die Gruppe der inhalativen Corticosteroide gilt ein Festbetrag.

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden im Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V zwei¹ direkt vergleichende randomisierte Studien zum Nachweis des Zusatznutzens von Acclidiniumbromid im Vergleich zu Tiotropiumbromid vorgelegt. Aufgrund der Studiendauer von zwei bzw. sechs Wochen wurden beide Studien seitens des G-BA für nicht geeignet erachtet, den Zusatznutzen der bronchodilatatorischen Dauertherapie mit Acclidiniumbromid im Vergleich zu Tiotropiumbromid zu belegen. Die Studiendauer der vorgelegten Studien war nicht ausreichend lang, um bei der chronisch progressiv verlaufenden Erkrankung COPD einen Zusatznutzen für patientenrelevante Endpunkte zu belegen, insbesondere da es sich bei Acclidiniumbromid um ein dauerhaft einzusetzendes Arzneimittel handelt.

Sowohl in Empfehlungen zur Entwicklung von Arzneimitteln in der Behandlung der COPD der EMA² als auch der FDA³ wird zur Untersuchung eines Effektes auf Exazerbationen eine Dauer von einem Jahr empfohlen. Diese Empfehlungen schlagen für die Verbesserung der Lungenobstruktion eine Behandlungsdauer von mindestens 3 Monaten bei Bronchodilatoren vor und zur Verbesserung der Symptomatik eine Behandlungsdauer von mindestens 6 Monaten vor. Gleichzeitig wird jedoch auch angeraten, dass für kurzfristige Effekte auf COPD-Symptome, die in Studien mit einer Dauer von 12 bis 24 Wochen gezeigt wurden, eine nachhaltige Wirksamkeit in Studien von mindestens einem Jahr zu zeigen sei.

Dies wird durch die NVL COPD⁴ unterstützt, die unterstreicht, dass der kurzfristige Medikamenteneffekt keine Rückschlüsse auf einen Langzeiteffekt zulässt. Langzeiteffekte sollten in Zeiträumen von mehr als einem Jahr untersucht werden.

Folglich werden die direkten Vergleichsstudien von Acclidiniumbromid und Tiotropiumbromid, mit einer Dauer von 2 und 6 Wochen, nicht für den Beleg eines Zusatznutzens herangezogen.

Zusätzlich zu den direkt vergleichenden Studien hat der pharmazeutische Unternehmer einen indirekten Vergleich von Acclidiniumbromid und Tiotropiumbromid vorgelegt, um die Ausagesicherheit der im direkten Vergleich gewonnenen Ergebnisse zum Ausmaß des Zusatznutzens zu erhöhen (vgl. Abschnitt 4.3.2.1 im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers).

¹ Study M/34273/39 [unveröffentlicht]; Study M/34273/23 2010. [unveröffentlicht]

² European Medicines Agency (EMA). Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD)

³ Food and Drug Administration (FDA). Guidance for industry: chronic obstructive pulmonary disease; developing drugs for treatment; draft guidance

⁴ Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie COPD: Langfassung; Version 1.9

Zahlreiche Diskrepanzen zwischen den aus den Originaldokumenten und den im Modul 4 des Dossiers aufbereiteten Daten führten zu einer mangelhaften Qualität des vorgelegten indirekten Vergleiches, sodass eine valide Bewertung des Zusatznutzens von Acridiniumbromid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie anhand der im Dossier vorgelegten Daten nicht möglich war. Die Nutzenbewertung erfolgt gemäß § 7 Absatz 1 AM-NutzenV auf der Grundlage des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers. Gemäß § 5 Abs.4 AM-NutzenV ist im Dossier unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise vom pharmazeutischen Unternehmer darzulegen, mit welcher Wahrscheinlichkeit und in welchem Ausmaß ein Zusatznutzen vorliegt. Die Methodik, nach der der Zusatznutzen darzulegen und nachzuweisen ist, bestimmt sich nach den Standards der evidenzbasierten Medizin und der Gesundheitsökonomie (vgl. § 7 Abs.2 Satz 4 AM-NutzenV). Ausgehend hiervon hat der G-BA in Anlage II Modul 4 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung die Anforderungen an eine den Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin entsprechende Bewertung des Nutzens eines Arzneimittels, insbesondere unter dem Gesichtspunkt des Nachweises des Zusatznutzens eines Arzneimittels mit einem neuen Wirkstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, festgelegt. Dementsprechend bestimmt 5.Kap. § 9 Abs.2 VerfO, dass die Daten zu den verpflichtenden Angaben im Dossier, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, entsprechend der in den Modulen 1 bis 5 und damit auch der in Modul 4 festgelegten Anforderungen aufzubereiten und einzureichen sind. Demnach sind im Dossier alle Daten und Ergebnisse transparent und nachvollziehbar darzustellen. Am Maßstab dieser Anforderungen erweisen sich die in Modul 4 des eingereichten Dossiers enthaltenen Angaben als nicht hinreichend für die Bewertung des Zusatznutzens von Acridiniumbromid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Das IQWiG stellt hierzu in seinem Bericht zur Nutzenbewertung zu Acridiniumbromid vom 21.12.2012, Bericht Nr.148 (Seite 13), Folgendes fest:

„Der Abgleich der in Modul 4 des Dossiers vorgelegten Ergebnisse zu diesen Studien mit den jeweiligen Originalquellen ergab, dass ein relevanter Teil der in Modul 4 des Dossiers vorgelegten Daten zu den entsprechenden Angaben in den angegebenen Originalquellen diskrepanz ist. Zugleich enthält Modul 4 zahlreiche Angaben, die in den Originalquellen nicht auffindbar waren. Im Dossier findet sich weder ein Hinweis darauf, dass diese Zahlen vom pU selbst berechnet wurden, noch finden sich Angaben zur Art der Herleitung. Zu einem großen Teil ließen sich die in Modul 4 angegebenen Zahlen auch nicht offensichtlich aus den Angaben in den Originalquellen herleiten.

Dies führte dazu, dass für mehrere vom pU dargestellte Endpunkte, insbesondere die Endpunkte zum Nutzen, entweder nicht die korrekten Zahlen in die jeweils resultierende Netzwerk Meta-Analyse eingingen oder sich dies nicht überprüfen ließ. Für einen Großteil dieser Endpunkte war das Ergebnis der Netzwerk Meta-Analyse dadurch nicht verwertbar. Darüber hinaus wurden in mehreren Fällen die Ergebnisse von Studien zu verschiedenen Endpunkten nicht in der Bewertung berücksichtigt, obwohl entsprechende Ergebnisse in der Originalquelle verfügbar waren.

Zusammenfassend ist wegen der oben beschriebenen Mängel eine valide Bewertung des Zusatznutzens von Acridinium auf Basis des in Modul 4 des Dossiers vorgelegten indirekten Vergleichs mit Tiotropium nicht möglich.“

Gemäß § 35a Abs.1 Satz 3 SGB V hat der pharmazeutische Unternehmer die für die Nutzenbewertung erforderlichen Nachweise fristgerecht spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens vorzulegen. Danach ist ein Nachreichen von für die Nutzenbewertung relevanten Daten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt der Dossiereinreichung, um inhaltlich unzureichende Darlegungen zum Zusatznutzen zu berichtigen, grundsätzlich ausgeschlossen, sofern der pharmazeutische Unternehmer im Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbin-

gens des Arzneimittels über diese Daten verfügt. So liegt es hier. Der Unternehmer hat eine Vielzahl an korrigierten Daten nachgereicht, die ursprünglich im Dossier von ihm hätten dargestellt werden können und müssen. Vor diesem Hintergrund können die im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten für die Bewertung nicht mehr berücksichtigt werden.

Aber selbst dann, wenn man die nachgereichten Daten in die Nutzenbewertung des Arzneimittels miteinbeziehen würde, würde dies eine Änderung des Ergebnisses der Nutzenbewertung nicht rechtfertigen.

Seitens des pharmazeutischen Unternehmers wurde vorgetragen, dass die Inkonsistenzen nur geringe Auswirkungen auf die Ergebnisse des indirekten Vergleiches haben. Die Ergebnisse des indirekten Vergleiches können jedoch für keinen untersuchten Endpunkt einen Zusatznutzen von Acridiniumbromid gegenüber Tiotropiumbromid belegen. Ausgehend hiervon macht der pharmazeutische Unternehmer auch nicht geltend, dass Acridiniumbromid einen Zusatznutzen aufweist. Soweit er allerdings aufgrund des indirekten Vergleiches eine Gleichwertigkeit beider Arzneimittel in Anspruch nimmt, erweist sich diese Aussage aufgrund der vorbeschriebenen Mängel des Dossiers als nicht nachvollziehbar.

Zudem wurden im Rahmen der Informationsbeschaffung für den indirekten Vergleich Studien eingeschlossen, die eine zu kurze Studiendauer aufwiesen, zum anderen wurden Studienergebnisse aus Studien mit einer Studiendauer länger als 26 Wochen fast unberücksichtigt gelassen und diese Evidenz nicht in Erwägung gezogen. Aufgrund dieser Problematik sind die Ergebnisse des indirekten Vergleiches des Weiteren nur eingeschränkt bewertbar.

Folglich ist der vorgelegte indirekte Vergleich nicht für den Beleg eines Zusatznutzens von Acridiniumbromid gegenüber Tiotropiumbromid geeignet.

Ungeachtet der Tatsache, dass die vorgelegten direkten und indirekten Vergleiche nicht geeignet sind, einen Zusatznutzen von Acridiniumbromid gegenüber Tiotropiumbromid zu belegen, sind bei der Bewertung der Ergebnisse nicht alle patientenrelevanten Endpunkte berücksichtigt worden. Wesentliche Ziele der COPD-Behandlung sind die Verbesserung der Lebensqualität, die Senkung der Morbidität (Dyspnoe, Husten, Exazerbationsraten, körperliche Belastbarkeit, Hospitalisierung aufgrund der COPD) und der Mortalität. In den im Dossier dargelegten Acridiniumbromid – Studien wurde kein Instrument zur Messung der körperlichen Belastbarkeit eingesetzt. Somit liegen zu diesem Endpunkt für Acridiniumbromid keine Angaben vor.

Zudem führt der pharmazeutische Unternehmer die Veränderung der Einsekundenkapazität (FEV1) und Behandlungszufriedenheit als patientenrelevante Endpunkte an.

FEV1 wird als wichtiger Parameter zur Diagnostik der COPD, zur Einteilung des Schweregrades und zur Messung der Lungenfunktion angesehen. Inwiefern sich jedoch die Veränderung des FEV1 auf Endpunkte, wie die körperliche Belastbarkeit, COPD – Symptomatik oder Lebensqualität auswirkt, bleibt unklar und wurde im Dossier nicht hinreichend begründet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat in seinen Studien zur Messung der Lebensqualität den SGRQ-Fragebogen (Saint George's Respiratory Questionnaire) verwendet, jedoch war die Qualität der Datenaufbereitung aus oben genannten Gründen, nicht geeignet, eine Auswertung der Daten zu ermöglichen. Weiterhin wertet der pharmazeutische Unternehmer die Patientenpräferenz bezüglich der Verwendung eines Inhalators als Surrogat für die Lebensqualität unter dem Aspekt der Behandlungszufriedenheit aus. Ein Fragebogen zur Ermittlung der Patientenpräferenz ist nicht geeignet, gesundheitsbezogene Lebensqualität valide zu erfassen. Vorteile, die sich aus dessen Handhabung ergeben, sollten sich in klinischen Effekten, wie der Reduktion von Nebenwirkungen oder COPD – Symptomen widerspiegeln. Die

Zulassung für Acclidiniumbromid erfolgte in Verbindung mit dem dazugehörigen Applikationsgerätes, sodass die Effekte des Arzneimittels unmittelbar damit verbunden sind. Eine separate Bewertung der Vorteile des Inhalators ist somit nicht geeignet, einen Zusatznutzen für das Arzneimittel zu belegen.

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Acclidiniumbromid wie folgt bewertet:

Für Acclidiniumbromid ist kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie belegt.

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

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

In welchem Verhältnis sich die Patienten auf die einzelnen Therapiestufen verteilen, kann aufgrund fehlender Daten nicht bestimmt werden.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

In die für Acclidiniumbromid durchgeführten Studien wurden nur wenige Patienten mit schwerer COPD eingeschlossen, sodass für Patienten der Therapiestufe IV nur sehr eingeschränkt Daten aus klinischen Studien zur Verfügung stehen.

2.4 Therapiekosten

Hinsichtlich der Behandlungsdauer und des Verbrauchs für die einzelnen Arzneimittel wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an Einzeldosen ermittelt. Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen Tagesdosen als Berechnungsgrundlage herangezogen und, falls erforderlich, entsprechende Spannen gebildet. Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

Kosten der Arzneimittel:

Die Angaben zu den Therapiekosten basieren auf den Daten der Lauer-Tabelle (Stand: 1. Februar 2013).

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

Bei der Kostenberechnung für Festbetragsarzneimittel wurde standardmäßig, ausgehend vom Festbetrag, der Apothekenabschlag von 2,05 € und ein 10%iger Abschlag vom Herstel-

lerabgabepreis nach §130a Abs. 3b SGB V abgezogen, auch wenn ggf. für manche festbetragsregelte Arzneimittel dieser Herstellerrabatt entfallen kann.

Bei Fluticason handelt es sich zwar um ein patentfreies Arzneimittel, welches der Festbetragsgruppenregelung unterliegt, jedoch befinden sich neben dem Originalpräparat Flutide® und Importarzneimitteln keine generischen Präparate auf dem deutschen Markt. Unter Anlegung der Kriterien, die der GKV-Spitzenverband auf der Grundlage des § 130a Abs. 3b Satz 4 i.V.m. Abs. 3a Satz 8 SGB V mit den Verbänden der pharmazeutischen Industrie in dem Leitfaden zum Herstellerabschlag definiert hat, wird Fluticason als ein solitäres Fertigarzneimittel angesehen, das keinem Generikawettbewerb unterliegt. (http://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/arzneimittel/rueckabwicklung_generika_abschlag/rueckabwicklung_generika_abschlag.jsp ; letzter Zugriff 29.08.2012).

Damit sind die tatbestandlichen Voraussetzungen nach § 130a Abs. 3b Satz 1 SGB V für die Berechnung eines Generikaabschlags nicht erfüllt. Aufgrund dessen entfällt bei der Kostendarstellung im Beschluss über die Nutzenbewertung von Acridiniumbromid ein Abzug der Rabatte nach § 130a Abs. 3b SGB V bei Fluticason.

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

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, für die Applikation des Arzneimittels (z.B. Infusionsbehältnisse, Infusionsbestecke), für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie z.B. Blutbildbestimmungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf einer ärztlichen Behandlung hinausgehen) anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht berücksichtigt.

3. Bürokratiekosten

Durch die im Beschluss enthaltenen Regelungen entstehen keine Informationspflichten für Leistungserbringerinnen und Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo. Daher entstehen auch keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer Almirall Hermal GmbH hat mit Schreiben vom 28. März 2012 eingegangen am 29. März 2012, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 8. Mai 2012 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 24. Mai 2012 statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 6. September 2012 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß Kapitel 5, § 11 Absatz 2 VerfO eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dossiers vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 1. Oktober 2012 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Acridiniumbromid ist 1. Oktober 2012.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 01. Oktober 2012 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Acridiniumbromid beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 21. Dezember 2012 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Januar 2013 auf der Internetseite des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Januar 2013.

Die mündliche Anhörung fand am 11. Februar 2013 statt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 12. März 2013 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. März 2013 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG § 35a	2. Mai 2012	Beratung über die Frage zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und weitere Fragen aus der Beratungsanforderung nach § 8 AM-NutzenV
Unterausschuss Arzneimittel	8. Mai 2012	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	5. Februar 2013	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. Februar 2013	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	19. Februar 2013 5. März 2013	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. März 2013	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	21. März 2013	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 21. März 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

5. Beschluss

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

Vom 21. März 2013

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 21. März 2013 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 21. März 2013 (BAnz AT 22. April 2013 B3), wie folgt zu ändern:

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

Aclidiniumbromid

Beschluss vom: 21. März 2013
In Kraft getreten am: 21. März 2013
BAnz AT 02.05.2013 B1

Zugelassenes Anwendungsgebiet (Stand: 20. Juli 2012)

„Bretaris Genuair / Eklira Genuair wird als bronchodilatatorische Dauertherapie bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angewendet, um deren Symptome zu lindern.“

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a) Patienten ab Therapiestufe II

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol, Salmeterol) und/oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropiumbromid)

Das Stufenschema der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) COPD, Version 1.9, Januar 2012 ist zu berücksichtigen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Patienten ab Therapiestufe III/IV mit mehr als zwei Exazerbationen

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol, Salmeterol) und/oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropiumbromid) und zusätzlich inhalative Corticosteroide

Das Stufenschema der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) COPD, Version 1.9, Januar 2012 ist zu berücksichtigen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Anzahl der Patienten in der Therapiestufe II - IV: ca. 2,4 Mio. bis 2,8 Mio. Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Bretaris Genuair® / Eklira Genuair® (Wirkstoff: Acridiniumbromid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 1. Februar 2013):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002706/WC500132732.pdf

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat weitere Datenerhebungen hinsichtlich ausgewählter kardiovaskulärer Endpunkte für erforderlich gehalten (siehe Bretaris Genuair® CHMP assessment report EMA/CHMP/303918/2012, „Conclusions on clinical safety“) und wird gegebenenfalls die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisieren. Folglich ist diesbezüglich insbesondere der Stand der Fachinformation auf Aktualität zu überprüfen und Änderungen sind entsprechend zu berücksichtigen.

4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Acridiniumbromid	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Für Patienten ab Therapiestufe III/IV mit mehr als zwei Exazerbationen zusätzlich¹				
inhalative Corticosteroide (Beclometason)	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
inhalative Corticosteroide (Fluticason)	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Tiotropiumbromid	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Oder/ und langwirksame Beta-2-Sympathomimetika				
Salmeterol	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Formoterol	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Für Patienten ab Therapiestufe III/IV mit mehr als zwei Exazerbationen zusätzlich*				
inhalative Corticosteroide (Beclometason)	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
inhalative Corticosteroide (Fluticason)	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke / Einzeldosis	Menge pro Packung (Einzeldosen) ²	Jahresdurchschnittsverbrauch (Einzeldosen)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Acidiniumbromid	400 µg	180	730
Für Patienten ab Therapiestufe III/IV mit mehr als zwei Exazerbationen zusätzlich³			
inhalative Corticosteroide (Beclometason)	0,2 mg	400	730 - 1460
inhalative Corticosteroide (Fluticason)	0,25 mg	240	1460
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Tiotropiumbromid	18 µg	90	365
Oder/ und langwirksame Beta-2-Sympathomimetika			
Salmeterol	25 µg	240	730
Formoterol	12 µg	180	365 - 730
Für Patienten ab Therapiestufe III/IV mit mehr als zwei Exazerbationen zusätzlich³			
inhalative Corticosteroide (Beclometason)	0,2 mg	400	730 - 1460
inhalative Corticosteroide (Fluticason)	0,25 mg	240	1460

¹ Darstellung der Behandlungsdauer für inhalative Corticosteroide exemplarisch für die Wirkstoffe Beclometason und Fluticason

² jeweils größte Packung

³ Darstellung des Verbrauchs für inhalative Corticosteroide exemplarisch für die Wirkstoffe Beclometason und Fluticason; Beclometasondipropionat: Tagesdosis gemäß Fachinformation 0,4 – 0,8mg Beclometasondipropionat, Maximaldosis von 2 mg/ Tag wurde nicht berücksichtigt, für Fluticason: 2 mal täglich 500 µg Fluticasonpropionat

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis ⁴)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Acidiniumbromid	158,48 €	137,74 € [2,05 € ⁵ ; 18,69 € ⁶]
Für Patienten ab Therapiestufe III/IV mit mehr als zwei Exazerbationen zusätzlich⁷		
inhalative Corticosteroide (Beclometason)	65,33 € ⁸	58,97 € [2,05 € ⁵ ; 4,31 € ⁶]
inhalative Corticosteroide (Fluticason)	51,49 € ⁸	49,44 € [2,05 € ⁵]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Tiotropiumbromid	176,11 €	148,61 € [2,05 € ⁵ ; 25,45 € ⁶]
Oder/ Und langwirksame Beta-2-Sympathomimetika		
Salmeterol	68,83 € ⁸	62,19 € [2,05 € ⁵ ; 4,59 € ⁶]
Formoterol	101,20 € ⁸	92,00 € [2,05 € ⁵ ; 7,15 € ⁶]
Für Patienten ab Therapiestufe III/IV mit mehr als zwei Exazerbationen zusätzlich⁷		
inhalative Corticosteroide (Beclometason)	65,33 € ⁸	58,97 € [2,05 € ⁵ ; 4,31 € ⁶]
inhalative Corticosteroide (Fluticason)	51,49 € ⁸	49,44 € [2,05 € ⁵]

⁴ jeweils größte Packung

⁵ Rabatt nach § 130 SGB V

⁷ Rabatt nach § 130a SGB V

Stand Lauer: 1. Februar 2013

⁸ Festbetrag

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

entfällt

Jahrestherapiekosten:Für Patientenpopulation a) und b)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Aclidiniumbromid	558,61 €
Für Patienten ab Therapiestufe III/IV mit mehr als zwei Exazerbationen zusätzlich⁷	
inhalative Corticosteroide (Beclometason)	107,62 € - 215,24 €
inhalative Corticosteroide (Fluticason)	300,76 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Tiotropiumbromid	602,70 €
Oder/ und langwirksame Beta-2-Sympathomimetika	
Salmeterol	189,16 €
Formoterol	186,56 € – 373,11 €
Für Patienten ab Therapiestufe III/IV mit mehr als zwei Exazerbationen zusätzlich⁷	
inhalative Corticosteroide (Beclometason)	107,62 € - 215,24 €
inhalative Corticosteroide (Fluticason)	300,76 €

⁷ Darstellung der Kosten für inhalative Corticosteroide exemplarisch für die Wirkstoffe Beclometason und Fluticason

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses am 21. März 2013 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 21. März 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

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

Vom 21. März 2013

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 21. März 2013 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BANz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 21. März 2013 (BANz AT 22.04.2013 B3), wie folgt zu ändern:

I.

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

Acidiniumbromid

Zugelassenes Anwendungsgebiet (Stand: 20. Juli 2012)

„Bretaris Genuair/Eklira Genuair wird als bronchodilatatorische Dauertherapie bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angewendet, um deren Symptome zu lindern.“

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a) Patienten ab Therapiestufe II

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol, Salmeterol) und/oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropiumbromid)

Das Stufenschema der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) COPD, Version 1.9, Januar 2012 ist zu berücksichtigen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Patienten ab Therapiestufe III/IV mit mehr als zwei Exazerbationen

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol, Salmeterol) und/oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropiumbromid) und zusätzlich inhalative Corticosteroide

Das Stufenschema der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) COPD, Version 1.9, Januar 2012 ist zu berücksichtigen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Anzahl der Patienten in der Therapiestufe II – IV: ca. 2,4 Mio. bis 2,8 Mio. Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Bretaris Genuair®/Eklira Genuair® (Wirkstoff: Acidiniumbromid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 1. Februar 2013):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002706/WC500132732.pdf

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat weitere Datenerhebungen hinsichtlich ausgewählter kardiovaskulärer Endpunkte für erforderlich gehalten (siehe Bretaris Genuair® CHMP assessment report EMA/CHMP/303918/2012, „Conclusions on clinical safety“) und wird gegebenenfalls die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisieren. Folglich ist diesbezüglich insbesondere der Stand der Fachinformation auf Aktualität zu überprüfen und Änderungen sind entsprechend zu berücksichtigen.



4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Acidiniumbromid	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Für Patienten ab Therapiestufe III/IV mit mehr als zwei Exazerbationen zusätzlich¹				
inhalative Corticosteroide (Beclometason)	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
inhalative Corticosteroide (Fluticason)	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Tiotropiumbromid	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Oder/und langwirksame Beta-2-Sympathomimetika				
Salmeterol	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Formoterol	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Für Patienten ab Therapiestufe III/IV mit mehr als zwei Exazerbationen zusätzlich¹				
inhalative Corticosteroide (Beclometason)	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
inhalative Corticosteroide (Fluticason)	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke/Einzeldosis	Menge pro Packung (Einzeldosen) ²	Jahresdurchschnittsverbrauch (Einzeldosen)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Acidiniumbromid	400 µg	180	730
Für Patienten ab Therapiestufe III/IV mit mehr als zwei Exazerbationen zusätzlich³			
inhalative Corticosteroide (Beclometason)	0,2 mg	400	730 – 1 460
inhalative Corticosteroide (Fluticason)	0,25 mg	240	1 460
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Tiotropiumbromid	18 µg	90	365
Oder/und langwirksame Beta-2-Sympathomimetika			
Salmeterol	25 µg	240	730
Formoterol	12 µg	180	365 – 730
Für Patienten ab Therapiestufe III/IV mit mehr als zwei Exazerbationen zusätzlich³			
inhalative Corticosteroide (Beclometason)	0,2 mg	400	730 – 1 460
inhalative Corticosteroide (Fluticason)	0,25 mg	240	1 460

¹ Darstellung der Behandlungsdauer für inhalative Corticosteroide exemplarisch für die Wirkstoffe Beclometason und Fluticason

² jeweils größte Packung

³ Darstellung des Verbrauchs für inhalative Corticosteroide exemplarisch für die Wirkstoffe Beclometason und Fluticason; Beclometasondipropionat: Tagesdosis gemäß Fachinformation 0,4 – 0,8 mg Beclometasondipropionat, Maximaldosis von 2 mg/Tag wurde nicht berücksichtigt, für Fluticason: 2 x täglich 500 µg Fluticasonpropionat



Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis) ⁴	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Acridiniumbromid	158,48 €	137,74 € [2,05 € ⁵ ; 18,69 € ⁶]
Für Patienten ab Therapiestufe III/IV mit mehr als zwei Exazerbationen zusätzlich⁷		
inhalative Corticosteroide (Beclometason)	65,33 € ⁸	58,97 € [2,05 € ⁵ ; 4,31 € ⁶]
inhalative Corticosteroide (Fluticason)	51,49 € ⁸	49,44 € [2,05 € ⁵]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Tiotropiumbromid	176,11 €	148,61 € [2,05 € ⁵ ; 25,45 € ⁶]
Oder/und langwirksame Beta-2-Sympathomimetika		
Salmeterol	68,83 € ⁸	62,19 € [2,05 € ⁵ ; 4,59 € ⁶]
Formoterol	101,20 € ⁸	92,00 € [2,05 € ⁵ ; 7,15 € ⁶]
Für Patienten ab Therapiestufe III/IV mit mehr als zwei Exazerbationen zusätzlich⁷		
inhalative Corticosteroide (Beclometason)	65,33 € ⁸	58,97 € [2,05 € ⁵ ; 4,31 € ⁶]
inhalative Corticosteroide (Fluticason)	51,49 € ⁸	49,44 € [2,05 € ⁵]

Stand Lauer: 1. Februar 2013

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:
entfällt

Jahrestherapiekosten:

Für Patientenpopulation a) und b)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Acridiniumbromid	558,61 €
Für Patienten ab Therapiestufe III/IV mit mehr als zwei Exazerbationen zusätzlich⁷	
inhalative Corticosteroide (Beclometason)	107,62 € – 215,24 €
inhalative Corticosteroide (Fluticason)	300,76 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Tiotropiumbromid	602,70 €
Oder/und langwirksame Beta-2-Sympathomimetika	
Salmeterol	189,16 €
Formoterol	186,56 € – 373,11 €
Für Patienten ab Therapiestufe III/IV mit mehr als zwei Exazerbationen zusätzlich⁷	
inhalative Corticosteroide (Beclometason)	107,62 € – 215,24 €
inhalative Corticosteroide (Fluticason)	300,76 €

⁴ jeweils größte Packung

⁵ Rabatt nach § 130 SGB V

⁶ Rabatt nach § 130a SGB V

⁷ Darstellung der Kosten für inhalative Corticosteroide exemplarisch für die Wirkstoffe Beclometason und Fluticason

⁸ Festbetrag



II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses am 21. März 2013 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 21. März 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 1. Oktober 2012 ein Dossier zum Wirkstoff Aclidiniumbromid eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. Januar 2013 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2 Nutzenbewertung.

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Acridiniumbromid - Gemeinsamer Bund... Seite 1 von 3

Sie sind hier:

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



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Acridiniumbromid

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Acridiniumbromid
- **Handelsname:** Eklira® Genuair® / Bretaris® Genuair®
- **Therapeutisches Gebiet:** COPD
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Almirall Hermal GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.10.2012
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.01.2013
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.01.2013
- **Beschlussfassung:** Ende März 2013

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2012-10-01-D-038)

- [Modul 1 \(437.2 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-148/2012-09-27_Modul1_Acridiniumbromid.pdf)
- [Modul 2 \(648.5 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-149/2012-09-27_Modul2_Acridiniumbromid.pdf)
- [Modul 3 \(1.0 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-150/2012-09-27_Modul3A_Acridiniumbromid.pdf)
- [Modul 4 \(12.3 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-151/2012-09-27_Modul4A_Acridiniumbromid.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(648.4 kB, PDF\)](#) (http://www.g-ba.de/downloads/91-1033-41/Informationen%20zur%20zVT_Acridiniumbromid.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Eklira® Genuair® (Acridiniumbromid):

„Eklira Genuair wird als bronchodilatatorische Dauertherapie bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angewendet, um deren Symptome zu lindern.“

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Das Stufenschema der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) COPD, Version 1.9, Januar 2012 ist zu berücksichtigen.

- ab Stufe II langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol, Salmeterol) und/oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropiumbromid)
- ab Stufe III/IV mit mehr als zwei Exazerbationen pro Jahr sollten zusätzlich inhalative Corticosteroide eingesetzt werden

Stand der Information: Mai 2012

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft (5. Kap. § 6 VerfO), in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.01.2013 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(470.4 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-152/2012-12-21_A12-13_Aclidiniumbromid_Nutzenbewertung%20%C2%A735a%20SGB%20V.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-152/2012-12-21_A12-13_Aclidiniumbromid_Nutzenbewertung%20%C2%A735a%20SGB%20V.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.01.2013
- Mündliche Anhörung: 11.02.2013

Stellungnahme abgeben

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

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

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Acclidiniumbromid - 2012-10-01-D-038*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III Word \(155.0 kB, Word\)](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-2999/Anlage%20III.doc)
(<http://www.g-ba.de/downloads/17-98-2999/Anlage%20III.doc>)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmen, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen.

Ihre Stellungnahme ist bis zum 23.01.2013 elektronisch an den G-BA (nutzenbewertung35a@g-ba.de) (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Acclidiniumbromid - 2012-10-01-D-038* zu

richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln. Andere Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

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

Die mündliche Anhörung wird am 11.02.2013 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 05.02.2013 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Ende März 2013). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 11.02.2013 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss



Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹ Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Almirall Hermal GmbH	23.01.2013
Prof. Dr. Gillissen (Klinikum Kassel)	21.01.2013
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	22.01.2013
Verband Forschender Arzneimittelhersteller	23.01.2013
Almirall Sofotec GmbH	23.01.2013
Prof. Dr. Magnussen (Pneumologisches Forschungsinstitut)	23.01.2013
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie	23.01.2013
Boehringer Ingelheim GmbH & Co. KG	23.01.2013
Novartis Pharma GmbH	23.01.2013

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name	Anmeldung
Almirall Hermal GmbH	Herr Dr. Prechtl Frau Dr. Sickold Frau Dr. Plate Frau Baecke	31.01.2013
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	Herr Mair Herr Westermayer	30.01.2013
Verband Forschender Arzneimittelhersteller	Herr Dr. Dinstios	09.01.2013
Almirall Sofotec GmbH	Frau Block Herr Greguletz	04.02.2013
Prof. Dr. Magnussen (Pneumologisches Forschungsinstitut)	Prof. Dr. Magnussen	23.01.2013
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie	Herr Anders Herr Dr. Wilken	23.01.2013
Boehringer Ingelheim GmbH & Co.KG	Frau Geier Herr PD Kögler	23.01.2013
Novartis Pharma GmbH	Herr Dr. Klebs Frau Wilmer	23.01.2013

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

5.1 Stellungnahme der Almirall Hermal GmbH

Datum	23.01.2013
Stellungnahme zu	Acidiniumbromid (Eklira® Genuair®/ Bretaris® Genuair®)
Stellungnahme von	Almirall Hermal GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten bezieht sich auf die folgenden vier Sachverhalte:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Die für den indirekten Vergleich im Dossier vorgelegten Daten entsprechen den Anforderungen aus der Verfahrensordnung (VerfO) und dem IQWiG-Methodenpapier. Ihre Nichtberücksichtigung führte zu einer unvollständigen Bewertung. 2. Die vom IQWiG geforderte Mindestdauer von Studien lässt relevante Evidenz unberücksichtigt und führt daher zu einer unvollständigen Bewertung. 3. Die Bewertung des IQWiG schließt patientenrelevante Endpunkte aus. Dieses Vorgehen führt zu einer unvollständigen Bewertung. 4. Die im Dossier vorgelegten Daten zeigen einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen. <p>Diese vier Sachverhalte werden im Folgenden näher erläutert.</p>	
<p>Stellungnahme:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Die für den indirekten Vergleich im Dossier vorgelegten Daten entsprechen den Anforderungen aus der Verfahrensordnung (VerfO) und dem IQWiG-Methodenpapier. Ihre Nichtberücksichtigung führte zu einer unvollständigen Bewertung. <p>Begründung:</p> <p>Der Einwand des IQWiG, im Dossier dargestellte Daten nicht nachvollziehen und deshalb keine Nutzenbewertung vornehmen zu können, kann durch die Erläuterung der Herangehensweise der Datenextraktion,</p>	<p>Die Nutzenbewertung erfolgt gemäß § 7 Absatz 1 AM-NutzenV auf der Grundlage des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers. Demnach sind im Dossier alle Daten und Ergebnisse transparent und nach-</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>-aufarbeitung und -analyse widerlegt werden.</p> <p>Dazu werden die Anmerkungen des IQWiG diskutiert und die Herangehensweise der pU erläutert. Außerdem werden in einem dieser Stellungnahme beiliegenden „Anhang zur Stellungnahme ‚allgemeine Aspekte‘ Punkt 1“ [1]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Details zum Vorgehen bei der Datenextraktion des pU präsentiert, • Anhand der vom IQWiG kommentierten Ergebnistabellen jeder vom IQWiG nicht nachvollziehbare Wert erläutert, • Fehlende Ergebnisse in die Datenanalyse eingeschlossen, • Die Analyse erneut durchgeführt und der ursprünglichen Analyse gegenübergestellt. <p>Der Grund für die abweichenden Werte von Quelldokumenten, die das IQWiG im Bericht grau hinterlegt hat, wird im Folgenden dargelegt.</p> <p>Bei der Datenextraktion wurden die Vorgaben der Nutzendossievorlage des G-BA umgesetzt [2], die als ersten Punkt die Darstellung der „Ergebnisse der ITT-Analyse“ fordern. Darunter verstand und versteht Almirall Hermal die Berücksichtigung aller in den Behandlungsarm einge-</p>	<p>vollziehbar darzustellen, um eine methodisch angemessene Auswertung des im Dossier vorgelegten indirekten Vergleichs zu ermöglichen.</p> <p>Gemäß § 5 Abs.4 AM-NutzenV ist im Dossier unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise vom pharmazeutischen Unternehmer darzulegen, mit welcher Wahrscheinlichkeit und in welchem Ausmaß ein Zusatznutzen vorliegt. Die Methodik, nach der der Zusatznutzen darzulegen und nachzuweisen ist, bestimmt sich nach den Standards der evidenzbasierten Medizin und der Gesundheitsökonomie (vgl. § 7 Abs.2 Satz 4 AM-NutzenV). Ausgehend hiervon hat der G-BA in Anlage II Modul 4 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung die Anforderungen an eine den Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin entsprechende Bewertung des Nutzens eines Arzneimittels, insbesondere unter dem Gesichtspunkt des Nachweises des Zusatznutzens eines Arzneimittels mit einem neuen Wirkstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, festgelegt. Dementsprechend bestimmt 5.Kap. § 9 Abs.2 VerfO, dass die Daten zu den verpflichtenden Angaben im Dossier, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, entsprechend der in den Modulen 1 bis 5 und damit auch der in Modul 4 festgelegten Anforderungen aufzubereiten und einzureichen sind. Demnach sind im Dossier alle Daten und Ergebnisse transparent und nachvollziehbar darzustellen. Am Maßstab dieser Anforderungen erweisen sich die in Modul 4 des eingereichten Dossiers enthaltenen Angaben als nicht hinreichend für die Bewertung des Zu-</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>schlossenen Patienten, wie sie der Definition des IQWiG [3] zu entnehmen ist⁵.</p> <p>Auf die Vorteile der ITT-Analyse verweist das IQWiG auch in seinen „Allgemeinen Methoden“ [4].</p> <p>Die im zweiten Punkt geforderte Angabe der „Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind“ wurde analog zur ersten Vorgabe „Ergebnisse der ITT-Analyse“ und der Definition der ITT-Population aufgefasst. Aufgrund dessen wurde für alle Endpunkte – wie im Tabellenkopf definiert - die ITT-Patientenzahl angegeben.</p> <p>Diese vom IQWiG kritisierten Werte stellen aufgrund der entsprechenden Erläuterung im Tabellenkopf keine Abweichung vom Quelldokument dar. Unter Berücksichtigung der Flow Charts der eingereichten CONSORT-Statements hätte das IQWiG die Übereinstimmung des angegebenen ITT-Wertes mit dem Quelldokument nachvollziehen können. Die Nichtberücksichtigung des Anhangs 4-F durch das IQWiG trug zu</p>	<p>satznutzens von Acidiniumbromid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Im Rahmen der Nutzenbewertung werden die Unterlagen auch hinsichtlich ihrer Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität im Hinblick auf die Aussagekraft für Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens bewertet.</p> <p>Die in den Dossievorlagen gegebenen Hinweise zur Handhabung der Ergebnisdarstellung waren derart zu interpretieren, dass eine alleinige Darstellung der Ergebnisse der ITT-Analyse nicht ableitbar wäre. So ist in der Dossievorlage zu Modul 4 (S. 27 von 62) folgende Vorgabe enthalten:</p> <p>„Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ergebnisse der ITT-Analyse - Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind, - [...]“ <p>Im Dossier soll grundsätzlich eine ITT-Analyse dargestellt werden. Die</p>

⁵ „Intention-to-Treat-Prinzip (ITT-Prinzip) bezeichnet eine Vorgehensweise zur Auswertung der Ergebnisse von kontrollierten Studien. Auch wenn Teilnehmer im Laufe einer Studie ausscheiden oder die Therapie wechseln, sollten sie trotzdem in ihrer Gruppe zur Endauswertung eingeschlossen bleiben, so wie es zu Beginn der Studie die „Intention“ war. Das soll die Gefahr minimieren, dass eine Gruppe bevorteilt wird. Wenn Teilnehmer zum Beispiel aufgrund unerwünschter Ereignisse, durch einen Wechsel der Therapie oder durch Tod ausscheiden, könnte das mit der in der Studie erhaltenen Behandlung zusammenhängen. Das Intention-to-Treat-Prinzip stärkt die Verlässlichkeit von Studienergebnissen: Wenn sich nach einer ITT-Analyse ein Unterschied zeigt, erhöht das die Sicherheit, dass der Unterschied tatsächlich auf die überprüfte Therapie zurückzuführen ist.“ (S. 50)

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einer Nicht-Beurteilung der vom pU vorgelegten Analyse bei.</p> <p>Die Abweichungen vom Quelldokument in den übrigen Tabellenspalten stellen Folgefehler dar. Diese entstanden durch die Berechnung von nichtextrahierten Werten mit der (in der Tabelle zuvor berichteten) ITT-Population. Nichtextrahierte Daten waren zu einem Großteil nicht in der Studie berichtet. Zu einem kleinen Teil waren sie berichtet, wurden bei der Extrahierung jedoch aufgrund der Fokussierung auf die ITT-Population nicht berücksichtigt. Die Diskrepanzen sind mit der zu Grunde gelegte Population (analysierte und ITT-Population) zu begründen. Die vom pU Neuberechneten Werte weichen nur unerheblich von den berichteten ab und haben keinen Einfluss auf das Ergebnis der Netzwerk-Meta-Analyse. Dies wird im beigefügten Dokument „Anhang zur Stellungnahme ‚allgemeine Aspekte‘ Punkt 1“ [1] ausführlich dargestellt.</p> <p>Weitere Gründe für Abweichungen können Fehler bei der Datenextraktion, Kopier- oder Tippfehler, sowie Rundungsfehler sein. Diese Übertragungsdifferenzen traten jedoch nur in sehr geringem Umfang auf.</p> <p>Die vom IQWiG kursiv markierten Werte konnten in den Quelldokumenten nicht gefunden werden. Dies ist auf zwei Herangehensweisen des pU zurückzuführen, die im „Anhang zur Stellungnahme ‚allgemeine Aspekte‘ Punkt 1“ [1] ausführlicher beschrieben sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Daten die im Quelldokument nicht in Tabellen oder im Text präsentiert waren, wurden aus Grafiken extrahiert (Details in der Erklärungsnotiz# 1 im „Anhang zur Stellungnahme ‚allgemeine Aspekte‘ Punkt 1“[1]) • Daten die im Quelldokument nicht präsentiert wurden, wurden - wenn möglich - auf Basis der berichteten Daten berechnet oder ge- 	<p>ITT-Population ist in einem Studienbericht bzw. in einer Publikation in der Regel definiert und deren Anzahl dargestellt. Aus verschiedenen Gründen kann die Anzahl der Patienten, die tatsächlich in die Analyse für einen Endpunkt eingeht, von der Anzahl derjenigen Patienten in der definierten ITT-Population abweichen. Trotzdem kann in solchen Fällen von einer ITT-Analyse ausgegangen werden. Für die Nutzenbewertung ist für jeden Endpunkt, auch bei Abweichungen von der ITT-Population, immer nur diejenige Anzahl der Patienten relevant, die tatsächlich in die Analyse dieses Endpunkts tatsächlich eingegangen ist. Diese Abweichungen lagen auch in den im Dossier eingeschlossenen Studien für verschiedene Endpunkte vor. Im Dossier wurden aber jeweils die Anzahl der Patienten angegeben, die der Definition für die ITT-Population der jeweiligen Studie entsprach. Somit waren die Angaben im Dossier für diese Endpunkte nicht korrekt.</p> <p>Im Dossier sind alle Daten und Ergebnisse transparent und nachvollziehbar darzustellen, um eine methodisch angemessene Auswertung des im Dossier vorgelegten indirekten Vergleichs zu ermöglichen. Demnach sind Ausführungen zu der Methodik der Datenextraktion im Dossier in den dafür vorgesehenen Abschnitten erforderlich. Im Rahmen der Nutzenbewertung werden die Unterlagen auch hinsichtlich ihrer Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität im Hinblick auf die Aussagekraft für Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens bewertet.</p> <p>Gemäß § 35a Abs.1 Satz 3 SGB V hat der pharmazeutische Unterneh-</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH:

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>schätzt (Details in den Erklärungsnotizen #2 - #5 im „Anhang zur Stellungnahme ‚allgemeine Aspekte‘ Punkt 1“ [1])</p> <p>Die vom IQWiG für einzelne Endpunkte als fehlend deklarierten Werte wurden bei der Datenextraktion übersehen und werden im „Anhang zur Stellungnahme ‚allgemeine Aspekte‘ Punkt 1“ [1] nachgereicht. Eine Ausnahme bildet der Endpunkt SGRQ-Responder der INHANCE-Studie. In der Publikation werden lediglich das Odds Ratio, das Konfidenzintervall und die randomisierten Patienten berichtet, nicht jedoch der Anteil der Responder. Daher konnte diese Studie nicht in die Analyse einbezogen werden.</p> <p>Die Ergebnisse der mit dem „Anhang zur Stellungnahme ‚allgemeine Aspekte‘ Punkt 1“ [1] neu eingereichten Analyse weichen nur minimal von den Ergebnissen der ursprünglichen ab. Das Gesamtergebnis des indirekten Vergleichs ist unverändert. Dies wird in der folgenden Auflistung zusammenfassend dargestellt.</p>			<p>mer die für die Nutzenbewertung erforderlichen Nachweise fristgerecht spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens vorzulegen. Danach ist ein Nachreichen von für die Nutzenbewertung relevanten Daten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt der Dossiereinreichung, um inhaltlich unzureichende Darlegungen zum Zusatznutzen zu berichtigen, grundsätzlich ausgeschlossen, sofern der pharmazeutische Unternehmer im Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens des Arzneimittels über diese Daten verfügt. So liegt es hier. Der Unternehmer hat eine Vielzahl an korrigierten Daten nachgereicht, die ursprünglich im Dossier von ihm hätten dargestellt werden können und müssen. Vor diesem Hintergrund können die im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten für die Bewertung nicht mehr berücksichtigt werden.</p> <p>Aber selbst dann, wenn man die nachgereichten Daten in die Nutzenbewertung des Arzneimittels miteinbeziehen würde, würde dies eine Änderung des Ergebnisses der Nutzenbewertung nicht rechtfertigen.</p> <p>Seitens des pharmazeutischen Unternehmers wurde vorgetragen, dass die Inkonsistenzen nur geringe Auswirkungen auf die Ergebnisse des indirekten Vergleiches haben. Die Ergebnisse des indirekten Vergleiches können jedoch für keinen untersuchten Endpunkt einen Zusatznutzen von Acridiniumbromid gegenüber Tiotropiumbromid belegen. Ausgehend hiervon macht der pharmazeutische Unternehmer auch nicht geltend, dass Acridiniumbromid einen Zusatznutzen aufweist. Soweit er allerdings aufgrund des indirekten Vergleiches eine Gleichwertigkeit beider Arzneimittel in Anspruch nimmt, erweist sich diese Aussage aufgrund der vorbeschriebenen Mängel des Dossiers als nicht nachvollziehbar.</p>
Endpunkt	Art der veränderten Daten	Auswirkungen auf die Effektschätzer der NMA	
TDI Focal Score (mittlere Differenz)	korrigierter Wert aus einer Studie	Szenario 1 NEU: 0,09 [-0,52; 0,70] vs. ALT: 0,10 [-0,51; 0,71] Szenario 2 entfällt	
TDI-Responder (OR)	geringfügig abweichende ORs und Konfidenzintervalle	Szenario 1 NEU: 0,93 [0,61; 1,36] vs. ALT: 1,04 [0,69; 1,50] Szenario 2 NEU: 0,99 [0,50; 1,76] vs.	

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH:

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		ALT: 1,08 [0,69; 1,62]	Im Rahmen der Nutzenbewertung werden die Unterlagen auch hinsichtlich ihrer Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität im Hinblick auf die Aussagekraft für Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens bewertet.
Exazerbationsrate (OR)	Einschluss der Ergebnisse der SAFE-Studie und geringfügig abweichende ORs und Konfidenzintervalle	Szenario 1 NEU: 1,13 [0,55; 2,06] vs. ALT: 1,18 [0,74; 1,80] Szenario 2 NEU: 0,99 [0,50; 1,76] vs. ALT: 1,08 [0,69; 1,62]	
Krankenhausaufenthalte aufgrund von Exazerbationen (OR)	geringfügig abweichende Daten einer Studie	Szenario 1 NEU: 0,33 [0,03; 1,15] vs. ALT: 0,31 [0,03; 1,10] Szenario 2 NEU: 0,31 [0,03; 1,01] vs. ALT: 0,31 [0,03; 1,00]	
SGRQ-Gesamtscore (mittlere Differenz)	geringfügig abweichende Gruppendifferenzen und Standardfehler	Szenario 1 NEU: -2,29 [-4,68; 0,09] vs. ALT: -1,90 [-4,17; 0,38] Szenario 2 NEU: -2,28 [-4,57; 0,01] vs. ALT: -1,77 [-3,94; 0,40]	
SGRQ-Responder (OR)	Einschluss der Ergebnisse der TIPHON-Studie und geringfügig abweichende ORs und	Szenario 1 NEU: 1,34 [0,88; 1,95] vs. ALT: 1,41 [0,92; 2,08] Szenario 2 NEU: 1,37 [0,94; 1,94] vs.	

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH:

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Konfidenzintervalle	ALT: 1,38 [0,94; 1,95]	
Unerwünschte Ereignisse	keine Veränderung notwendig	-	
Schwere unerwünschte Ereignisse	keine Veränderung notwendig	-	
Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen (OR)	Einschluss der Ergebnisse der Studie von Brusasco 2003	Szenario 1 NEU: 1,98 [0,63; 4,67] vs. ALT: 1,99 [0,62; 4,77] Szenario 2 entfällt	
Letalität und Mortalität	Einschluss der Ergebnisse dreier neuer Studien	Durchführung einer NMA nicht möglich (sehr geringe Zahl von Ereignissen)	
<p>Szenario 1: Studien ohne LABA-Begleitmedikation, Szenario 2: alle Studien</p> <p>Auf die vom IQWiG dargestellten „weiteren Mängel“ wird in den speziellen Anmerkungen eingegangen.</p> <p>Die im indirekten Vergleich präsentierten Schadensaspekte waren für das IQWiG nachvollziehbar dargestellt. Dennoch fanden sie keine Berücksichtigung in der Bewertung durch das IQWiG.</p>			

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Berücksichtigung der Daten des indirekten Vergleiches für die Nutzenbewertung von Acridiniumbromid unter Berücksichtigung der im Stellungnahmeverfahren neu eingereichten Unterlagen.</p>	<p>Um die Ergebnisse eines indirekten Vergleiches hinsichtlich einer Aussage zum Zusatznutzen zu beurteilen, bedarf es der Bewertung aller Endpunkte. Eine isolierte Betrachtung ausgewählter Aspekte, wie in etwa lediglich der Nebenwirkungen ohne Berücksichtigung der Nutzenaspekte, ist nicht angemessen.</p>
<p>Stellungnahme:</p> <p>2. Die vom IQWiG geforderte Mindestdauer von Studien lässt relevante Evidenz unberücksichtigt und führt daher zu einer unvollständigen Bewertung.</p> <p>Begründung:</p> <p>Für den Nachweis des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie soll laut VerfO (Kapitel 5, Abschnitt 1, § 5, Absatz 3) die <u>bestverfügbare Evidenz</u> herangezogen werden. Diese stellen direkte Vergleichsstudien dar.</p> <p>Bei den im Dossier vorgelegten direkten Vergleichsstudien handelt es sich um eine 2- und eine 6-wöchige Studie. Die zusätzlich zu den geforderten placebokontrollierten Zulassungsstudien durchgeführte aktivkontrollierte 6-wöchige Phase IIIb Studie M/34273/39 stellt den Nutzen von Acridiniumbromid und Tiotropiumbromid gegenüber. Die Pflicht zur</p>	<p>Die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogenen Studien müssen geeignet sein, die Fragestellung zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugelassenen Anwendungsgebiet zu beantworten. Aufgrund der Studiendauer von zwei bzw. sechs Wochen wurden beide Studien seitens des G-BA für nicht geeignet erachtet, den Zusatznutzen der bronchodilatatorischen Dauertherapie mit Acridiniumbromid im Vergleich zu Tiotropiumbromid zu belegen. Die Studiendauer der vorgelegten Studien war nicht ausreichend lang, um bei der chronisch progressiv verlaufenden Erkrankung COPD einen Zusatznutzen für patientenrelevante Endpunkte zu belegen, insbesondere, da es sich bei Acridiniumbromid um ein dauerhaft einzusetzendes Arzneimittel handelt.</p> <p>Sowohl in Empfehlungen zur Entwicklung von Arzneimitteln in der Behandlung der COPD der EMA als auch der FDA wird zur Untersuchung eines Effektes auf Exazerbationen eine Dauer von einem Jahr empfohlen. Diese Empfehlungen schlagen für die Verbesserung der Lungenobstruktion eine Behandlungsdauer von mindestens 3 Monaten</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Berücksichtigung dieser Studien in der Nutzenbewertung ergibt sich aus 2 Grundsätzen derselben:</p> <ul style="list-style-type: none">- Der pharmazeutische Unternehmer muss die vollständige Evidenz offenlegen (Tabelle 4-2 der Nutzendossievorlage), damit der G-BA anhand dieser vollständigen Evidenz seine Nutzenbewertung treffen kann.- Der pharmazeutische Unternehmer muss seine Studien mit größtmöglicher Transparenz vorlegen, damit der G-BA seine Entscheidung der Nutzenbewertung mit größtmöglicher Transparenz treffen kann. <p>Somit darf die Studie, vor allen Dingen im Verfahren der frühen Nutzenbewertung, nicht aufgrund ihrer Dauer aus der Bewertung ausgeschlossen werden.</p> <p>Im Beratungsgespräch mit dem G-BA wurde die Frage nach der Darstellung kürzerer Studien ebenfalls gestellt. Darauf wurde geantwortet, dass bei kürzeren Studien andere Endpunkte, wie z. B. die Dyspnoe, dargestellt werden können.</p> <p>Das Scottish Medicines Consortium (SMC) berücksichtigt die spezielle Situation der frühen Nutzenbewertung bei der Bewertung von Acilidiniumbromid [5]. Die aktivkontrollierte Studie (M/34273/39) wurde von der SMC nicht in die Bewertung einbezogen. Dies wird jedoch nicht mit der</p>	<p>bei Bronchodilatoren vor und zur Verbesserung der Symptomatik eine Behandlungsdauer von mindestens 6 Monaten vor. Gleichzeitig wird jedoch auch angeraten, dass für kurzfristige Effekte auf COPD-Symptome, die in Studien mit einer Dauer von 12 bis 24 Wochen gezeigt wurden, eine nachhaltige Wirksamkeit in Studien von mindestens einem Jahr zu zeigen sei.</p> <p>Dies wird durch die NVL COPD unterstützt, die unterstreicht, dass der kurzfristige Medikamenteneffekt keine Rückschlüsse auf einen Langzeiteffekt zulässt. Langzeiteffekte sollten in Zeiträumen von mehr als einem Jahr untersucht werden.</p> <p>Folglich werden die direkten Vergleichsstudien von Acilidiniumbromid und Tiotropiumbromid, mit einer Dauer von 2 und 6 Wochen, nicht für den Beleg eines Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>Im Rahmen eines Beratungsgesprächs findet keine Vorprüfung von Daten im Hinblick auf eine zukünftige Dossiereinreichung statt und Aussagen zum Zusatznutzen können nicht vorweg genommen werden. Im vorliegenden Fall wurden durch die Hinweise zur Darstellung von Endpunkten keine Aussagen zur späteren Bewertung dieser Endpunkte getroffen, da die Beurteilung der im Dossier dargestellten Ergebnisse der finalen Nutzenbewertung obliegt.</p> <p>Dieser Einwand hat keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Studiendauer, sondern mit der zum Zeitpunkt der Bewertung noch ausstehenden Fertigstellung begründet. Ebenso verfahren die Bewertungen der norwegischen [6] und niederländischen [7] Erstattungsbehörden.</p> <p>Der Ausschluss der Ergebnisse der 12-wöchigen Studien im indirekten Vergleich erscheint ebenfalls nicht zielführend. Die EMA empfiehlt für die Beobachtung von COPD-Symptomen eine Studiendauer von 12-24 Wochen [8]. Aus diesem Grund wurden die 12-wöchigen Studien im Dossier begründet dargestellt.</p> <p>Die für den Nachweis des dauerhaften Effekts erforderlichen Studien über einen Zeitraum von einem Jahr liegen dem eingereichten Dossier ebenfalls bei. Dabei handelt es sich um zwei 52-wöchige Studien, wobei eine davon die Extension Studie der für den indirekten Vergleich vom IQWiG nicht akzeptierten 12-wöchigen Studie darstellt.</p> <ul style="list-style-type: none">• LAS-MD-35• LAS-MD-36 (Extension von ACCORD I) <p>In beiden Langzeitstudien galt der Fokus den Sicherheitsaspekten der Acclidiniumbromid-Behandlung, deshalb befindet sich in keiner der beiden Studien ein Placebo-Arm. Aus diesem Grund konnten die Ergebnisse der Extension-Studien nicht in den indirekten Vergleich – der Placebo als Brückenkomparator verwendet - einfließen.</p> <p>Die Ergebnisse beider Extension-Studien zeigen eine gleichbleibende Verbesserung der Lungenfunktion und des Gesundheitsstatus der Patienten [9, 10]. Daraus leitet die EMA eine dauerhafte Wirksamkeit von</p>	<p>Eine Studiendauer von weniger als 24 Wochen wird seitens des G-BA für nicht geeignet erachtet, den Zusatznutzen der bronchodilatatorischen Dauertherapie mit Acclidiniumbromid im Vergleich zu Tiotropiumbromid zu belegen. Die Studiendauer der vorgelegten Studien war nicht ausreichend lang, um bei der chronisch progressiv verlaufenden Erkrankung COPD einen Zusatznutzen für patientenrelevante Endpunkte zu belegen, insbesondere da es sich bei Acclidiniumbromid um ein dauerhaft einzusetzendes Arzneimittel handelt.</p> <p>Die Ergebnisse des indirekten Vergleiches können jedoch für keinen untersuchten Endpunkt einen Zusatznutzen von Acclidiniumbromid gegenüber Tiotropiumbromid belegen. Ausgehend hiervon macht der pharmazeutische Unternehmer auch nicht geltend, dass Acclidiniumbromid einen Zusatznutzen aufweist. Soweit er allerdings aufgrund des indirekten Vergleiches eine Gleichwertigkeit beider Arzneimittel in Anspruch nimmt, erweist sich diese Aussage aufgrund der vorbeschriebenen Mängel des Dossiers als nicht nachvollziehbar.</p> <p>Die Verpflichtung eines pharmazeutischen Unternehmers für die Zulassung eines Arzneimittels dessen Qualität, therapeutische Wirksamkeit und Unbedenklichkeit nachzuweisen, setzt nicht den Nachweis eines Zusatznutzens gegenüber der in der GKV-Versorgung etablierten Therapie voraus. Sinn und Zweck der Bewertung eines Arzneimittels mit einem neuen Wirkstoff ist es, den therapeutischen Wert eines neuen Arzneimittels im Verhältnis zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu ermitteln. Voraussetzung für die Begründung einer Bindungswirkung der Zulassungsentscheidungen für die Entscheidungen der Nutzenbewertung ist, dass eine Kongruenz zwischen dem Bewertungsprogramm</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Aclidiniumbromid ab. Sie beschreibt zusätzlich, dass die zu beobachtende leichte Abnahme des FEV1 -bezogenen Effekts auf das natürliche Fortschreiten der Erkrankung und der damit verbunden Degeneration derjenigen zurückzuführen ist. In Bezug zur ebenfalls gleichbleibenden Wirksamkeit von Tiotropiumbromid [11, 12], kann das Ergebnis des indirekten Vergleichs – der auf eine Nicht-Unterlegenheit von Aclidiniumbromid hindeutet – über 12 Wochen hinaus fortgeschrieben werden.</p> <p>Des Weiteren ist zu beachten, dass es sich hier um eine frühe Nutzenbewertung handelt, in der die Forderungen an die Evidenz entsprechend anzupassen sind. In der Stellungnahme des Bundesrates zum Gesetzentwurf des Bundestages zum AMNOG [13] heißt es dazu: „Die frühzeitige Bewertung muss dabei der Tatsache Rechnung tragen, dass die Datenbasis zu diesem Zeitpunkt schmal ist und meist noch keine Daten zu Langzeitevidenz oder zu terminalen Endpunkten vorliegen können.“</p> <p>Das (SMC) berücksichtigt auch hier die spezielle Situation der frühen Nutzenbewertung bei der Bewertung von Aclidiniumbromid [5]. Es bewertet die placebokontrollierten Studien als „relativ kurz“, bescheinigt Aclidiniumbromid jedoch anhand der Extension-Studien einen dauerhaften bronchodilatatorischen Effekt.</p> <p>Die Einschränkung der Studiendauer wird vom IQWiG indes nicht konsequent begründet und erscheint dadurch willkürlich. Dieser Punkt wird unter den speziellen Anmerkungen näher erläutert.</p>	<p>der Zulassungsbehörden und dem in § 35a Abs.1 SGB V normierten Bewertungsprogramm des G-BA besteht. Die maßgeblichen Bewertungskriterien der Zulassungsprüfung einerseits und der Nutzenbewertung andererseits sind weder wortgleich formuliert noch inhaltlich kongruent.</p> <p>Der G-BA ist bei der Formulierung der für die vergleichende Nutzenbewertung nach § 35a SGB V relevanten Fragestellung, insbesondere in Bezug auf welche Patientengruppen der Zusatznutzen eines Arzneimittels mit einem neuen Wirkstoff nachzuweisen ist, nicht an die der Zulassung zugrundeliegenden Studien gebunden. Eine Bindungswirkung besteht nur insoweit, als die vom G-BA identifizierten Patientengruppen von dem zugelassenen Anwendungsgebiet des zu bewertenden Arzneimittels erfasst sein müssen.</p> <p>Sinn und Zweck der Bewertung eines Arzneimittels mit einem neuen Wirkstoff ist es, den therapeutischen Wert eines neuen Arzneimittels im Verhältnis zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu ermitteln. Der Einwand hat somit keine Konsequenz für die konkrete Nutzenbewertung, da er sich auf placebokontrollierte Studien bezieht.</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vorgeschlagene Änderung: Bewertung aller im Dossier vorgelegten Daten</p>	<p>Die im Dossier dargelegten Daten wurden bewertet, waren aber nicht geeignet einen Zusatznutzen zu belegen.</p>
<p>Stellungnahme</p> <p>3. Die Bewertung des IQWiG schließt patientenrelevante Endpunkte aus. Dieses Vorgehen führt zu einer unvollständigen Bewertung.</p> <p>Begründung:</p> <p>Das forcierte expiratorische Ein-Sekunden-Volumen (FEV₁) stellt einen allgemein anerkannten patientenrelevanten Endpunkt dar, dessen Veränderung der Patient spürt und der einen unmittelbaren sowie erheblichen Einfluss auf sein Wohlbefinden hat. Der FEV₁ gilt als anerkannter Parameter der Diagnostik [14] und ist als Evaluationskriterium des Disease Management Programms (DMP) [15] unbestritten. Die Berücksichtigung der überzeugenden Ergebnisse zum FEV₁ ist daher, auch im Hinblick auf den Umgang mit diesem Endpunkt in der Praxis, zwingend erforderlich.</p> <p>Die Behandlungszufriedenheit kann laut dem Methodenpapier des IQWiG ergänzend zur Nutzenbewertung herangezogen werden. Dies erscheint beim Fokus auf patientenrelevante Endpunkte in hohem Maße konsequent, wird vom IQWiG aber nicht umgesetzt.</p>	<p>Wesentliche Ziele der COPD-Behandlung sind die Verbesserung der Lebensqualität, die Senkung der Morbidität (Dyspnoe, Husten, Exazerbationsraten, körperliche Belastbarkeit, Hospitalisierung aufgrund der COPD) und der Mortalität.</p> <p>FEV₁ wird als wichtiger Parameter zur Diagnostik der COPD, zur Einteilung des Schweregrades und zur Messung der Lungenfunktion angesehen. Inwiefern sich jedoch die Veränderung des FEV₁ auf Endpunkte wie die körperliche Belastbarkeit, COPD – Symptomatik oder Lebensqualität auswirkt, bleibt unklar und wurde im Dossier nicht hinreichend begründet.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer wertet die Patientenpräferenz bezüglich der Verwendung eines Inhalators unter dem Aspekt der Behandlungszufriedenheit als Surrogat für die Lebensqualität aus. Ein Fragebogen zur Ermittlung der Patientenpräferenz ist nicht geeignet,</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Argumentation für die vom IQWiG aus der Bewertung ausgeschlossenen Endpunkte wird unter den speziellen Anmerkungen geführt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Berücksichtigung von FEV₁ und Behandlungszufriedenheit als patientenrelevante Endpunkte</p>	<p>gesundheitsbezogene Lebensqualität valide zu erfassen. Vorteile, die sich aus dessen Handhabung ergeben, sollten sich in klinischen Effekten, wie der Reduktion von Nebenwirkungen oder COPD – Symptomen widerspiegeln. Die Zulassung für Acridiniumbromid erfolgte in Verbindung mit dem dazugehörigen Applikationsgerätes, sodass die Effekte des Arzneimittels unmittelbar damit verbunden sind. Eine separate Bewertung der Vorteile des Inhalators ist somit nicht geeignet, einen Zusatznutzen für das Arzneimittel zu belegen.</p>
<p>Stellungnahme</p> <p>4. Die im Dossier vorgelegten Daten zeigen einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen.</p> <p>Begründung:</p> <p>Die verwertbaren Daten aus dem indirekten Vergleich und die zu berücksichtigenden Daten aus dem indirekten Vergleich belegen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, Tiotropiumbromid einen geringen Zusatznutzen im Sinne der Verfahrensordnung (VerfO).</p> <p>Nach § 5 (7) Nr. 2 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung wurde gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine moderate und nicht nur eine geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens erreicht. Dies betrifft vor allem die Verringerung nicht schwerwiegender Symptome. Die numerische bis signifikante Überlegenheit von Acridiniumbromid im direkten Vergleich wird durch den indirekten Vergleich</p>	<p>Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden im Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V zwei direkt vergleichende randomisierte Studien zum Nachweis des Zusatznutzens von Acridiniumbromid im Vergleich zu Tiotropiumbromid vorgelegt. Aufgrund der Studiendauer von zwei bzw. sechs Wochen wurden beide Studien seitens des G-BA für nicht geeignet erachtet, den Zusatznutzen der bronchodilatatorischen Dauertherapie mit Acridiniumbromid im Vergleich zu Tiotropiumbromid zu belegen. Die Studiendauer der vorgelegten Studien war nicht ausreichend lang, um bei der chronisch progressiv verlaufenden Erkrankung COPD einen Zusatznutzen für patientenrelevante Endpunkte zu belegen, insbesondere da es sich bei Acridiniumbromid um ein dauerhaft einzusetzendes Arzneimittel handelt.</p> <p>Sowohl in Empfehlungen zur Entwicklung von Arzneimitteln in der Behandlung der COPD der EMA als auch der FDA wird zur Untersuchung eines Effektes auf Exazerbationen eine Dauer von einem Jahr empfohlen. Diese Empfehlungen schlagen für die Verbesserung der</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gestützt. Die Ergebnisse wurden anhand folgender Endpunkte gezeigt:</p> <p>Morbidität</p> <p>Die COPD-Hauptsymptome Husten, Auswurf und Atemnot konnten</p> <ul style="list-style-type: none">• am Tag, in der Nacht und am Morgen ausgehend von der Baselineerhebung in den beiden direkten Vergleichsstudien (M/34273/23 und M/34273/39) gegenüber Tiotropiumbromid numerisch überlegen verringert werden. Die Einschränkung der körperlichen Aktivität durch COPD-Symptome wurde bei Acridiniumbromid-Patienten zudem signifikant (Gruppendifferenz = -0,10; KI [-0,19; -0,01]; p=0,04) seltener als bei Tiotropiumbromid-Patienten beobachtet.• Die über den Endpunkt FEV1 AUC (Fläche unter der Kurve des forcierten expiratorischen Ein-Sekunden-Volumens) analysierte Entwicklung der Lungenfunktion im Tagesverlauf ist unter Acridiniumbromid in der zweiten Tageshälfte gegenüber Tiotropiumbromid signifikant (M/34273/23) bzw. numerisch (M/34273/39) überlegen. Numerisch bessere Trough-FEV1-Werte zeigen die nachhaltige Verbesserung der Lungenfunktion. Die numerisch größeren maximalen Peak-FEV1-Werte gegenüber Tiotropiumbromid demonstrieren die Wirkung der Acridiniumbromid-Behandlung ab dem ersten Tag. Die Auswertung der Trough- und Peak-FEV1-Werte im indirekten Vergleich ergab eine	<p>Lungenfunktion eine Behandlungsdauer von mindestens 3 Monaten bei Bronchodilatoren vor und zur Verbesserung der Symptomatik eine Behandlungsdauer von mindestens 6 Monaten vor. Gleichzeitig wird jedoch auch angeraten, dass für kurzfristige Effekte auf COPD-Symptome, die in Studien mit einer Dauer von 12 bis 24 Wochen gezeigt wurden, eine nachhaltige Wirksamkeit in Studien von mindestens einem Jahr zu zeigen sei.</p> <p>Dies wird durch die NVL COPD unterstützt, die unterstreicht, dass der kurzfristige Medikamenteneffekt keine Rückschlüsse auf einen Langzeiteffekt zulässt. Langzeiteffekte sollten in Zeiträumen von mehr als einem Jahr untersucht werden.</p> <p>Folglich werden die direkten Vergleichsstudien von Acridiniumbromid und Tiotropiumbromid, mit einer Dauer von 2 und 6 Wochen, nicht für den Beleg eines Zusatznutzens herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gleichwertigkeit der Acridiniumbromid- und Tiotropiumbromid-Behandlung.</p> <ul style="list-style-type: none"> Die mittels des Transition Dyspnea Index (TDI) ermittelte Dyspnoe, die Exazerbationsrate sowie die dadurch bedingten Hospitalisierungen konnten über den Studienzeitraum im Vergleich zu Placebo verringert werden. Der indirekte Vergleich ergab diesbezüglich eine Gleichwertigkeit der Acridiniumbromid- und Tiotropiumbromid-Behandlung. Die Gleichwertigkeit stand bei der Hospitalisierungsrate an der Grenze zur signifikanten Überlegenheit zugunsten von Acridiniumbromid (oberer Grenzwert des 95 %-Konfidenzintervalls betrug eins). <p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <ul style="list-style-type: none"> Die mittels des St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) über den Studienzeitraum ermittelte Verbesserung der Lebensqualität unter Acridiniumbromid ist gegenüber Placebo signifikant. Im Vergleich zu Tiotropiumbromid wird Acridiniumbromid als mindestens gleichwertig eingestuft. <p>Unerwünschte Arzneimittelwirkungen</p> <ul style="list-style-type: none"> Das Nebenwirkungsprofil von Acridiniumbromid unterscheidet 	<p>Sinn und Zweck der Bewertung eines Arzneimittels mit einem neuen Wirkstoff ist es, den therapeutischen Wert eines neuen Arzneimittels im Verhältnis zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu ermitteln. Der Einwand hat somit keine Konsequenz für die konkrete Nutzenbewertung, da er sich auf placebokontrollierte Studien bezieht. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde im Dossier mit dem indirekten Vergleich vorwiegend auf eine Gleichwertigkeit von Acridinium und Tiotropium abgezielt. Um methodisch valide zumindest eine Nichtunterlegenheit nachzuweisen, hätten vorab geeignete Äquivalenzgrenzen festgelegt werden müssen. Eine entsprechende</p> <p>Herangehensweise oder Begründung einer abweichenden Herangehensweise fehlt jedoch im Dossier. Der Nachweis einer Gleichwertigkeit aufgrund fehlender statistischer signifikanter Unterschiede ist somit nicht geeignet einen Zusatznutzen von Acridiniumbromid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu belegen</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat in seinen Studien zur Messung der Lebensqualität den SGRQ-Fragebogen (Saint George's Respiratory Questionnaire) verwendet, jedoch war die Qualität der Datenaufbereitung, nicht geeignet, eine Auswertung der Daten zu ermöglichen.</p> <p>Tiotropiumbromid ist bei Patienten mit mittlerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung nicht kontraindiziert. Der Einwand hat somit keine</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>sich sowohl im direkten als auch im indirekten Vergleich nicht von dem von Tiotropiumbromid. Die bei Acclidiniumbromid nicht erforderlichen Dosisanpassungen oder Vorsichtsmaßnahmen bei Patienten mit mittlerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung stellen gegenüber Tiotropiumbromid einen bedeutenden Vorteil dar.</p> <p>Mortalität</p> <ul style="list-style-type: none">• Die Analyse der COPD-bedingten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität sowie die COPD-assoziierte Letalität und Gesamtmortalität im direkten und indirekten Vergleich lassen auf ein vergleichbares Sicherheitsprofil von Acclidiniumbromid und Tiotropiumbromid schließen.	<p>Konsequenz für die konkrete Nutzenbewertung.</p> <p>Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden im Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V zwei1 direkt vergleichende randomisierte Studien zum Nachweis des Zusatznutzens von Acclidiniumbromid im Vergleich zu Tiotropiumbromid vorgelegt. Aufgrund der Studiendauer von zwei bzw. sechs Wochen wurden beide Studien seitens des G-BA für nicht geeignet erachtet, den Zusatznutzen der bronchodilatatorischen Dauertherapie mit Acclidiniumbromid im Vergleich zu Tiotropiumbromid zu belegen. Die Studiendauer der vorgelegten Studien war nicht ausreichend lang, um bei der chronisch progressiv verlaufenden Erkrankung COPD einen Zusatznutzen für patientenrelevante Endpunkte zu belegen, insbesondere da es sich bei Acclidiniumbromid um ein dauerhaft einzusetzendes Arzneimittel handelt. Entsprechend können auch keine Rückschlüsse auf ein vergleichbares Sicherheitsprofil getroffen werden.</p> <p>Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde im Dossier mit dem indirekten Vergleich vorwiegend auf eine Gleichwertigkeit von Acclidinium und Tiotropium abgezielt. Um methodisch valide zumindest eine Nichtunterlegenheit nachzuweisen, hätten vorab geeignete Äquivalenzgrenzen festgelegt werden müssen. Eine entsprechende</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Des Weiteren wird eine größere Behandlungszufriedenheit durch das einfach zu bedienende und anwenderfreundliche Inhalationssystem erreicht.</p> <p>Die Behandlungszufriedenheit mit dem Genuair®-Inhalator ist signifikant höher als die mit dem HandiHaler® - 80% der Patienten der Studie M/34273/39 bevorzugen den Genuair®-Inhalator, u.a. aufgrund der einfachen Handhabung und des Feedbacksystems</p>	<p>Herangehensweise oder Begründung einer abweichenden Herangehensweise fehlt jedoch im Dossier. Der Nachweis einer Gleichwertigkeit aufgrund fehlender statistischer signifikanter Unterschiede ist somit nicht geeignet einen Zusatznutzen von Acclidiniumbromid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu belegen.</p> <p>Vorteile, die sich aus der Handhabung des Inhalationssystems ergeben, sollten sich in klinischen Effekten, wie der Reduktion von Nebenwirkungen oder COPD – Symptomen widerspiegeln. Die Zulassung für Acclidiniumbromid erfolgte in Verbindung mit dem dazugehörigen Applikationsgerätes, sodass die Effekte des Arzneimittels unmittelbar damit verbunden sind. Eine separate Bewertung der Vorteile des Inhalators ist somit nicht geeignet, einen Zusatznutzen für das Arzneimittel zu belegen.</p>
<p>Zusammenfassend lässt sich folgendes festhalten:</p> <p>Anhand der im Dossier analysierten patientenrelevanten Endpunkte lassen sich die Linderung von COPD-Symptomen, die weniger eingeschränkte Aktivität durch diese, die Verringerung der Anzahl von Exazerbationen und Hospitalisierungen, eine bedeutende Verbesserung der Lebensqualität sowie, auch als notwendige Grundbedingung der übrigen Wirkungen, eine große Behandlungssicherheit und -zufriedenheit mit dem Genuair®-Inhalator nachweisen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p>Im Rahmen der Nutzenbewertung werden die Unterlagen auch hinsichtlich ihrer Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität im Hinblick auf die Aussagekraft für Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens bewertet. Die im Dossier vorgelegten Studien und Analysen ließen keine valide Bewertung der Ergebnisse für eine Nutzenbewertung zu.</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Anerkennung eines im Sinne der Verfahrensordnung (VerfO) geringen Zusatznutzens für Acridiniumbromid	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die folgende Stellungnahme zu spezifischen Aspekten zeigt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Die vom IQWiG aufgeführten Kritikpunkte an der Informationsbeschaffung des pU sind unbegründet oder können ausgeräumt werden. Durch die Identifizierung der vollständigen Evidenz durch den pU wird die Grundlage der Nutzenbewertung nicht beeinträchtigt. 2. Die Heranziehung anderer Quellen als die der verwendeten Vollpublikationen und Studienberichte ist nicht angemessen. 3. Die Gegenüberstellung der Ergebnisse zu vergleichbaren Erhebungszeitpunkten ist aufgrund des chronisch progredienten Erkrankungsverlaufs der COPD zwingend erforderlich. 4. Die Nichtbetrachtung der direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund der kurzen Studiendauer wird vom IQWiG im Hinblick auf andere Nutzenbewertungen nicht nachvollziehbar und im Hinblick auf das IQWiG Methodenpfer nicht konsequent begründet. 5. Das forcierte expiratorische Ein-Sekunden-Volumen (FEV₁) stellt einen patientenrelevanten Endpunkt dar. 6. Die Behandlungszufriedenheit kann ergänzend zur Bewertung 	

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>des Nutzens herangezogen werden.</p> <p>7. Der technisch neu entwickelte, anwenderfreundliche Genuair[®]-Inhalator trägt zur Compliance und somit zum Therapierfolg bei.</p> <p>8. Die Substitution der langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika (LABAs) ist theoretisch möglich, hat aber keinen Einfluss auf die zukünftigen Versorgungsanteile.</p>	
	<p>Stellungnahme:</p> <p>1. Die vom IQWiG aufgeführten Kritikpunkte an der Informationsbeschaffung des pU sind unbegründet oder können ausgeräumt werden. Durch die Identifizierung der vollständigen Evidenz durch den pU wird die Grundlage der Nutzenbewertung nicht beeinträchtigt.</p> <p>Aussage des IQWiG: Bibliografische Literaturrecherche zum indirekten Vergleich <i>„Es ist fraglich, ob die Suchstrategien in MEDLINE und EMBASE in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden.“ (S. 16)</i></p> <p>Begründung: Die Sensitivität der Suche und die Identifizierung aller relevanten Treffer sind mit der im Dossier angegebenen Suche sichergestellt. Die Vollständigkeit des Studienpools wird auch dadurch bestätigt,</p>	<p>Der Einwand hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>dass das IQWiG in seiner Suche keine weiteren relevanten Treffer identifiziert hat.</p> <p>Aussage des IQWiG: <i>„Bei der Dokumentation der Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherche ergab die Prüfung Inkonsistenzen. Die Summe der Gesamttreffer in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE sowie dem Cochrane Central Register of Controlled Trials ergibt 1250 Referenzen (Modul 4, Anhang 4-A). Die vom pU im Flussdiagramm dargestellte sowie in der RIS-Datei enthaltene Gesamttrefferzahl beträgt 965.“ (S. 16)</i></p> <p>Begründung: Die Suchanfragen in Medline und EMBASE wurden gleichzeitig in OVID durchgeführt. Daher wurde OVID, verwendet um Duplikate zwischen diesen zwei Datenätzen zu entfernen. Die anfängliche Anzahl von Abstracts, die von OVID abgerufen wurden, betrug 532 für EMBASE und 292 für MEDLINE. Zusammen mit 426 Abstracts aus Cochrane wurden insgesamt 1250 Abstracts gefunden. OVID entfernte 285 Duplikate, 16 aus EMBASE ($532 - 16 = 516$) und 269 aus Medline ($292 - 269 = 23$). Zusammen ergab dies 965 Abstracts. Diese Anzahl der Abstracts ist in der RIS-Datei und im Flussdiagramm enthalten. Die im Flussdiagramm vermerkten Duplikate stellen die Duplikate zwischen der Cochrane Datenbank und OVID sowie einigen Duplikaten, die nicht von OVID entfernt wurden, dar.</p>	<p>Die Darstellung der Methodik der Literaturrecherche hat in den entsprechenden Abschnitten der Dossiervorlage zu erfolgen.</p> <p>Der Einwand hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aussage des IQWiG:</p> <p>Suche in Studienregistern zum indirekten Vergleich:</p> <p><i>„Eine Überprüfung der Plausibilität der angegebenen Trefferzahlen für das ICTRP Search Portal ergab erhebliche Abweichungen für die Suche nach Tiotropium sowie Acclidinium. So ergab eine eigene Suche des Instituts mit der Suchsyntax des pU nach z. B. Tiotropium 196 Datensätze zu 141 Studien, während der pU nur 77 Treffer dokumentiert hat.</i></p> <p><i>Diese Differenz ist nicht dadurch zu erklären, dass die eigene Recherche 16 Wochen nach derjenigen des pU durchgeführt wurde, da eine Einschränkung nach neu registrierten Studien auf der Suchoberfläche für den Zeitraum von 06.07.2012 bis 09.10.2012 nur 2 neue Einträge ergab.“ (S. 17)</i></p> <p>Begründung:</p> <p>Die Diskrepanz zwischen den vom IQWiG und den vom pU gefundenen Treffern beruhen mit großer Wahrscheinlichkeit auf der regelmäßig stattfindenden Datenbankaktualisierung des Studienregisters. In jedem Fall hat die unterschiedliche Trefferzahl keinen Einfluss auf die vollständig erhobene und herangezogene Evidenz und somit auf die Bewertung des Zusatznutzens.</p> <p>Aussage des IQWiG:</p>	<p>Der Einwand hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Mängel bzgl. des Ausschlusses von Treffern der bibliografischen Literaturrecherche</p> <p><i>„Darüber hinaus ist nicht nachvollziehbar, warum 6 relevante Publikationen vom pU nicht in die Bewertung eingeschlossen wurden. Insgesamt 5 Publikationen zur UPLIFT-Studie finden sich zwar in der Dokumentation aller Treffer der bibliografischen Recherche des pU, wurden aber offensichtlich bereits nach Betrachtung des Abstracts ausgeschlossen, denn sie finden sich nicht im Dossier in der Dokumentation der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien. Diese Publikationen von Decramer 2004 [47], Celli 2009 [48], Tashkin 2010 [49], Decramer 2011 [50] und McGarvey 2012 [51] entsprechen allen Einschlusskriterien und enthalten Daten zur Fragestellung. Gleiches gilt für die Publikation Barnes 2010 [52]. Die Publikation zum Design der vom pU eingeschlossenen Studie INHANCE wurde nicht nachvollziehbar mit der Begründung „Vergleichstherapie nicht wie definiert“ (Ausschlusskriterium A3) ausgeschlossen.“ (S. 36)</i></p> <p>Begründung:</p> <p>Die Ausschlussgründe der 5 UPLIFT Publikationen waren während der Literaturselektion schon im Abstract erkennbar und sind im Folgenden ausführlich dargestellt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Decramer 2004 	<p>Der Einwand hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbe-</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Studiendesign (kein RCT, Stellungnahme/ Gutachten) ○ Diese Publikation beschreibt offensichtlich das Studiendesign der UPLIFT Studie. Der Titel enthält die Worte "Clinical trial design considerations" und in der Diskussion wird folgendes erwähnt: "Careful design and implementation of the UPLIFT trial is anticipated to yield high quality results". Der Abstract weist eindeutig darauf hin, dass die Studie entweder noch nicht begonnen wurde, oder dass es sich um eine laufende Studie handelt, für die aber noch keine Ergebnisse verfügbar sind. ● Celli 2009: <ul style="list-style-type: none"> ○ Studienpopulation (Kovariatanalyse nach Geschlecht) ○ Der Abstract wurde ausgeschlossen weil lediglich die Mortalität nach 4 Jahren angegeben wurde. ("Treatment with tiotropium over 4 years is associated with decreased mortality"). Daher waren die Ergebnisse dieses Artikels nicht relevant. ● Tashkin 2010: <ul style="list-style-type: none"> ○ Studiendesign (kein RCT, Stellungnahme/ Gutachten) ○ Dieser Artikel ist offensichtlich eine Zusammenfassung der UPLIFT Studie. Daher sind keine Originaldaten zu 	<p>wertung.</p> <p>Der Einwand hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p> <p>Der Einwand hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>erwarten. Diese Einschätzung beruht zum einen auf dem Journal, in der der Artikel veröffentlicht wurde (Expert Review of Respiratory Medicine), zum anderen auf der Vergangenheitsform in der Beschreibung der Studie: "The Understanding Potential Long-term Improvements in Function with Tiotropium (UPLIFT) trial was a global 4-year randomized placebo-controlled clinical trial that evaluated the long-term impact of tiotropium bromide 18 microg".</p> <ul style="list-style-type: none"> • Decramer 2011: <ul style="list-style-type: none"> ○ Endpunkte, Studiendesign (kein RCT, Stellungnahme/ Gutachten) ○ In diesem Artikel waren keine neuen Informationen über Studienabbruchraten, sondern lediglich Gründe für den Studienabbruch zu erwarten. Er wurde auf Grund der folgenden Abschnitte aus dem Abstract ausgeschlossen: "Placebo-controlled clinical trials on COPD are characterized by premature discontinuation. At present, no clear insight into this phenomenon is available" und der Conclusion: "The evolution of variables during the trial is also related to discontinuation. Complete follow-up of discontinued patients may provide better insight into the efficacy of medication in future trials". 	<p>Der Einwand hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • McGarvey 2012: <ul style="list-style-type: none"> ○ Studiendesign (Methodenbeschreibung) ○ In diesem Artikel wird beschrieben, auf welche Weise die Mortalitätsraten mit den Todesursachen assoziiert sind: "Here we describe this process of mortality adjudication and methodological revisions introduced to help standardise the adjudication of two areas recognised to pose particular difficulty". Es wird demnach ein Verfahren beschrieben und Unstimmigkeiten mit anderen Methoden besprochen. Die Mortalitätsraten wurden bereits in den ursprünglichen UPLIFT Artikeln berichtet. <p>Die Studie von Barnes 2010 wurde während des Volltextscreenings ausgeschlossen. Der korrekte Ausschlussgrund lautet: A6 Studiedauer.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Informationsbeschaffung des pU ist nachvollziehbar und vollständig. Die Nutzenbewertung kann auf der Grundlage einer vollständigen Evidenz erfolgen.</p>	<p>Der Einwand hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>
	<p>Stellungnahme:</p> <p>2. Die Heranziehung anderer Quellen als die der verwendeten Vollpublikationen und Studienberichte ist nicht angemessen.</p>	

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sen.</p> <p><i>IQWiG: „Weiterhin fanden die beiden unpublizierten Studien 205.365 und 205.368 (EXACTT), die Tiotropium mit Placebo verglichen, keine Berücksichtigung in der Bewertung des pU, obwohl sich umfangreiche Daten zu Ergebnissen in den entsprechenden Studienregistereinträgen im vom pU durchsuchten Studienregister Clinicaltrials.gov finden [53,54]. Da diese Studien ansonsten allen Einschlusskriterien entsprechen, wurden die entsprechenden Registereinträge möglicherweise während der Studienregistersuche aufgrund des vom pU festgelegten <u>Ausschlusskriteriums A7 „Keine Volltextpublikation oder Studienberichte verfügbar“</u> ausgeschlossen. Dies ist in seiner Anwendung auf die Studienregistersuche zu hinterfragen. Die zu den beiden Studien vorliegenden Registerergebnisdaten sind hinsichtlich des Detaillierungsgrades mit einer Publikation vergleichbar.“ (S. 36)</i></p> <p>Studienregistereinträge sind im Gegensatz zu Vollpublikationen nicht peer-reviewed und in ihrem Umfang in keiner Weise mit einem Studienbericht vergleichbar. Die Beurteilung der Datenqualität von Studienregistereinträgen ist somit nicht möglich.</p> <p>Laut der VerfO des G-BA soll zur Nutzenbewertung neben der arzneimittelrechtlichen Zulassung, den behördlich genehmigten Produktinformationen und Bekanntmachungen von Zulassungsbehörden die „Bewertung von klinischen Studien nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin“ (Kapitel 5, Abschnitt 1,</p>	

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>§ 5, Absatz 3) herangezogen werden. Bei Studienregistereinträgen ist eine Bewertung anhand dieser Standards nicht möglich.</p> <p>Dementsprechend wurde das Ausschlusskriterium „Keine Volltextpublikation oder Studienberichte verfügbar“ – wie vom IQWiG richtig vermutet – beim Selektionsprozess der Studienregistereinträge angewendet.</p> <p>Des Weiteren sieht es die VerfO nicht explizit vor, Daten aus Studienregistereinträgen zu extrahieren. In den Tabellen 4-3 und 4-4 der Nutzendossievorlage wird lediglich eine Zitierung der gefundenen relevanten Studienregistereinträge verlangt.</p> <p>Demnach stellen die vom pU zur Datenextraktion herangezogenen Volltextpublikationen und Studienberichte die vollständige Evidenz dar.</p> <p><i>IQWiG: „Die fehlende Berücksichtigung von Informationen aus Studienregistern betraf auch folgende 8 vom pU eingeschlossene Studien einer Mindeststudiendauer von 6 Monaten, zu denen zum Teil Ergebnisdaten im Studienregister Clinicaltrials.gov vorlagen.“ (S. 36)</i></p> <p>Begründung: Die Ergebnisse der Studienregistereinträge konnten nicht berücksichtigt werden, da Studienregistereinträge wie oben beschrieben nicht zur Bewertung durch den pU herangezogen wurden.</p>	<p>Für die Nutzenbewertung soll die bestverfügbare Evidenz herangezogen werden (Kapitel 5, Abschnitt 1, § 5, Absatz 3). Die Verfahrensordnung schließt demnach eine Extraktion von Daten aus Studienregistereinträgen nicht explizit aus, so dass Daten, die zur Beantwortung der in der Nutzenbewertung zu adressierenden Fragenstellung relevant sind, durchaus aus diesen Datenquellen herangezogen werden könne, sofern sie dazu geeignet sind.</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Stellungnahme:</p> <p>3. Die Gegenüberstellung der Ergebnisse zu vergleichbaren Erhebungszeitpunkten ist aufgrund des chronisch progredienten Erkrankungsverlaufs der COPD zwingend erforderlich.</p> <p><i>IQWiG: „Für den indirekten Vergleich fordert der pU unter dem Einschlusskriterium E5 zudem, dass die <u>Endpunkterhebung „zu einem vergleichbaren Zeitpunkt“</u> erfolgte. Aufgrund der Erhebungszeitpunkte 12 und 24 Wochen in den Acridiniumstudien hat der pU infolge dieses Kriteriums nur solche Ergebnisse in der Bewertung berücksichtigt, die zum Zeitpunkt 12 bzw. 24 Wochen nach Studienbeginn erhoben wurden. Er lässt dabei eine Abweichung von \pm 2 Wochen zu, sodass er für den Zeitpunkt 24 Wochen beispielsweise Ergebnisse zu Endpunkten berücksichtigt, die 22 bis 26 Wochen nach Studienbeginn erhoben wurden. <u>Eine Begründung dafür, nur Ergebnisse in einem relativ engen Zeitraum zu berücksichtigen, findet sich im Dossier nicht.</u>“ (S. 13)</i></p> <p>Begründung:</p> <p>Die Gegenüberstellung der Endpunkte zu einem vergleichbaren Zeitpunkt beruht auf dem medizinischen Wissen zur Entwicklung der COPD im Krankheitsverlauf. Die COPD wird in der Literatur einheitlich als chronisch progrediente Erkrankung mit irreversiblen</p>	<p>Im Dossier sind alle Daten und Ergebnisse transparent und nachvollziehbar darzustellen, um eine methodisch angemessene Auswertung des im Dossier vorgelegten indirekten Vergleichs zu ermöglichen. Demnach sind Ausführungen zu der Methodik der Datenextraktion und Informationsbeschaffung im Dossier in den dafür vorgesehenen Abschnitten erforderlich.</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Verlauf beschrieben [14] und vom <u>European Public Assessment Report</u> (EPAR) zu Acridiniumbromid [10] (S. 50)/ [9] (S. 51) anhand der beobachteten natürlichen Abnahme des FEV₁ bestätigt. Ein Vergleich der 24 Wochen-Ergebnisse mit Ergebnissen aus ein- oder mehrjährigen Studien erscheint daher nicht zielführend.</p> <p>Gleiches gilt für den vom Institut vorgeschlagenen Einschluss mit nachfolgender statistischer Heterogenitätstestung. Aufgrund einer mangelnden medizinischen Vergleichbarkeit ist eine Prüfung der statistischen Vergleichbarkeit nicht sinnvoll.</p> <p>Ergebnisse, die bis zu 2 Wochen von dem festgelegten Erhebungszeitpunkt abweichen, werden im Indikationsgebiet der COPD von Medizinern und Meinungsbildnern als äquivalent angesehen, von einer Reihe von (peer-reviewed) veröffentlichten Netzwerk Meta-Analysen verwendet [16-18] und von Erstattungsbehörden [5-7] akzeptiert.</p> <p>Die EMA erachtet es indes ebenfalls als nicht sinnvoll Studien unterschiedlicher Länge (12-wöchige ACCORD I und II Studien, sowie 24-wöchige ATTAIN Studie) metaanalytisch zusammenzufassen [10].</p> <p><i>IQWiG: „Dieses Vorgehen ist grundsätzlich zu hinterfragen, da dadurch ggf. ein relevanter Teil der vorhandenen Evidenz in der Bewertung unberücksichtigt bleibt. Insbesondere Ergebnisse aus</i></p>	<p>Die mangelnde medizinische Vergleichbarkeit wurde im Dossier nicht ausreichend begründet. Der Einwand hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Studien mit einer längeren Dauer als 26 Wochen fanden fast keine Berücksichtigung, da, abgesehen von wenigen Ausnahmen, keine (Zwischen-)Ergebnisse zu den geforderten, engen Erhebungszeiträumen vorlagen. Dies betraf 8 der 14 vom pU für den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien mit einer Mindestdauer von 6 Monaten. Eine denkbare Begründung für dieses Vorgehen wäre, dadurch ein <u>möglichst homogenes und konsistentes Netzwerk</u> für den indirekten Vergleich zu erzielen, da die Ergebnisse ggf. am ehesten vergleichbar sind. <u>Dies rechtfertigt jedoch nicht den A-priori-Ausschluss eines Großteils der Evidenz.</u></i></p> <p><i>[..] Durch die fehlende Berücksichtigung von relevanten Studienergebnissen wird die Schätzung im indirekten Vergleich ggf., d. h. im Falle gleichbleibender Varianz zwischen den Studien, unpräziser, sodass es schwerer möglich ist, statistisch signifikante Unterschiede zu zeigen. Zumindest für diejenigen 7 Studien mit einer Dauer von 9 bis 12 Monaten wäre es daher <u>notwendig gewesen, die Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit denjenigen von Studien einer Dauer von 24 Wochen zu überprüfen.</u> Anstatt die Mehrzahl der Ergebnisse dieser Studien aus der Bewertung auszuschließen, wäre ein <u>möglicher Weg gewesen, sie zunächst in die Analyse einzubeziehen.</u> Sollte in der Analyse eine bedeutsame Heterogenität auftreten, könnte die unterschiedliche Studiendauer als möglicher erklärender Faktor berücksichtigt werden. Wäre dies der Fall, wären Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss der Studien längerer Dauer möglich.“ (S. 13-14)</i></p>	

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Begründung:</p> <p>Das Einschlusskriterium „Endpunkterhebung zu einem vergleichbaren Zeitpunkt“ wurde – wie richtig vom IQWiG vermutet – zur Erzeugung eines homogenen Netzwerkes mit vergleichbaren Studien u. a. hinsichtlich der Studiendauer gewählt. Dies geschah unter den oben beschriebenen medizinischen Gesichtspunkten.</p> <p>Der vom IQWiG kritisierte A-priori-Ausschluss von Studien entspricht dem Grundsatz, dass im <u>Vorfeld</u> einer Literatursuche und -selektion Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt werden.</p> <p>Die vom IQWiG des Weiteren vorgeschlagene Heterogenitätsprüfung erscheint indes nicht zielführend. Vor jeder statistischen Analyse ist es zwingend erforderlich darüber nachzudenken, welche Ergebnisse zusammenfasst werden sollen und ob diese dazu geeignet sind. So wurde auch im Dossier zu Acridiniumbromid verfahren. Da die Zusammenfassung von 24 Wochen Ergebnissen mit Ergebnissen aus ein- oder mehrjährigen Studien wie oben beschrieben nicht zielführend erscheint, wurden Ergebnisse zu vergleichbaren Zeitpunkten verwendet.</p> <p>Auch das IQWiG [4] betont, dass vor der Durchführung einer Meta-Analyse überlegt werden muss, „ob die Zusammenfassung der betrachteten Studien überhaupt sinnvoll ist, da die Studien bezüglich der Fragestellung vergleichbar sein müssen.“ (S. 138)</p> <p>Die vorliegende Fragestellung beinhaltet den Vergleich der Wirk-</p>	

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Samkeit von Acridiniumbromid und Tiotropiumbromid. Dies kann aufgrund der chronisch progredienten Erkrankung nur zu vergleichbaren Zeitpunkten erfolgen.</p> <p>Die vom IQWiG als möglichen Weg vorgeschlagene statistische Herangehensweise des Studienausschlusses nach Heterogenitätstestung erübrigt sich damit.</p> <p><i>IQWiG: „Das Vorgehen des pU ist insbesondere vor dem Hintergrund kritisch zu sehen, dass er mit dem indirekten Vergleich über fehlende statistisch signifikante Unterschiede die Gleichwertigkeit von Acridinium und Tiotropium nachweisen will. <u>Um Gleichwertigkeit zu zeigen, wäre jedoch die Festlegung adäquater Äquivalenzgrenzen notwendig.</u>“ (S. 14)</i></p> <p>Begründung:</p> <p>Für die Nutzenbewertung soll laut der VerfO die bestverfügbare Evidenz heran gezogen werden (Kapitel 5, Abschnitt 1, § 5, Absatz 3). Diese besteht in einem direkten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Kapitel 5, Abschnitt 1, § 5, Absatz 5). Zusätzlich zu diesem direkten Vergleich wurde im Dossier ein indirekter Vergleich von placebokontrollierten Studien vorgelegt.</p> <p>In diesem wird die signifikante Überlegenheit verfehlt, jedoch bei der Mehrzahl der Endpunkte die numerische Überlegenheit von Acridiniumbromid gegenüber Tiotropiumbromid gezeigt. Dies deutet</p>	<p>Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde im Dossier mit dem indirekten Vergleich vorwiegend auf eine Gleichwertigkeit von Acridinium und Tiotropium abgezielt. Um methodisch valide zumindest eine Nichtunterlegenheit nachzuweisen, hätten vorab geeignete Äquivalenzgrenzen festgelegt werden müssen. Eine entsprechende</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>aber stark darauf hin, dass Acridiniumbromid zumindest keine schlechtere bzw. eine vergleichbare Wirksamkeit als Tiotropiumbromid besitzt.</p> <p>Die Ähnlichkeit der Wirksamkeit beider Wirkstoffe in klinischen Studien ist aufgrund der Strukturgleichheit und dem gleichen molekularen Target nicht überraschend. Vielmehr unterstützt dies die Annahme der Ähnlichkeit.</p>	<p>Herangehensweise oder Begründung einer abweichenden Herangehensweise fehlt jedoch im Dossier. Der Nachweis einer Gleichwertigkeit aufgrund fehlender statistischer signifikanter Unterschiede ist somit nicht geeignet einen Zusatznutzen von Acridiniumbromid gegenüber Tiotropiumbromid zu belegen.</p>
	<p>Stellungnahme:</p> <p>4. Die Nichtbetrachtung der direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund der kurzen Studiendauer wird vom IQWiG im Hinblick auf andere Nutzenbewertungen nicht nachvollziehbar und im Hinblick auf das IQWiG Methodenpapier nicht konsequent begründet.</p> <p><i>IQWiG: „Für den direkten Vergleich lag keine relevante Studie für die Beantwortung der Fragestellung vor. Die vom pU vorgelegten Studien waren aufgrund ihrer kurzen Studiendauer von 2 bzw. 6 Wochen nicht geeignet, den Zusatznutzen von Acridinium im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Dauerbehandlung der COPD nachzuweisen.“ (S. 5).</i></p> <p>Begründung:</p> <p>Das Label „Dauertherapie“ stellt keinen nachvollziehbaren Aus-</p>	<p>Eine Studiendauer von weniger als 24 Wochen wird seitens des G-BA für nicht geeignet erachtet, den Zusatznutzen der bronchodilatatorischen Dauertherapie mit Acridiniumbromid im Vergleich zu Tiotropiumbromid zu belegen. Die Studiendauer der vorgelegten Studien war nicht ausreichend lang, um bei der chronisch progressiv verlaufenden Erkrankung COPD einen Zusatznutzen für patientenrelevante Endpunkte zu belegen, insbesondere da es sich bei Acridiniumbromid um ein dauerhaft einzusetzendes Arzneimittel handelt.</p> <p>Grundsätzlich werden durch den G-BA langfristige Studien für erforderlich erachtet um sowohl die Nachhaltigkeit der Effekte als auch mögliche Nebenwirkungen besser beurteilen zu können. Eine explizite Begrenzung auf kürzere Studiendauern wird daher durch den G-BA nicht für angemessen erachtet. Ein Ausschluss von Studien mit kürzerer Studiendauer, kann in Abhängigkeit von Zulas-</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>schlussgrund für kurzfristige Studien dar.</p> <p>Bislang gibt es zahlreiche Dossiers ohne eine Einschränkung der Studiendauer (Eribulin, Collagenase, THC CBD, Ipilimumab, Boceprevir, Abirateron, Vemurafenib, Vandetanib, Axitinib). Das IQWiG kommentierte weder diese Fälle, noch verlangte es eine Einschränkung der Studiendauer.</p> <p>In drei Fällen – bei denen es sich ebenfalls um die Behandlung chronischer Krankheiten handelt - hebt das IQWiG eine Studienmindestdauer als Einschlusskriterium sogar auf (Ticagrelor, Apixaban, Fampridin).</p> <ul style="list-style-type: none"> o Auch wenn die empfohlene Therapiedauer mit Ticagrelor laut Fachinformation 12 Monate beträgt, geht das IQWiG davon aus, dass Ereignisse insbesondere in den ersten Behandlungsmonaten auftreten. Daher sei eine Mindestdauer nicht angemessen. o Bei Apixaban darf das Produkt auch kürzer als die angegebene Studienmindestdauer eingesetzt werden. Deshalb lehnt das IQWiG dieses Einschlusskriterium (und damit diese Einschränkung) ab. o Bei Fampridin ist eine Prüfung auf Response nach 2 Wochen vorgeschrieben. Daher vermutet das IQWiG, dass auch Kurzzeitstudien relevante Aussagen ermöglichen können. <p>Anhand der aufgezeigten Fällen wird deutlich, dass das IQWiG</p>	<p>sungsstatus und von der Indikation gegebenenfalls nicht begründet erscheinen.</p> <p>Ein Analogieschluss, dass bei anderen Entscheidungen des G-BA keine Mindeststudiendauer definiert wurde, kann aufgrund der unterschiedlichen Indikationsstellung und Sachverhaltslage nicht gezogen werden und eine Schlussfolgerung diesbezüglich nicht auf die vorliegende Nutzenbewertung übertragen werden.</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>a.) Angaben aus der Fachinformation zur Dauer der Therapie nicht konsequent auf die geforderte Studiendauer überträgt und dieses Vorgehen im Fall Acridiniumbromid (Maßgabe der Dauertherapie) nicht gerechtfertigt ist und</p> <p>b.) auch Kurzzeitstudien anerkennt und somit die 2- und 6-wöchigen direkt vergleichenden Studien zu Acridiniumbromid im Rahmen der frühen Nutzenbewertung zwingend zu bewerten sind.</p> <p>Demnach existieren also andere Fälle, in denen Produkte dauerhaft, d.h. ohne zeitliche Einschränkung anzuwenden sind, ohne dass das Institut eine Mindeststudiendauer der Studien fordert. Die vom IQWiG für die Nutzenbewertung von Acridiniumbromid geforderte Mindestdauer schränkt die vorhandene Evidenz ein, wodurch die Nutzenbewertung unvollständig ist.</p> <p>Aussage des IQWiG:</p> <p><i>„Der pU legt als Mindestdauer der Studien 12 Wochen fest, sofern solche Studien verfügbar sind. [...] Die mögliche Abweichung von 12 Wochen Mindeststudiendauer begründet der pU mit möglichen kurzfristigen Behandlungseffekten, insbesondere für den Endpunkt Lungenfunktion. Sowohl Acridinium als auch Tiotropium ist aber für die Dauertherapie zugelassen [10,11]. Es ist fraglich, ob Studien mit einer Dauer von 12 Wochen oder weniger <u>verlässliche Erkenntnisse</u> zum Nachweis des Nutzens bzw. Zusatznutzens von Acridinium in der Dauertherapie beitragen können. So lässt laut NVL COPD der</i></p>	

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>kurzfristige Medikamenteneffekt keine Rückschlüsse auf einen Langzeiteffekt zu [5]. Die Leitlinie versteht darunter einen Zeitraum von mehr als einem Jahr. Die US-amerikanische Zulassungsbehörde Food and Drug Administration (FDA) empfiehlt im entsprechenden Leitlinienentwurf für Arzneimittelstudien zu COPD-Symptomen eine Studiendauer von 6 Monaten, zur Untersuchung eines Effektes auf Exazerbationen eine Dauer von einem Jahr [12]. Auch die <u>EMA</u> empfiehlt für den Endpunkt Exazerbationen Studien mit einer Dauer von mindestens einem Jahr. Sie hält es zwar, wie vom pU angeführt, für möglich, dass sich Effekte auf COPD-Symptome in Studien mit einer Dauer von <u>12 bis 24 Wochen</u> zeigen; ob es sich aber um einen dauerhaften Effekt handele, sei nur in Studien mit einer Dauer von mindestens einem Jahr zu zeigen [13]. Vor diesem Hintergrund wurde im Rahmen der Fragestellung dieser Nutzenbewertung eine Studiendauer von <u>mindestens 6 Monaten</u> für <u>adäquat</u> erachtet.“ (S.13)</i></p> <p>Begründung:</p> <p>Die Ergebnisse kurzfristiger Studien können für die Nutzenbewertung sehr wohl relevant sein. Dies ist u. a. dann der Fall, wenn zu Beginn der Intervention Effekte beobachtet werden, die in Langzeitstudien übersehen werden würden.</p> <p>Eine Übertragung der Ergebnisse kürzerer Studien auf die langfristige Wirksamkeit wird im Dossier nicht vorgenommen. Vielmehr werden die Ergebnisse des direkten Vergleiches um die des indi-</p>	

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>rekten Vergleiches ergänzt. Das so dargestellte vollständige Bild der Wirksamkeit von Acridiniumbromid stellt eine vollständige Bewertungsgrundlage dar.</p> <p>Des Weiteren wird die Herleitung der Mindeststudiendauer vom IQWiG nicht konsequent begründet.</p> <p>Laut den „Allgemeinen Methoden“ des IQWiG [4] soll bezüglich der Bestimmung der Mindeststudiendauer auf „Angaben in den entsprechenden indikationsspezifischen Leitlinien der Zulassungsbehörden zurückgegriffen“ (S. 43) werden.</p> <p>Wie vom IQWiG und vom pU angegeben fordert die relevante Zulassungsbehörde EMA mindestens 12-wöchige Studien. Es ist nicht nachvollziehbar, dass das IQWiG nur „eine Studiendauer von <u>mindestens 6 Monaten</u> für <u>adäquat</u> erachtet“. Eine Begründung, dass in einem Zeitraum bis unter 6 Monaten kein relevanter Effekt auftritt, fehlt.</p> <p>Weiterhin wird in den „Allgemeinen Methoden“ des IQWiG [4] zugestanden dass, „Einzelne Aspekte des Nutzens bzw. Schadens (können) aber durchaus in kürzeren Studien betrachtet werden.“</p> <p>Auch hier zeigt sich, dass das IQWiG in seiner Bewertung des Acridiniumbromid Dossiers nicht konsequent analog zu seinen eigenen Methoden argumentiert.</p>	<p>Eine Studiendauer von weniger als 24 Wochen wird seitens des G-BA für nicht geeignet erachtet, den Zusatznutzen der bronchodilatatorischen Dauertherapie mit Acridiniumbromid im Vergleich zu Tiotropiumbromid zu belegen. Die Studiendauer der vorgelegten Studien war nicht ausreichend lang, um bei der chronisch progressiv verlaufenden Erkrankung COPD einen Zusatznutzen für patientenrelevante Endpunkte zu belegen, insbesondere da es sich bei Acridiniumbromid um ein dauerhaft einzusetzendes Arzneimittel handelt.</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung: Aufhebung des Mindeststudiendauer und Einbeziehung der gesamten vorgelegten Evidenz in die Nutzenbewertung</p>	
	<p>Stellungnahme: 5. Das forcierte expiratorische Ein-Sekunden-Volumen (FEV₁) stellt einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Aussage des IQWiG: <i>„Für 2 der Endpunkte ergibt sich die Patientenrelevanz gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) jedoch <u>nicht unmittelbar</u>. Dies gilt für die Endpunkte Veränderung der Einsekundenkapazität (FEV₁) und Behandlungszufriedenheit.“ (S. 12)</i> <i>„Der pU schließt verschiedene Endpunkte zur FEV₁ (Trough-FEV₁, Peak-FEV₁ und FEV₁-AUC) primär als patientenrelevante Endpunkte für die Morbidität in seine Bewertung ein. Er begründet dies damit, dass die FEV₁ einen patientenrelevanten Endpunkt hinsichtlich der Beurteilung des Therapieansprechens auf Bronchodilatoren darstelle. Zitiert werden die NVL zur COPD [5] und das Kon-</i></p>	<p>Wesentliche Ziele der COPD-Behandlung sind die Verbesserung der Lebensqualität, die Senkung der Morbidität (Dyspnoe, Husten, Exazerbationsraten, körperliche Belastbarkeit, Hospitalisierung aufgrund der COPD) und der Mortalität.</p> <p>FEV₁ wird als wichtiger Parameter zur Diagnostik der COPD, zur Einteilung des Schweregrades und zur Messung der Lungenfunktion angesehen. Inwiefern sich jedoch die Veränderung des FEV₁ auf Endpunkte wie die körperliche Belastbarkeit, COPD – Symptomatik oder Lebensqualität auswirkt, bleibt unklar und wurde im Dossier nicht hinreichend begründet.</p> <p>In den im Dossier dargelegten Acridiniumbromid – Studien wurde kein Instrument zur Messung der körperlichen Belastbarkeit eingesetzt, sodass das vom pharmazeutischen Unternehmer adressierte erschwerte Luftholen bei körperlicher Anstrengung bzw. bei einfachen Alltagstätigkeiten nicht gemessen wurde und ein Zusammenhang zwischen dem FEV₁ und den genannten Symptomen im Dossier nicht belegt wurde.</p> <p>Somit liegen zu diesem Endpunkt für Acridiniumbromid keine Daten und Angaben vor.</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>sensuspapier der Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [71]. In den Dokumenten finden sich Angaben zur Bedeutung von der FEV1 bei <u>Diagnostik und Schweregradeinteilung der COPD</u> sowie bei der <u>Beurteilung des Therapieansprechens</u>, es finden sich aber keine Aussagen zum Thema Patientenrelevanz.“ (S.39)</i></p> <p>Begründung:</p> <p>Die Beurteilung des Therapieansprechens mit Hilfe des FEV₁ ist zweifelsfrei patientenrelevant und wird im Folgenden unter Heranziehung verschiedener Statements und Argumente begründet.</p> <p>Die Bedeutung der verminderten Lungenfunktion, die mit Hilfe des FEV1 quantifiziert wird, ist für den Patienten unumstritten [19]. Die Verengung der Atemwege (Obstruktion) führt zu einer verminderten Ventilation der Lunge, einem reduzierten Gasaustausch und somit zu einer geringeren Sauerstoffsättigung. Das dadurch erschwerte Luftholen tritt anfänglich nur bei körperlicher Anstrengung, später auch bei einfachen Alltagstätigkeiten auf. So wird ein Fortschreiten der Erkrankung von den Patienten in erster Linie dadurch wahrgenommen, dass sie ihren Alltag immer weniger selbstständig bewältigen können.</p> <p>Das Therapieansprechen ist auch unter dieser Prämisse von größter Bedeutung für den Patienten, da es mit einer spürbaren Verbes-</p>	

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>serung der Beeinträchtigung durch die verminderte Lungenfunktion einhergehen kann.</p> <p>Das IQWiG selbst fasst die Patientenrelevanz wie folgt auf: „Als „patientenrelevant“ soll in diesem Zusammenhang verstanden werden, wie ein Patient fühlt, seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob er überlebt.“ [4] Es findet damit eine eindeutige Abgrenzung zu klassischen Laborparametern statt, die für den Patienten nicht spürbar und somit nicht relevant sind. Dass der FEV₁ das Gegenteil eines solchen ist, zeigen die folgenden Beispiele.</p> <p>Nach der o.g. Definition des IQWiG ist etwas was der Patient <u>fühlt</u> oder <u>Auswirkungen auf seine Funktionen oder Aktivitäten</u> hat oder sein <u>Überleben</u> direkt beeinflusst, patientenrelevant.</p> <p>Die Luftmenge, die ihm im Vergleich zu einem normalen Lungenvolumen fehlt, <u>fühlt</u> der Patient durch das erschwerte Luftholen. Dies ist je nach Schweregrad ab einem reduzierten Lungenvolumen um 30% der Fall.</p> <p>Die Luftmenge, die ein Patient bei einem Atemzug mit Hilfe des Gasaustausches erneuern kann, hat Auswirkungen auf seine Funktionen oder Aktivitäten. Je niedriger diese erneuerte, sauerstoffreiche Luftmenge ist, desto eher ist der Patient in seinen <u>alltäglichen Aktivitäten</u> eingeschränkt. Dazu zählen z.B. anfänglich das Treppensteigen, bei fortschreitender Erkrankung auch die Körperpflege</p>	<p>Der Einwand hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung, da ein Zusammenhang zwischen dem FEV₁ und den genannten Symptomen im Dossier nicht begründet und belegt wurde.</p> <p>Der Einwand hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung, da ein Zusammenhang zwischen dem FEV₁ und Mortalität im Dossier nicht begründet und belegt wurde.</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und das selbstständige Anziehen.</p> <p>Die Möglichkeit zu <u>sportlichen Aktivitäten</u> hängen ebenfalls stark vom Grad der Beeinträchtigung durch die COPD ab. So wird in der NVL [14] bei einem FEV₁ unter 60% Sport (in Form von ambulanten Lungensport) nur unter Aufsicht eines Arztes empfohlen.</p> <p>Eng mit dem <u>Überleben</u> verbunden ist die Notwendigkeit der Sauerstofftherapie, die Patienten mit chronischer Hypoxämie (erniedrigter Sauerstoffgehalt im arteriellen Blut) im Stadium III und IV der COPD (FEV₁ < 50%) erhalten.</p> <p>Die im klinischen Studienprogramm von Acridiniumbromid untersuchten Patienten wiesen einen FEV₁-Wert von durchschnittlich 55% des Soll-Wertes auf und verbesserten diesen um durchschnittlich 100 ml. Diese Veränderung stellt nicht nur eine klinisch relevante, sondern vor dem beschriebenen Hintergrund eine patientenrelevante Verbesserung dar.</p> <p>Die Anforderungen des G-BA bzgl. patientenrelevanter Endpunkte sind, wie folgt beschrieben, ebenfalls erfüllt.</p> <p>Die in der VerFO in Kapitel 5, Abschnitt 1, § 3, Absatz 1 genannten patientenrelevanten Endpunkte beinhalten u. a. die Verbesserung des Gesundheitszustandes.</p> <p>Da die Lungenfunktion – wie oben beschrieben - eine Komponente des Gesundheitszustandes darstellt, tritt mit einer Verbesserung der Lungenfunktion eine Verbesserung des Gesundheitszustandes</p>	<p>FEV1 wird als wichtiger Parameter zur Diagnostik der COPD, zur Einteilung des Schweregrades und zur Messung der Lungenfunktion angesehen. Inwiefern sich jedoch die Veränderung des FEV1 auf Endpunkte wie die körperliche Belastbarkeit, COPD – Symptomatik oder Lebensqualität auswirkt, bleibt unklar und wurde im Dossier nicht hinreichend begründet.</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ein.</p> <p>Weiterhin wird im § 5, Absatz 7 (3) der VerfO (Kapitel 5, Abschnitt 1) die Verringerung nicht schwerwiegender Symptome als geringer Zusatznutzen bezeichnet. Das eingeschränkte Lungenvolumen und die damit verbundene Atemnot stellt eindeutig ein Symptom dar, dass durch die Behandlung mit Acridiniumbromid verringert werden kann.</p> <p>Dies stellt auch der EPAR zu Acridiniumbromid [10] [10] (S. 72)/ [9] (S. 73) fest. Die klinisch relevanten Verbesserungen bzgl. des FEV₁ und der Lebensqualität gegenüber Placebo werden als bedeutend für den COPD-Patienten angesehen. Der EPAR begründet diese Einschätzung mit dem primären Ziel der COPD-Therapie; der Verbesserung der Lungenfunktion. Die symptomatische Therapie wird durch das mit dem Erkrankungsbild einhergehende unvermeidbare Fortschreiten der Degeneration der Lunge begründet, welches mit einer Verminderung des Lungenvolumens und des Gasaustausches einhergeht.</p> <p>Die im EPAR statuierte Relevanz der Verbesserung des FEV₁ beruht auf der Leitlinie der EMA [8] die als ersten und damit wichtigsten primären Endpunkt in COPD-Studien den FEV₁ Wert fordert. Er ist laut EMA der gebräuchlichste Parameter, um Behandlungsstrategien für die COPD-Symptome zu planen.</p> <p>Almirall hat sich bei der Auswahl der Studienendpunkte an die</p>	<p>Die Verpflichtung eines pharmazeutischen Unternehmers für die Zulassung eines Arzneimittels dessen Qualität, therapeutische Wirksamkeit und Unbedenklichkeit nachzuweisen, setzt nicht den Nachweis eines Zusatznutzens gegenüber der in der GKV-Versorgung etablierten Standardtherapie voraus. Sinn und Zweck der Bewertung eines Arzneimittels mit einem neuen Wirkstoff ist es, den therapeutischen Wert eines neuen Arzneimittels im Verhältnis zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu ermitteln.</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Empfehlungen der EMA-Leitlinie gehalten. Dass das Befolgen dieser in der frühen Nutzenbewertung zu einer Nichtberücksichtigung von Evidenz führt, kann nicht zielführend sein.</p> <p>Auch der Bundesrat verweist in der Stellungnahme zum Gesetzentwurf des Bundestages zum AMNOG [13] darauf, dass die Datenbasis zum Zeitpunkt der Zulassung begrenzt ist und meist noch keine Daten zu Langzeitevidenz oder zu terminalen Endpunkten vorliegen können.</p> <p>Andere Institutionen im Gesundheitswesen stellen primär auf den Endpunkt des FEV₁ ab, wie die Zulassungsbehörden und das Bundesversicherungsamt. Das Bundesversicherungsamt [15] zieht zur <u>Evaluation des Disease Management Programms (DMP) COPD</u> den FEV₁ als ersten Endpunkt heran. Der im DMP zur Verlaufskontrolle und Therapieentscheidung eingesetzte FEV₁ darf im gleichen Gesundheitssystem von einem anderen Institut nicht anders bewertet werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Berücksichtigung des FEV₁ zur Nutzenbewertung</p>	<p>FEV₁ wird als wichtiger Parameter zur Diagnostik der COPD, zur Einteilung des Schweregrades und zur Messung der Lungenfunktion angesehen. Inwiefern sich jedoch die Veränderung des FEV₁ auf Endpunkte wie die körperliche Belastbarkeit, COPD – Symptomatik oder Lebensqualität auswirkt, bleibt unklar und wurde im Dossier nicht hinreichend begründet.</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Stellungnahme</p> <p>6. Die Behandlungszufriedenheit kann ergänzend zur Bewertung des Nutzens herangezogen werden.</p> <p>Aussage des IQWiG:</p> <p><i>„Die Behandlungszufriedenheit wird mit der Begründung als patientenrelevanter Endpunkt eingeschlossen, dass dies ergänzend laut Methodenpapier des IQWiG berücksichtigt werden kann. Die in diesem Punkt für die Dossierbewertung entscheidende AM-NutzenV sieht aber lediglich Endpunkte vor, die sich den Kategorien Mortalität, Morbidität und Lebensqualität zuordnen lassen. Der pU ordnet die Behandlungszufriedenheit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu. Dies ist nicht gerechtfertigt.“ (S. 12)</i></p> <p>Begründung:</p> <p>In der vom IQWiG zitierten AM-NutzenV werden nicht „lediglich“ sondern „insbesondere“ die genannten Endpunkte vorgesehen: „[...] patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere Mortalität, Morbidität und Lebensqualität, zu berücksichtigen.“</p> <p>Daher ist zur Berücksichtigung der Behandlungszufriedenheit in der Nutzenbewertung nicht zwingend erforderlich, dass der genannte Endpunkt einer Endpunktkategorie, wie z. B. Lebensqualität, zugeordnet wird, da</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer wertet die Patientenpräferenz bezüglich der Verwendung eines Inhalators unter dem Aspekt der Behandlungszufriedenheit als Surrogat für die Lebensqualität aus. Ein Fragebogen zur Ermittlung der Patientenpräferenz ist nicht geeignet, gesundheitsbezogene Lebensqualität valide zu erfassen. Vorteile, die sich aus dessen Handhabung ergeben, sollten sich in klinischen Effekten, wie der Reduktion von Nebenwirkungen oder COPD – Symptomen widerspiegeln.</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>a.) die AM-NutzenV (§ 5, Absatz 2) und die VerfO (Kapitel 5, Abschnitt 1, § 3, Absatz 1) des G-BA VerfO lediglich vorgeben, sich bei der Bestimmung des Nutzens und Zusatznutzens <u>insbesondere</u> auf die Verbesserung der entsprechenden Endpunktkategorien zu beziehen,</p> <p>b.) der G-BA in seiner VerfO (Kapitel 5, Abschnitt 1, § 5, Absatz 7 (3)) auch die (nicht) schwerwiegenden Symptome zur Nutzenbewertung heran zieht und somit die Definition eines patientenrelevanten Endpunktes des IQWiG nicht umfassend ist</p> <p>und</p> <p>c.) die Zufriedenheit der Patientinnen und Patienten mit der Behandlung nach Aussagen des IQWiG [4] ebenfalls bei der Nutzenbewertung berücksichtigt werden kann.</p> <p>Die Behandlungszufriedenheit ist stark mit den Vorteilen des Inhalators verknüpft, der in dem folgenden Stellungnahmepunkt 7 beleuchtet wird.</p>	
	<p>Stellungnahme:</p> <p>7. Der technisch neu entwickelte, anwenderfreundliche Genuair[®]-Inhalator trägt zur Compliance und somit zum Therapieerfolg bei und ist bei der Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens relevant.</p> <p>Aussage des IQWiG:</p>	

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>„Der technisch neu entwickelte, anwendungsfreundliche Inhalator soll beispielsweise ein Stück weit das Selbstvertrauen und somit die Compliance erhöhen, so der pU. Darüber hinaus sollen der Wirkeintritt und die Symptomlinderung schneller erfolgen.“ (S. 41)</i></p> <p>Begründung:</p> <p>Das IQWiG geht in seiner Nutzenbewertung nicht auf die Vorteile des Genuair[®]-Inhalators ein. Er zitiert lediglich aus dem Dossier des pU, ohne die Argumente zu bewerten, wie es seinem Prüfauftrag entspricht.</p> <p>Die Berücksichtigung bei der Nutzenbewertung von Acclidiniumbromid ist notwendig, da der Wirkstoff mit der Zulassung als Eklira[®]-Genuair[®] bzw. Bretaris[®]-Genuair[®] an den Inhalator gebunden ist. Eine Bewertung des Wirkstoffes ohne die Berücksichtigung der Vorteile hinsichtlich der Handhabung, der Anwenderfreundlichkeit, der zuverlässigen Wirkstoffabgabe und der damit verbundenen Therapieadhärenz des Inhalator wird als nicht vollständig erachtet.</p> <p>Die EMA-Leitlinie [8] empfiehlt ebenfalls die Überprüfung einer einfachen Handhabung von Inhalatoren bei gesundheitlich eingeschränkten Patienten.</p> <p>Auch die NVL [14] beschäftigt sich mit der Problematik des richtigen Inhalationssystems: „Patienten sollen in der korrekten Inhalationstechnik angeleitet werden und diese bis zur sicheren Beherrschung üben. Die korrekte Inhalationstechnik soll vom Arzt oder einer me-</p>	<p>Vorteile, die sich aus der Handhabung des Inhalators ergeben, sollten sich in klinischen Effekten, wie der Reduktion von Nebenwirkungen oder COPD – Symptomen widerspiegeln. Die Zulassung für Acclidiniumbromid erfolgte in Verbindung mit dem dazugehörigen Applikationsgerätes, sodass die Effekte des Arzneimittels unmittelbar damit verbunden sind. Eine separate Bewertung der Vorteile des Inhalators ist somit nicht geeignet, einen Zusatznutzen für das Arzneimittel zu belegen.</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>dizinischen Fachkraft überprüft werden.“ (S. 19). Mit diesem Sicherstellungsauftrag, der die NVL dem behandelnden Arzt aufgibt, wird die Patientenrelevanz eines guten und vom Patienten akzeptierten Inhalationssystems deutlich; für eine erfolgreiche Therapie ist die Bedienung unerlässlich. Je sicherer der Patient die Handhabung beherrscht umso eher wird der Therapieerfolg sichergestellt.</p> <p>Die Vorteile des Genuair®-Inhalators werden im Folgenden kurz erläutert.</p> <p>Bei der Linderung der mit der COPD verbundenen Beschwerden ist das korrekt verwendete Inhalationssystem direkt am Therapieerfolg beteiligt [20, 21]. Es stellt sicher, dass der Wirkstoff in ausreichendem Umfang in die Bronchien gelangt. Anwendungsfehler können zu einer inadäquaten Wirkstoffabgabe führen. Sie treten bei den derzeit zugelassenen Produkten in 28–68 % der Fälle auf [21]. Zur Reduktion von Anwendungsfehlern muss die Inhalationstechnik vor Gebrauch eingeübt und regelmäßig überprüft werden. Im DMP COPD wird die „Erhöhung des Anteils der Patienten, bei denen die Inhalationstechnik überprüft wird“, als eines von vier Qualitätszielen benannt und in Evaluationen erhoben. Durch Anstreben des Sollwerts von ≥ 90 % des genannten Anteils der Patienten soll sichergestellt werden, dass der Therapieerfolg nicht durch eine fehlerhafte Inhalation gefährdet wird.</p> <p>Mit dem technisch neu entwickelten Genuair®-Inhalator steht erst-</p>	

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mals ein sehr zuverlässiges und anwenderfreundliches Inhalationssystem zur Verfügung. 69 % der in einer Studie beobachteten COPD-Patienten (n = 48, Durchschnittsalter von 65 Jahren) konnten den Genuair®-Inhalator nach einmaliger Anleitung korrekt anwenden [22]. Wesentlich weniger Patienten kamen mit der Handhabung der Tiotropiumbromidinhalatoren HandiHaler® (35 %) und Respimat® (23 %) zurecht [22]. Dies lässt sich mit der einfachen Handhabung des gebrauchsfertigen Inhalators [23, 24] und der geringeren Zahl von dabei möglichen kritischen Anwendungsfehlern erklären [22-24]. Die einfache Handhabung ist besonders für ältere Patienten mit geringeren feinmotorischen Fähigkeiten und verminderter Sehfähigkeit relevant [25]. Die einfachere und sichere Handhabung des Genuair®-Inhalators im Vergleich zu anderen Geräten verdeutlicht sich außerdem durch die geringere Anzahl der notwendigen Anwendungsschritte [26, 27] was Fehlerquellen minimiert und die Anwendungssicherheit weiter erhöht.</p> <p>Zusammenfassend wird durch die Verwendung des Genuair®-Inhalators eine sichere Anwendung mit konstanter Wirkstoffabgabe und einer hohen Therapietreue des Patienten gewährleistet.</p>	

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Stellungnahme:</p> <p>8. Die Substitution der langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika (LABA) ist theoretisch möglich, hat aber keinen Einfluss auf die zukünftigen Versorgungsanteile.</p> <p>Aussage des IQWiG:</p> <p><i>„Der pU geht davon aus, dass Acclidinium die zweckmäßige Vergleichstherapie Tiotropium aufgrund des Zusatznutzens und der höheren Wirtschaftlichkeit zu 80 % substituiert. So erwartet der pU zwischen 2013 und 2014 ca. 300 000 und 2016 ca. 400 000 Acclidiniumpatienten. Diese Argumentation lässt sich nicht nachvollziehen, zumal Acclidinium auch langwirksame Beta-2-Sympathomimetika teilweise substituieren kann.“ (S. 43)</i></p> <p>Begründung:</p> <p>Die Substitution von Tiotropiumbromid ist - anders als vom IQWiG behauptet – nachvollziehbar argumentiert.</p> <p>Sowohl Tiotropiumbromid als auch Acclidiniumbromid befinden sich in der Substanzklasse der langwirksamen Anticholinergika (LAMAs). Es wird davon ausgegangen, dass Acclidiniumbromid u.a. aufgrund seiner nachgewiesenen Wirksamkeit, der größeren Wirtschaftlichkeit und seines anwenderfreundlichen Inhalationssystems Tiotropiumbromid zu 80% substituiert.</p>	<p>Die Ausführungen haben keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung. Es sei dahingestellt, ob Acclidiniumbromid auch langwirksame Beta-2-Sympathomimetika teilweise substituieren kann. LABAs oder LAMAs stehen gleichermaßen als zweckmäßige Therapieoptionen im Anwendungsgebiet zur Verfügung.</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Dem Arzt steht mit Tiotropiumbromid schon lange ein LAMA zur Verfügung. Ein Wechsel von LABAs zu LAMAs aufgrund der Verfügbarkeit eines zweiten LAMAs (Aclidiniumbromid) ist unwahrscheinlich.</p> <p>Bei den LABAs handelt es sich um eine andere Substanzklasse als die der LAMAs, sodass der behandelnde Arzt nicht ohne weiteres die Substanzklasse wechseln wird. Auch die NVL [14] unterscheidet die auf dem Markt befindlichen Bronchodilatoren in Substanzklassen.</p> <p>Ärzte entscheiden sich bewusst für LABAs oder LAMAs und sehen diese auch unter pharmakologischen Gesichtspunkten (andere Molekülstruktur, anderes Target) als Therapiealternativen an.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Almirall Hermal (2013): Anhang zur Stellungnahme ‚allgemeine Aspekte‘ Punkt 1.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (2012): Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Stand: 06.12.2012 [Zugriff: 23.01.2013]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-598/VerfO_2012-01-19.pdf.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2013): Glossar. Stand: 12.01.2013 [Zugriff: 16.01.2013]. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Glossar.pdf.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2011): Allgemeine Methoden Version 4.0. Stand: 23.09.2011 [Zugriff: 30.01.2012]. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf.
5. Scottish Medicines Consortium (2012): Acridinium 322 micrograms inhalation powder (Eklira Genuair®) SMC. Stand: 05.10.2012 [Zugriff: 16.01.2012]. URL: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/acridinium_bromide_Eklira_Genuair_FINAL_October_2012_Amended_01_11_12_for_website.pdf.
6. Norwegian Medicines Agency (2012): REFUSJONSVEDTAK acridinium bromid. Confidential.
7. Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) (2012): CFH-rapport 12/19 acridinium (Eklira® Genuair®). Confidential.
8. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2012): Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Stand: 21.06.2012 [Zugriff: 10.08.2012]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/08/WC500130880.pdf.
9. Committee for Medicinal Products for Human U (2012): CHMP assessment report - Bretaris Genuair. Stand: 24.05.2012 [Zugriff: 24.09.2012]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002706/WC500132734.pdf.
10. Committee for Medicinal Products for Human U (2012): CHMP assessment report - Eklira Genuair. Stand: 24.05.2012 [Zugriff: 24.09.2012]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002211/WC500132663.pdf.
11. Boehringer I, Pfizer (2010): Fachinformation Spiriva 18 Mikrogramm; Fachinformation. Stand: 04/2010 [Zugriff: 17.02.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
12. Boehringer I, Pfizer (2010): Fachinformation Spiriva Respimat; Fachinformation. Stand: 08/2010 [Zugriff: 17.02.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
13. Deutscher Bundestag (2010): Drucksache 17/3116 - Gesetzentwurf der Bundesregierung - Entwurf eines Gesetzes zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der gesetzlichen Krankenversicherung (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz – AMNOG). Stand: 01.10.2010 [Zugriff: 16.01.2013]. URL: http://www.bundestag.de/bundestag/ausschuesse17/a14/be_b/Dokumente/05BT-Drs_17-3116_vom_01_10_2010.pdf.
14. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (2012): Nationale VersorgungsLeitlinie COPD. Stand: 01/2012 [Zugriff: 23.03.2012]. URL: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/copd/pdf/nvl_copd_lang.pdf.
15. Bundesversicherungsamt (2011): Kriterien des Bundesversicherungsamtes zur Evaluation strukturierter Behandlungsprogramme. Stand: 30.09.2011 [Zugriff: 22.03.2012]. URL:

http://www.bundesversicherungsamt.de/nn_1046154/DE/DMP/Downloads/Downloads_Evaluation_gesamt.templateId=raw.property=publicationFile.pdf/Downloads_Evaluation_gesamt.pdf.

16. Cope S, Capkun-Niggli G, Gale R, Jardim JR, Jansen JP (2011): Comparative efficacy of indacaterol 150 mug and 300 mug versus fixed-dose combinations of formoterol + budesonide or salmeterol + fluticasone for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease--a network meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*; 6:329-44.
17. Cope S, Capkun-Niggli G, Gale R, Lassen C, Owen R, Ouwens MJ, et al. (2012): Efficacy of once-daily indacaterol relative to alternative bronchodilators in COPD: a patient-level mixed treatment comparison. *Value Health*; 15(3):524-33.
18. Cope S, Zhang J, Williams J, Jansen JP (2012): Efficacy of once-daily indacaterol 75 mug relative to alternative bronchodilators in COPD: A study level and a patient level network meta-analysis. *BMC PulmMed*; 12:29.
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im G (2007): Chronischer Husten und Atembeschwerden. *Gesundheitsinformation.de*. [Zugriff: 10.02.2012]. URL: <http://www.gesundheitsinformation.de/chronischer-husten-und-atembeschwerden.251.de.pdf>.
20. Broeders ME, Sanchis J, Levy ML, Crompton GK, Dekhuijzen PN, Group AW (2009): The ADMIT series--issues in inhalation therapy. 2. Improving technique and clinical effectiveness. *Primary care respiratory journal: Journal of the General Practice Airways Group*; 18(2):76-82.
21. Fink JB, Rubin BK (2005): Problems with inhaler use: a call for improved clinician and patient education. *Respiratory care*; 50(10):1360-74; discussion 74-5.
22. Hass C, Engdahl K, Albert W, Setyawan J, Mateo N (2010): Patient Preferences and Perceived Ease of Use in Inhaler Features: Genuair® vs Other Inhalers [Poster]. Poster presented at the American College of Chest Physicians Annual Congress, Vancouver, BC, Canada; 30.Oktober - 04.November
23. (CHMP) CfMPfHU (2012): EPAR - Produktinformation (Anhang I-III) Eklira Genuair. Stand: 19.09.2012 [Zugriff: 26.09.2012]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002211/WC500132661.pdf.
24. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2012): EPAR - Produktinformation (Anhang I-III) Bretaris Genuair. Stand: 19.09.2012 [Zugriff: 26.09.2012]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002706/WC500132732.pdf.
25. Vincken W, Dekhuijzen PR, Barnes P, Group A (2010): The ADMIT series - Issues in inhalation therapy. 4) How to choose inhaler devices for the treatment of COPD. *Primary care respiratory journal: Journal of the General Practice Airways Group*; 19(1):10-20.
26. Almirall Hermal (2012): Eklira® Genuair® 322 Mikrogramm Pulver zur Inhalation; Fachinformation. Stand: 07/2012 [Zugriff: 21.01.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
27. Berlin-Chemie M (2012): Bretaris® Genuair® 322 Mikrogramm Pulver zur Inhalation. Stand: 07/2012.

5.2 Stellungnahme Prof. Gillissen (Klinikum Kassel)

Datum	21. Januar 2012
Stellungnahme zu	Acridiniumbromid 2012-10-01-D-038
Stellungnahme von	<i>Prof. Dr. med. A. Gillissen</i> Klinik für Lungen- und Bronchialmedizin Klinikum Kassel Mönchebergstrasse 41-43 34125 Kassel

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. A. Gillissen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>A. FEV1</p> <p>Das IQWiG betrachtet Parameter der Lungenfunktion und in Bezug auf die o.g. Nutzenbewertung die FEV1 (Ein-Sekundenkapazität) nicht als patientenrelevant sondern nur als Surrogatparameter an. Dem möchte ich hier widersprechend. Begründung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der FEV₁ (trough, Peak und AUC) dient in der medizinischen Praxis der Erfassung der COPD-Schwere und quantifiziert die beklagte Dyspnoesymptomatik. Damit eignet er sich zur Therapiekontrolle (Therapieerfolg/-misserfolg) und wird als primärer Endpunkt von den Zulassungsbehörden als <i>conditio sine qua non</i> gefordert. • Der FEV₁ korreliert patientenrelevanten Endpunkten (z.B. Exazerbationsrate), weniger allerdings mit der Lebensqualität. • Die Empfehlung zur Behandlung der stabilen COPD in der aktuellen GOLD-Leitlinie klassifiziert die COPD anhand von Lebens- 	<p>Wesentliche Ziele der COPD-Behandlung sind die Verbesserung der Lebensqualität, die Senkung der Morbidität (Dyspnoe, Husten, Exazerbationsraten, körperliche Belastbarkeit, Hospitalisierung aufgrund der COPD) und der Mortalität.</p> <p>FEV1 wird als wichtiger Parameter zur Diagnostik der COPD, zur Einteilung des Schweregrades und zur Messung der Lungenfunktion angesehen. Inwiefern sich jedoch die Veränderung des FEV1 auf Endpunkte wie die körperliche Belastbarkeit, COPD – Symptomatik (so auch Exazerbationen) oder Lebensqualität auswirkt, bleibt unklar und wurde im Dossier nicht hinreichend begründet.</p> <p>In den im Dossier dargelegten Acilidiniumbromid – Studien wurde kein Instrument zur Messung der körperlichen Belastbarkeit eingesetzt, sodass ein Zusammenhang zwischen dem FEV1 und den genannten Symptomen im Dossier nicht begründet und belegt wurde.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. A. Gillissen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>qualität, Exazerbationsrate, Schwere der COPD-Symptome <u>und</u> FEV₁-Wert.⁶ Damit bildet die FEV₁-Messung einen wesentlichen Standbein in der Risikoabschätzung der COPD, wonach therapeutische Maßnahmen eskaliert oder deeskaliert werden müssen</p> <ul style="list-style-type: none">• Die Verknüpfung des Endpunktes FEV₁ mit anderen patientenrelevanten Endpunkten wird auch durch die Anforderungen der Zulassungsbehörden bestätigt: Das 'Committee for Medicinal Products for Human Use' (CHMP) der European Medicines Agency (EMA) gibt an, dass der primäre Endpunkt aus Lungenfunktion (z.B. FEV₁), Symptomen (z.B. SGRQ = St. George's Respiratory Questionnaire) und die Exazerbationsrate bestehen sollte.⁷• Im Versorgungsalltag basiert die Klassifizierung der Schwere der COPD ausschließlich auf der gemessenen Atemwegsobstruktion. Der FEV₁-Wert gilt wie die inspiratorische Vitalkapazität (VK) und deren Verhältnis zueinander (FEV₁/FVC) als eine der entscheidende Kenngrößen der Atemwegsobstruktion.⁶⁸ Eine	

⁶ Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) (2011): Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease - revised 2011. Stand: 12/2011 [Zugriff: 04.04.2012]. URL: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2011_Feb21.pdf

⁷ Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2012): Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Stand: 21.06.2012 [Zugriff: 10.08.2012]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/08/WC500130880.pdf

⁸ Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (2012): Nationale VersorgungsLeitlinie COPD. Stand: 01/2012 [Zugriff: 23.03.2012]. URL: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/copd/pdf/nvl_copd_lang.pdf

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. A. Gillissen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>andere validierte Schweregradeinteilung der COPD gibt es derzeit nicht.</p> <ul style="list-style-type: none">• Der FEV₁-Wert stellt den Lungenfunktionsparameter mit der höchsten Verlässlichkeit dar, die Streuung einzelner Messwerte ist individuell gering und die Werte sind reproduzierbar. Dies gilt z.B. für die vom IQWiG als anerkannte patientenrelevanten Endpunkte (z.B. Lebensqualität, Dyspnoeindizes) nicht oder nicht in dem Maße.⁹• Patienten mit COPD leiden an einem zum Vergleich zu Gesunden höheren jährlichen FEV₁-Verlust und haben üblicherweise einen kleineren FEV₁-Wert als man entsprechend ihres Alters und Geschlechts erwarten würde.• Die Veränderung des FEV₁ wurde als erster Endpunkt zur Evaluation des Disease Management Programms (DMP) COPD durch das Bundesversicherungsamt akzeptiert.¹⁰ Der FEV₁ gilt danach als Zielparame^{te}r für den Erfolg oder Misserfolg einer pharmakologischen und/oder nicht-pharmakologischen	

⁹ Cazzola M, MacNee W, Martinez FJ, Rabe KF, Franciosi LG, Barnes PJ, et al. (2008): Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology; 31(2):416-69

¹⁰ Bundesversicherungsamt (2011): Kriterien des Bundesversicherungsamtes zur Evaluation strukturierter Behandlungsprogramme. Stand: 30.09.2011 [Zugriff: 22.03.2012]. URL: http://www.bundesversicherungsamt.de/nr_1046154/DE/DMP/Downloads/Downloads_Evaluation_gesamt,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/Downloads_Evaluation_gesamt.pdf

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. A. Gillissen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Therapiemaßnahme.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle - nationale wie internationale . Leitlinien verwenden und empfehlen die FEV₁ -Veränderung als Beurteilungskriterium für das Therapieansprechen.^{6,8} • Die Tabelle 1 gibt einen Überblick über die - wenn auch schwache bis mittlere – Korrelation des FEV₁ zu patientenrelevanten Endpunkten wie Lebensqualität, Exazerbationsrate, COPD-Symptome und die physische Einschränkungen. 	
<p>B. COPD Symptome</p> <p>In der jetzt veröffentlichten Acridiniumbromid-Nutzenbewertung des IQWiG wurde überraschenderweise die von IQWiG selbst akzeptierten patientenrelevanten Endpunkte zumindest teilweise, wie die COPD-Symptome nicht oder nicht adäquat gewürdigt. Wahrscheinlich hängt dies mit der kurzen Studiendauer der klinisch-wissenschaftlichen Acridiniumbromid-Tiotropium – Vergleichsstudien zusammen (?). Es sprechen eine ganze Reihe für die Relevanz von Symptomen von COPD-Patienten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nächtliche und morgendliche COPD-Symptome, wie z.B. Dyspnoe und anderen sind für den Patienten uns seine Lebensqualität entscheidenden. Mit Symptomfragebögen (z.B. Borg, EXACT, CAT, VAS) lassen sich diese quantifizieren und der vom Pat. subjektiv wahrgenommene Gesundheitszustand dokumentieren. Die Symptome geben Hinweise auf die Stabilität 	<p>Eine Studiendauer von weniger als 24 Wochen wird seitens des G-BA für nicht geeignet erachtet, den Zusatznutzen der bronchodilatatorischen Dauertherapie mit Acridiniumbromid im Vergleich zu Tiotropiumbromid zu belegen. Die Studiendauer der vorgelegten Studien war nicht ausreichend lang, um bei der chronisch progressiv verlaufenden Erkrankung COPD einen Zusatznutzen für patientenrelevante Endpunkte zu belegen, insbesondere da es sich bei Acridiniumbromid um einen dauerhaft einzusetzendes Arzneimittel handelt.</p> <p>Wesentliche Ziele der COPD-Behandlung sind die Verbesserung der Lebensqualität, die Senkung der Morbidität (Dyspnoe, Husten, Exazerbationsraten, körperliche Belastbarkeit, Hospitalisierung aufgrund der COPD) und der Mortalität.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. A. Gillissen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der Erkrankung und die Güte der Therapie, sowie möglicherweise vorhandene tageszeitliche Schwankungen der Betroffenen.^{11,12}</p> <ul style="list-style-type: none">Die mit dem EXACT-Fragebogen ermittelten COPD-Symptome (Husten, Auswurf, Atemnot) sowie deren Tagesvariabilität wurden in beiden direkten Acclidiniumbromid vs. Tiotropium - Vergleichsstudien (M/34273/23, M/34273/39) in der Acclidiniumbromid numerisch verringert. Auch die symptombedingte Einschränkung der körperlichen Aktivität sank unter Acclidiniumbromid signifikant mehr ($p=0,04$) als in der o.g. Vergleichsgruppe. Der Effekt blieb dabei unabhängig von der Studiendauer. Diese Verbesserung ist zweifelsfrei ein für den COPD-Patienten relevanter Aspekt.	<p>Gemäß § 5 Abs.4 AM-NutzenV ist im Dossier unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise vom pharmazeutischen Unternehmer darzulegen, mit welcher Wahrscheinlichkeit und in welchem Ausmaß ein Zusatznutzen vorliegt. Die Methodik, nach der der Zusatznutzen darzulegen und nachzuweisen ist, bestimmt sich nach den Standards der evidenzbasierten Medizin und der Gesundheitsökonomie (vgl. § 7 Abs.2 Satz 4 AM-NutzenV). Ausgehend hiervon hat der G-BA in Anlage II Modul 4 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung die Anforderungen an eine den Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin entsprechende Bewertung des Nutzens eines Arzneimittels, insbesondere unter dem Gesichtspunkt des Nachweises des Zusatznutzens eines Arzneimittels mit einem neuen Wirkstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, festgelegt. Dementsprechend bestimmt 5.Kap. § 9 Abs.2 Verfo, dass die Daten zu den verpflichtenden Angaben im Dossier, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, entsprechend der in den Modulen 1 bis 5 und damit auch der in Modul 4 festgelegten Anforderungen aufzubereiten und einzureichen sind. Demnach sind im Dossier alle Daten und Ergebnisse transparent und nachvollziehbar darzustellen. Am Maßstab dieser Anforderungen erweisen sich die in Modul 4 des eingereichten Dossiers enthaltenen Angaben als nicht hinreichend für die Bewertung</p>

¹¹ Agusti A, Hedner J, Marin JM, Barbe F, Cazzola M, Rennard S (2011): Night-time symptoms: a forgotten dimension of COPD. European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society; 20(121):183-94

¹² Partridge MR, Karlsson N, Small IR (2009): Patient insight into the impact of chronic obstructive pulmonary disease in the morning: an internet survey. Current medical research and opinion; 25(8):2043-8

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. A. Gillissen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> Die zweimal tägliche Gabe von Acridiniumbromid erleichtert es dem Patienten sich an die tageszeitlichen Symptomschwankungen zu adaptieren. Dies ist aus klinischer bzw. praktischer Hinsicht ein wesentlicher Vorteil gegenüber den nur 1x/Tag zu applizierenden Bronchodilatoren 	<p>des Zusatznutzens von Acridiniumbromid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen von Acridiniumbromid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tiotropiumbromid konnte für keinen patientenrelevanten Endpunkt belegt werden. Die Nutzenbewertung erfolgt auf der Grundlage des vom pharmazeutischen Unternehmer eingereichten Dossiers.</p> <p>Sollte sich aus der zweimal täglichen Gabe von Acridiniumbromid gegenüber den nur einmal am Tag zu applizierenden Bronchodilatoren aus klinischer bzw. praktischer Hinsicht ein wesentlicher Vorteil von Acridiniumbromid ableiten lassen, so ist ein Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Dossier anhand von Daten für patientenrelevanten Endpunkten nachzuweisen.</p>
<p>C. Lebensqualität</p> <p>In der jetzt veröffentlichten Acridiniumbromid-Nutzenbewertung des IQWiG wurde überraschenderweise die von IQWiG selbst akzeptierten patientenrelevanten Endpunkte zumindest teilweise, wie die COPD-Lebensqualität nicht oder nicht adäquat gewürdigt.</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Bewertung der Lebensqualität von COPD-Patienten erfolgte, wie von der GOLD-Leitlinie empfohlen und anerkannt, mit dem in heute fast alle randomisierten und kontrollierten Studien verwendeten SGRQ.6 Die dem IQWiG vorliegenden und von ihm bewerteten Studien belegen die Verbesserung der damit quantifizierten Lebensqualität durch Acridiniumbromid (Vergleich gegenüber Placebo). Gegenüber Tiotropiumbromid war Acridiniumbromid mindestens gleichwertig (indirekter Vergleich). Die Behandlungszufriedenheit mit dem Genuair[®]-Inhalator ist sig- 	<p>Der pharmazeutische Unternehmer hat in seinen Studien zur Messung der Lebensqualität den SGRQ-Fragebogen (Saint George's Respiratory Questionnaire) verwendet, jedoch war die Qualität der Datenaufbereitung aufgrund von Inkorrektheiten in der Datenextraktion nicht geeignet, eine Auswertung der Daten zu ermöglichen.</p> <p>Weiterhin wertet der pharmazeutische Unternehmer die Patientenprä-</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. A. Gillissen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nifikant höher als die mit dem HandiHaler[®] – 80% der Patienten der Studie M/34273/39 bevorzugen den Genuair[®]-Inhalator. Dies liegt zum einen an der einfachen Handhabung und des Feedbacksystems, zum anderen an dem für Patienten komplizierten Designs des Handyhalers (persönliche Erfahrung, siehe unten).</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Patientenzufriedenheit wurde in dem Acridiniumbromid-Dossier als Lebensqualitätsaspekt ausgewertet (siehe auch Punkt 4). Die Berücksichtigung der Behandlungszufriedenheit wird im Methodenpaper des IGWiG ausdrücklich erwähnt und lies sich in den verfügbaren Studien auch belegen.¹³ 	<p>ferenz bezüglich der Verwendung eines Inhalators als Surrogat für die Lebensqualität unter dem Aspekt der Behandlungszufriedenheit aus. Ein Fragebogen zur Ermittlung der Patientenpräferenz ist nicht geeignet, gesundheitsbezogene Lebensqualität valide zu erfassen. Vorteile, die sich aus dessen Handhabung ergeben, sollten sich in klinischen Effekten, wie der Reduktion von Nebenwirkungen oder COPD – Symptomen widerspiegeln. Die Zulassung für Acridiniumbromid erfolgte in Verbindung mit dem dazugehörigen Applikationsgerätes, sodass die Effekte des Arzneimittels unmittelbar damit verbunden sind. Eine separate Bewertung der Vorteile des Inhalators ist somit nicht geeignet, einen Zusatznutzen für das Arzneimittel zu belegen.</p>
<p>D. Genuair[®]-Inhalator</p> <p>Der Genuair-Inhalator ist eine Weiterentwicklung eines schon auf dem Markt befindlichen Gerätes. Die Akzeptanz eines Inhalators und die einfache Handhabbarkeit durch die Patienten sind entscheidend für die korrekte und dauerhafte inhalative Applikation der Wirksubstanz.^{14,15} Überraschenderweise wurde der Inhaler vom IQWiG nicht oder nicht adäquat gewürdigt. Ein Zusatznutzen wurde nicht anerkannt, obwohl es zahlrei-</p>	<p>Vorteile, die sich aus der Handhabung des Inhalators ergeben, sollten sich in klinischen Effekten, wie der Reduktion von Nebenwirkungen oder COPD – Symptomen widerspiegeln. Die Zulassung für Acridiniumbromid erfolgte in Verbindung mit dem dazugehörigen Applikationsgerätes, sodass die Effekte des Arzneimittels unmittelbar damit verbunden sind. Eine separate Bewertung der Vorteile des Inhalators ist somit nicht geeignet, einen Zusatznutzen für das Arzneimittel zu belegen.</p>

¹³ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2011): Allgemeine Methoden Version 4.0. Stand: 23.09.2011 [Zugriff: 30.01.2012]. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf.

¹⁴ Fink JB, Rubin BK (2005): Problems with inhaler use: a call for improved clinician and patient education. *Respiratory care*; 50(10):1360-74; discussion 74-5

¹⁵ Broeders ME, Sanchis J, Levy ML, Crompton GK, Dekhuijzen PN, Group AW (2009): The ADMIT series-issues in inhalation therapy. 2. Improving technique and clinical effectiveness. *Primary care respiratory journal : journal of the General Practice Airways Group*; 18(2):76-82

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. A. Gillissen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>che befürwortende Argumente für den Genuair-Inhalator gibt:</p> <ul style="list-style-type: none">• 69% der in einer Studie beobachteten COPD-Patienten (n=48, Durchschnittsalter von 65 Jahren) konnten den Genuair®-Inhalator nach einmaliger Anleitung korrekt anwenden.¹⁶ Dagegen kamen mit der Handhabung der Tiotropiumbromidinhalatoren HandiHaler® (35 %) und Respimat® (23 %) wesentlich weniger Patienten zurecht. Wahrscheinliche Erklärungen für diesen Unterschied sind die einfache Handhabung des gebrauchsfertigen Genuair®-Inhalators und die geringere Zahl möglicher kritischer Anwendungsfehler.• Ein akustisches und ein visuelles Signal an dem Genuair®-Inhalator zeigt dem Patienten eine erfolgreiche Inhalation an. Zusätzliche Sicherheit biete ein Mechanismus Verhinderung einer Überdosierung (Doppeldosisperre) und einer Leerdosierung (Endblockade) an. Durch die bereits eingesetzte Patrone is der Inhaler anwendungsbereit und manipulationssicher.¹⁷• Die einfache Handhabung ist besonders für der älteren Patienten	

¹⁶ Hass C, Engdahl K, Albert W, Setyawan J, Mateo N (2010): Patient Preferences and Perceived Ease of Use in Inhaler Features: Genuair® vs Other Inhalers [Poster]. Poster presented at the American College of Chest Physicians Annual Congress, Vancouver, BC, Canada; 30.Oktober - 04.November

¹⁷ Almirall Hermal (2012): Eklira® Genuair® 322 Mikrogramm Pulver zur Inhalation. Stand: 07/2012

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. A. Gillissen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>($\frac{3}{4}$ aller COPD-Patienten sind ≥ 60 Jahre alt) mit geringeren feinmotorischen Fähigkeiten und verminderter Sehfähigkeit wichtig.¹⁸</p> <ul style="list-style-type: none">• Die auch bei variierendem inspiratorischem Fluss konstante Wirkstoffabgabe garantiert eine pulmonale Depositionsrate von 30 %.¹⁹• Die Patientenfreundlichkeit wird auch durch die handliche und robuste Gestaltung des Inhalers gewährleistet. Er ist ergonomisch konzipiert und muss zur korrekten Inhalation nicht zwingend waagrecht gehalten werden (Neigungen bis zu 45 Grad nach oben oder unten werden toleriert). <p>Ungeachtet dessen muss der Verschreiber auf Anwendungsfehler achten, da diese zu einer inadäquaten Wirkstoffabgabe führen können,¹⁴ weswegen die Inhalationstechnik eingeübt und regelmäßig überprüft werden sollte. Im DMP COPD wird die „Erhöhung des Anteils der Patienten, bei denen die Inhalationstechnik überprüft wird“, als eines von vier Qualitätszielen benannt und in Evaluationen erhoben.</p>	

¹⁸ Vincken W, Dekhuijzen PR, Barnes P, Group A (2010): The ADMIT series - Issues in inhalation therapy. 4) How to choose inhaler devices for the treatment of COPD. Primary care respiratory journal : journal of the General Practice Airways Group; 19(1):10-20

¹⁹ Newman SP, Sutton DJ, Segarra R, Lamarca R, de Miquel G (2009): Lung deposition of acclidinium bromide from Genuair, a multidose dry powder inhaler. Respiration; international review of thoracic diseases; 78(3):322-8

Anlage

Tab. 1: Studien zu Validierung bzw. Korrelation des FEV₁ zu vom IQWiG anerkannten patientenrelevanten Endpunkten.

Studie	Publikationsart	Endpunkt	Höhe der Korrelation
Westwood M, et al. (2011): Relationship between FEV1 change and patient-reported outcomes in randomised trials of inhaled bronchodilators for stable COPD: a systematic review. <i>Respir Res</i> ; 12:40.	Systematischer Review, 36 Studien,	Lebensqualität 36 Studien	LAMA, LABA, Placebo: r = -0,46, p<0,01
		33 Studien	LAMA, LABA: r = -0.35; p = 0.046
	Regressionsmodell	TDI (8 Studien)	LAMA, LABA, Placebo: r = 0,56, p=0,02
Agusti A, Calverley PM, Celli B, Coxson HO, Edwards LD, Lomas DA, et al. (2010): Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. <i>Respir Res</i> ; 11:122	Kohortenstudie mit 2164 Patienten, 3 Jahre	Leistungsfähigkeit Lebensqualität Dyspnoe Exazerbationen	6MWD: r = 0,34, p<0,001 SGRQ: r = 0,38, p<0,001 mMRC: r = 0,36, p<0,001 Exazerbationen: r= 0,21, p<0,001
Jones PW (2009): Health status and the spiral of decline. <i>Copd</i> ; 6(1):59-63.	Literatur-Zusammenfassung	Lebensqualität	Jones 1997: Salmeterol (283 Patienten) R=0,23, p<0,00001
		Lebensqualität (FEV ₁ Abnahme)	Spencer 2004: fluticasone propionate (FP) R=0,24

Jones PW, Agusti AG (2006): Outcomes and markers in the assessment of chronic obstructive pulmonary disease. The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology; 27(4):822-32	Literaturübersicht	Mortalität und Gesundheitsstatus	schwache Korrelation (kein Wert angegeben) bei einer Senkung von mindestens 50%
Morr H (2006): [Therapeutic goals and outcome measurements in COPD patients]. (Therapieziele und Messungen des Therapieerfolgs bei COPD.). Medizinische Klinik (Munich); 101(4):279-82	Literaturübersicht	Mortalität und Lebensqualität	schwacher Korrelation (kein Wert angegeben)
Cazzola M, et al. (2008): Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology; 31(2):416-69	Literaturübersicht	Dyspnoe, Aktivität und HRQoL	schwacher Korrelation (kein Wert angegeben)
Hoogendoorn M, et al. (2010): Association between lung function and exacerbation frequency in patients with COPD. International journal of chronic obstructive pulmonary disease; 5:435-44	Review, Regressionsmodell, 37 Studien	Exazerbations-frequenz Exazerantionsbe-zogene Symptome	Regressionskoeffizient= -0,014, p=0,053 Regressionskoeffizient= -0,009, p=0,19
r= Korrelation, 6MWD=6 minutes walk distance (6 Minuten Gehstest), mMRC= modifizierte Dyspnoeskala des Medical Research Council			

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

5.3 Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & CO. KG

Datum	18.01.2013
Stellungnahme zu	Aclidiniumbromid (Eklira [®] Genuair [®] / Bretaris [®] Genuair [®]) Vorgangsnummer: 2012-10-01-D-038
Stellungnahme von	GlaxoSmithKline GmbH & Co KG Prinzregentenplatz 9 81675 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Zu Abschnitt 1.1 – Verlauf des Projektes:</u></p> <p><i>Einbindung externer Sachverständiger</i></p> <p>Gemäß der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses ist der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Kenntnisse Maßstab für die Beurteilung des Nutzens im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Insbesondere sind die internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin sowie der Gesundheitsökonomie zu berücksichtigen. (¹Gemeinsamer Bundesausschuss 2012)</p> <p>Vor diesem Hintergrund ist es aus Sicht von GlaxoSmithKline zu bemängeln, dass durch das IQWiG kein externer Sachverständiger zu medizinisch-fachlichen Fragestellungen eingebunden wurde. Dies ist insbesondere der Fall, da es sich um die erste Bewertung in der Behandlung der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung handelt. Kommt es – wie im vorliegenden Fall – nicht zur Einbindung eines externen Sachverständigen, erachtet es GSK als erforderlich, zumindest die Themen der nicht erfolgten Beratung offenzulegen und zu begründen, dass durch die Nicht-Einbindung keine Beeinträchtigung der Bewertung resultierte. Ohne Transparenz diesbezüglich ist die Feststellung des IQWiG hinsichtlich der Nicht-Beeinträchtigung der Bewertung nicht nachzuvollziehen.</p> <p><i>Einbindung von Patienten und Patientinnen bzw. Patientenorganisationen</i></p> <p>Die Bewertung wurde unter der Einbindung von Patienten und Patien-</p>	<p>Bezüglich der Beteiligung von Experten oder Patientenorganisationen sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht.</p> <p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverständigen einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Nicht-Einbindung von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.</p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>tinnen bzw. Patientenorganisationen erstellt. Die Fragestellungen des IQWiG sowie die Antworten durch zuvor genannte Gruppen werden im Bericht des IQWiG nicht dargestellt. Da die Bewertung des IQWiG einer Anhörung unterworfen wird, ist die Darlegung der Antworten von Relevanz, insofern diese auf den Bericht des IQWiG in wichtigen Fragestellungen Einfluss nehmen kann. Vor allem bei der Beurteilung der Patientenrelevanz von Endpunkten bzw. Surrogatparametern ist letzteres aus Sicht von GlaxoSmithKline gegeben. Entsprechend ist eine transparente Darstellung der Fragestellungen sowie der Antworten von Patienten und Patientinnen bzw. Patientenorganisationen zu fordern.</p> <p><u>Position GlaxoSmithkline:</u></p> <p>Im Rahmen der Nutzenbewertung durch das IQWiG ist eine Einbindung von externen Sachverständigen sowie von Patienten und Patientinnen bzw. Patientenorganisationen unerlässlich. Eine Einbindung der jeweiligen wissenschaftlichen Fachgesellschaft sollte darüber hinaus grundsätzlich erfolgen. Dies begründet sich insbesondere aus den zu berücksichtigenden Standards der evidenzbasierten Medizin sowie der Beurteilung des Nutzens anhand von patientenrelevanten Endpunkten.</p> <p>Dem Transparenzgrundsatz entsprechend sind darüber hinaus Themenbereiche der Beratung sowie Antworten der oben genannten Gruppen zu veröffentlichen. Im Fall einer nicht erfolgten Einbindung ist ferner durch das IQWiG zu begründen, dass es hierdurch zu keiner Beeinträchtigung der Beurteilung kommt.</p>	<p>Bezüglich der Beteiligung von Experten oder Patientenorganisationen sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht.</p> <p>Der Einwand hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p> <p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverständigen einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Nicht-Einbindung von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.</p> <p>Patienten, Wissenschaft und pharmazeutische Industrie haben zudem Gelegenheit zu der Nutzenbewertung im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens Kommentare und Einwände zu adressieren.</p>
<p><u>Zu Abschnitt 2.7.2.1</u></p> <p><i>Studienanforderungen durch das IQWiG</i></p>	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der pharmazeutische Unternehmer hat im Rahmen seines Nutzendossiers Daten mit einer Mindeststudiendauer von 12 Wochen eingereicht und mögliche Abweichungen von 12 Wochen Mindeststudiendauer mit möglichen kurzfristigen Behandlungseffekten, insbesondere für den Endpunkt der Lungenfunktion, begründet.</p> <p>Mit dem Verweis auf die nationale Versorgungsleitlinie sowie internationale Leitlinien zur Evaluation von Arzneimitteln in der COPD wurde durch das IQWiG, im Rahmen der vorliegenden Fragestellung der Nutzenbewertung, eine Studiendauer von mindestens 6 Monaten für adäquat erachtet, um Aussagen zu einem Nutzen bzw. Zusatznutzen in der Dauertherapie der COPD zu beurteilen. Konkret stellt das IQWiG in Frage, ob Studien mit einer Dauer von 12 Wochen oder weniger verlässliche Erkenntnisse zum Nachweis des Nutzens bzw. des Zusatznutzens von Acclidinium in der Dauertherapie beitragen können. Aufgrund der Unterschreitung der Mindeststudiendauer von 6 Monaten wurden die vom pharmazeutischen Unternehmen eingereichten Studien für den direkten Vergleich nicht in der Nutzenbewertung durch das IQWiG berücksichtigt.</p> <p>Aus Sicht von GlaxoSmithKline ist dieses Vorgehen vor dem Hintergrund der internationalen Empfehlungen zur klinischen Evaluation von Arzneimitteln zur Behandlung der COPD sowie der entsprechenden nationalen Versorgungsleitlinie in Frage zu stellen. Insbesondere auch aufgrund des Grundsatzes der Berücksichtigung internationaler Standards der evidenzbasierten Medizin im Rahmen der Nutzenbewertung.</p> <p><i>Europäische Arzneimittelagentur (EMA):</i> Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) stellt in Ihrer Leitlinie zur</p>	<p>Siehe Ausführungen zur „Nichtbetrachtung der direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund der kurzen Studiendauer“ bei Almirall Hermal.</p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>klinischen Untersuchung von Medizinprodukten für die Behandlung der COPD grundsätzlich fest, dass die Studiendauer von der Wahl des primären Endpunktes abhängig ist. Aus Sicht der EMA sind dabei Effekte auf Lungenfunktionsparameter sowie Symptome bereits in Studien mit 12 bis 14 Wochen nachweisbar. Für einen Nachweis der Effektivität durch eine Reduktion an Exazerbationen wird eine Mindeststudiendauer von einem Jahr als erforderlich angesehen.</p> <p>Aufgrund des chronischen Charakters der COPD ergänzt die EMA darüber hinaus, dass symptomatische Verbesserungen lang anhaltend sein sollten und daher Studien mit einer Mindeststudiendauer von einem Jahr erforderlich seien, auch wenn bereits nach 12 bis 24 Wochen erste Effekte nachweisbar sind. (²European Medicine Agency 2012)</p> <p><i>Food and Drug Administration (FDA):</i></p> <p>In ihren Empfehlungen zur Entwicklung von Arzneimitteln in der Behandlung der COPD legt die FDA dar, dass aus ihrer Sicht bei der erforderlichen Studiendauer nach dem verschiedenen Arzneimitteln sowie Endpunkten zu unterscheiden ist. Nachfolgende Spezifizierung erfolgt hinsichtlich den genannten Endpunkten:</p> <ul style="list-style-type: none">• Verbesserung der Lungenobstruktion: Behandlungsdauer von mindestens 3 Monaten bei Bronchodilatoren sowie von 6 Monaten bei Nicht-Bronchodilatoren• Verbesserung der Symptomatik: Behandlungsdauer von mindestens 6 Monaten• Veränderung oder Verhinderung von Exazerbationen: Behandlungsdauer von mindestens einem Jahr• Veränderungen in der Krankheitsprogression: Behandlungsdauer	<p>Siehe Ausführungen zur „Nichtbetrachtung der direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund der kurzen Studiendauer“ bei Almirall Hermal.</p> <p>Siehe Ausführungen zur „Nichtbetrachtung der direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund der kurzen Studiendauer“ bei Almirall Hermal.</p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>er von mindestens 3 Jahren</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderungen der Lungenstruktur: Behandlungsdauer ist, in Abhängigkeit des erwarteten Effektes, unterschiedlich; voraussichtlich mehrere Jahre. (³Food and Drug Administration 2012) <p><i>Nationale Versorgungsleitlinie COPD:</i></p> <p>In der nationalen Versorgungsleitlinie werden die Ziele der medikamentösen Therapie in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer, der Erkrankungsschwere, dem Alter des Patienten und seiner Begleiterkrankungen, wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reduktion der Symptome (Dyspnoe, Husten, Auswurf); • Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit; • Steigerung der Lebensqualität durch Abnahme der COPD-bedingten Beeinträchtigungen; • Prävention und Reduktion von Exazerbationen, bzw. Milderung der Verläufe im Sinne einer Verminderung der Häufigkeit und Schwere und Verkürzung der Dauer von Exazerbationen. <p>Darüber hinaus stellt die nationale Versorgungsleitlinie fest, dass ein kurzfristiger Medikamenteneffekt keine Rückschlüsse auf den Langzeiteffekt (>1 Jahr) zulässt.</p> <p><i>G-BA Verfahrensordnung - Grundsatz der Berücksichtigung der internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin:</i></p> <p>Gemäß der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses ist der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Kenntnisse Maßstab für die Beurteilung des Nutzens im Rahmen der Nutzenbewer-</p>	<p>Siehe Ausführungen zur „Nichtbetrachtung der direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund der kurzen Studiendauer“ bei Almirall Hermal.</p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>tung nach § 35a SGB V. Insbesondere sind die internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin sowie der Gesundheitsökonomie zu berücksichtigen. (¹Gemeinsamer Bundesausschuss 2012)</p> <p>Entsprechend ist die best verfügbare Evidenz im Rahmen der Nutzenbewertung zu berücksichtigen, sofern es unmöglich oder unangemessen ist, Studien höchster Evidenzstufe durchzuführen oder zu fordern. Dabei obliegt es dem pharmazeutischen Unternehmer darzulegen, inwieweit die von ihm als best verfügbar eingereichte Evidenz zum Nachweis eines Zusatznutzens geeignet ist.</p> <p><u>Position GlaxoSmithKline:</u></p> <p>Entsprechend dem Grundsatz der evidenzbasierten Medizin in der Bewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V ist durch das IQWiG die best verfügbare Evidenz zu berücksichtigen. Die zuvor dargestellten internationalen Empfehlungen zur Evaluation von Arzneimitteln in der COPD erachten Studien mit einer Mindeststudien-dauer von 12 Wochen grundsätzlich dazu geeignet, spezifische Effekte der Arzneimitteltherapie in der Behandlung der COPD nachzuweisen. Gleichermaßen wird in diesen die Relevanz von Langzeitstudien dargelegt. Die nationale Versorgungsleitlinie widerspricht den Feststellungen der internationalen Empfehlungen nicht, indem sie klarstellt, dass kurzfristige Medikamenteneffekte keine Rückschlüsse auf den Langzeiteffekt zulassen.</p> <p>Aus Sicht von GlaxoSmithKline ist somit grundsätzlich festzuhalten, dass in der Behandlung der COPD Studien mit einer Mindeststudien-dauer von 12 Wochen dazu geeignet sind, spezifische Effekte der Arzneimitteltherapie und somit potentiell einen Nutzen bzw. Zusatznutzen im Rahmen der Nutzenbewertung nach §35a SGB nachzuweisen. Ins-</p>	<p>Die zu berücksichtigende Evidenz muss geeignet sein, die der Nutzenbewertung zugrundeliegende Fragestellung, nämlich den Zusatznutzen eines Arzneimittels gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie indikationsspezifisch als Verbesserung der Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte nachzuweisen, zu beantworten.</p> <p>Siehe Ausführungen zur „Nichtbetrachtung der direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund der kurzen Studiendauer“ bei Almirall Hermal.</p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
besondere vor dem Hintergrund der Berücksichtigung der internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin sind diese Daten durch das IQWiG in seiner Bewertung mit einzubeziehen. Vorliegende Limitationen aufgrund der Studiendauer sind durch das Institut entsprechend in der Wahrscheinlichkeit eines lang anhaltenden (Zusatz-) Nutzens zu berücksichtigen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

- 1) Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 18.10.2012 [Zugriff: 14.01.2013].
URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-654/VerfO_2012-10-18.pdf
- 2) Food and Drug Administration. Guidance for industry: chronic obstructive pulmonary disease; developing drugs for treatment; draft guidance [online]. 11.2007 [Zugriff: 14.01.2013].
URL:
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM071575.pdf>.
- 3) European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [online]. 21.06.2012 [Zugriff: 14.01.2013].
URL:
http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500130880.
- 4) Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie COPD: Langfassung; Version 1.9 [online]. 01.2012 [Zugriff: 14.01.2013].
URL: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/copd/pdf/nvl_copd_lang.pdf

5.4 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	23.01.2013
Stellungnahme zu	Acridiniumbromid/ Eklira® Genuair® / Bretaris® Genuair®
Stellungnahme von	vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin <i>Dr. Ch.-Markos Dintsios, Inna Dabisch</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kurzstellungnahme</p> <p>Am 2. Januar 2013 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für Acclidiniumbromid (Eklira® Genuair® / Bretaris® Genuair®) von Almirall Hermal GmbH als bronchodilatatorische Dauertherapie bei Erwachsenen mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) im Vergleich zu Tiotropiumbromid (ab Stufe II nach dem Stufenschema der aktuellen Nationalen Versorgungsleitlinie COPD) bzw. Tiotropiumbromid plus inhalative Corticosteroide (für die Stufe III oder IV mit mehr als 2 Exazerbationen pro Jahr) veröffentlicht. Hierbei kommt das IQWiG in seiner Gesamtschau zum Ergebnis, dass für Acclidiniumbromid wegen der beanstandeten Mängel im Dossier (Modul 4) eine valide Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht möglich ist und somit sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Acclidiniumbromid ergibt.</p> <p>Die vom Hersteller eingereichten Studien für den direkten Vergleich zwischen Acclidiniumbromid und Tiotropiumbromid waren nach Auffassung des IQWiG wegen ihrer kurzen Studiendauer (bis zu 6 Wochen) ungeeignet. Für den vom Hersteller durchgeführten indirekten Vergleich ergab sich ein Studienpool von 24 Studien (3 Acclidiniumbromidstudien und 21 Tiotropiumbromid mit Placebo als gemeinsamen Komparator). Von diesen erachtete das IQWiG wiederum wegen der Studiendauer (mindestens 6 Monate) nur 14 (1 Acclidiniumstudie und 13 Tiotropiumstudien) als für die Bewertung relevant. Das IQWiG monierte, dass der Datenabgleich zwischen den Studien (Originalquellen) und den Anga-</p>	<p>Siehe Ausführungen zur „Nichtbetrachtung der direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund der kurzen Studiendauer“ bei Almirall Hermal.</p> <p>Die zu berücksichtigende Evidenz muss geeignet sein, die der Nutzenbewertung zugrundeliegende Fragestellung, nämlich den Zusatznutzen eines Arzneimittels gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie indikationsspezifisch als Verbesserung der Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte nachzuweisen, zu beantworten.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ben in Modul 4 des Dossiers abweiche und verschiedene Angaben in den Originalquellen nicht auffindbar bzw. Kalkulationen innerhalb des Dossiers nicht aus diesen Originaldaten herzuleiten waren. Dies galt insbesondere für die Nutzenendpunkte, für welche nach Auffassung des IQWiG die Ergebnisse aus der Netzwerk Meta-Analyse (adjustierter indirekter Vergleich) nicht verwertbar waren oder vorhandene Studienergebnisse aus den Originalquellen keine Berücksichtigung bei der Bewertung durch den Hersteller wiederum fanden.</p> <p>Das IQWiG stellt die aus Studien mit kürzerer Laufzeit (unter 6 Monate) vorliegende, in das Dossier des Herstellers eingeflossene Evidenz in Zweifel. Dabei empfiehlt die europäische Zulassungsbehörde (EMA) in der Indikation COPD eine Studiendauer von 12 bis 24 Wochen für einige Endpunkte. Das IQWiG bezieht sich bei seiner Festsetzung einer Mindeststudiendauer von 6 Monaten auf die Nationale Versorgungsleitlinie COPD und die US-amerikanische Zulassungsbehörde Food and Drug Administration (FDA), die allerdings nur für den Endpunkt Exazerbationen größere Laufzeiten empfehlen, nicht aber für durchaus mögliche kurzfristige Behandlungseffekte wie sie beispielsweise durch den Endpunkt Lungenfunktion unabhängig von seiner zu hinterfragenden Operationalisierung in diesem Fall abgebildet werden können. Wenn aber den Grundlagen der evidenz-basierten Medizin widersprechend vorliegende Evidenz auf Basis von Studien mit kürzerer Laufzeit verworfen wird, ohne auf ihre Inhalte tiefer einzugehen und die durchgeführten indirekten Vergleiche für Studien mit längerer Dauer als inadäquat befunden werden, wird dadurch auch die frühe Nutzenbewertung potenziell beeinträchtigt. Eine vom IQWiG eigenständig getroffene, von den Empfehlungen der EMA abweichende Definition der relevanten Studiendauer konfrontiert Hersteller im Nachhinein mit Setzungen, die von diesen im Rahmen ihrer eingereichten Dossiers eventuelle kaum bedient bzw. antizipiert werden können.</p>	<p>Siehe Ausführungen zur „Nichtbetrachtung der direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund der kurzen Studiendauer“ bei Almirall Hermal.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der vfa ist der Auffassung, dass die Angaben und die Evidenz aus den kürzer laufenden Studien zumindest auch diskutiert und bewertet werden müssten, um im Nachgang darauf Aussagen hinsichtlich der Verwertbarkeit der darin enthaltenen Daten treffen zu können. Eine vor Durchsicht dieser Studien ablehnende Einbeziehung in den Bewertungsprozess, könnte evtl. für die frühe Nutzenbewertung wichtige Informationen außer Acht lassen und folgt nicht dem Prinzip der best available evidence.</p>	
<p>Hintergrund</p> <p>Im Rahmen seiner Nutzenbewertung hat das IQWiG einen Patientenvertreter (Köhler, Michael; Patientenliga Atemwegs-erkrankungen e. V.) eingebunden. Die Fragen an und die Antworten dieses Patientenvertreter dienen der Meinungsbildung beim IQWiG und können dadurch die Ergebnisse der Nutzenbewertung durchaus beeinflussen, weil sie zwangsläufig ein subjektives Moment beinhalten. Aus diesem Grund und um das Transparenz-gebot, das sich das IQWiG selbst auferlegt hat einzuhalten, sollten sowohl die Fragen als auch die Antworten veröffentlicht werden, damit der pharmazeutische Unternehmer (pU) und andere Stellungnahmeberechtigte dazu Stellung nehmen können. Außerdem wäre es wünschenswert, wenn in zukünftigen Verfahren mehrere Patientenvertreter und andere Sachverständige beteiligt werden (z.B. per Delphi-Panel), um das potenzielle Risiko einzudämmen, die Nutzenbewertung auf ggf. verzerrte Einzelmeinungen aufzubauen.</p>	<p>Bezüglich der Beteiligung von Experten oder Patientenorganisationen sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht.</p> <p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverstand einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Nicht-Einbindung von weiteren externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.</p>
<p>3.1.3 Prävalenz und Inzidenz</p> <p>Das IQWiG gibt an, dass bei den Versorgungsdaten weder nicht diagnostizierte noch nicht behandelte Patienten Berücksichtigung finden. Nach Auffassung des vfa ist dieses Argument nicht stichhaltig und somit hinfällig, vor allem wenn Versorgungsdaten verwendet werden, um</p>	<p>Der Einwand hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zielpopulationsgröße zu bestimmen, kann nicht gefordert werden, dass nicht diagnostizierte Patienten Berücksichtigung finden sollen, die genau wegen dieser fehlenden Diagnose auch nicht in den entsprechenden Daten erfasst werden können. Für solch eine Aussage wären Querschnittstudien mit entsprechender Diagnostik, also Screenings notwendig, die allerdings aus nachvollziehbaren Gründen nicht durchgeführt werden. Aufgrund der Symptomschwere ist auch davon auszugehen, dass bei entsprechend fortgeschrittener Symptomatik die Zahl der nicht diagnostizierten COPD Patienten marginal sein dürfte.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

5.5 Stellungnahme der Almirall Sofotec GmbH

Datum	23.01.2013
Stellungnahme zu	Acidiniumbromid - 2012-10-01-D-038 (Eklira® Genuair® 322 Mikrogramm Pulver zur Inhalation / Bretaris® Genuair® 322 Mikrogramm Pulver zur Inhalation)
Stellungnahme von	<i>Almirall Sofotec</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Almirall Sofotec

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bedarfsdeckung durch den Genuair®-Inhalator</p> <p>Bei der Linderung der mit der COPD verbundenen Beschwerden ist das korrekt verwendete Inhalationssystem direkt am Therapieerfolg beteiligt [1, 2]. Es stellt sicher, dass der Wirkstoff in ausreichendem Umfang in die Bronchien gelangt. Anwendungsfehler können zu einer inadäquaten Wirkstoffabgabe führen. Sie treten bei den derzeit zugelassenen Produkten in 28–68 % der Fälle auf [2]. Zur Reduktion von Anwendungsfehlern muss die Inhalationstechnik vor Gebrauch eingeübt und regelmäßig überprüft werden. Im DMP COPD wird die „Erhöhung des Anteils der Patienten, bei denen die Inhalationstechnik überprüft wird“, als eines von vier Qualitätszielen benannt und in Evaluationen erhoben. Durch Anstreben des Sollwerts von ≥ 90 % des genannten Anteils der Patienten soll sichergestellt werden, dass der Therapieerfolg nicht durch eine fehlerhafte Inhalation gefährdet wird. Laut den DMP-Auswertungen der Kassenärztlichen Vereinigung Nordrhein – hier beispielhaft genannt - wird jedoch nur bei 68,5 % der Patienten die Inhalationstechnik überprüft [3]. Die Unterschreitung des Sollwertes unterstreicht den ungedeckten therapeutischen Bedarf bei der Inhalationstechnik.</p> <p>Mit dem technisch neu entwickelten Genuair®-Inhalator steht erstmals ein sehr zuverlässiges und anwenderfreundliches Inhalationssystem zur Verfügung (siehe auch Modul 2 des Acclidiniumbromid-Nutzendossiers). 69 % der in einer Studie beobachteten COPD-Patienten (n = 48, Durchschnittsalter von 65 Jahren) konnten den Genuair®-Inhalator nach einmaliger Anleitung korrekt anwenden [4]. Wesentlich weniger Patienten kamen mit der Handhabung der Inhalatoren mit Tiotropiumbromid, HandiHaler® (35 %) und Respimat® (23 %), zurecht [4]. Dies lässt sich mit der einfachen Handhabung des gebrauchsfertigen Inhalators [5] und der geringeren Zahl von dabei möglichen kritischen Anwendungsfehlern erklären [4, 5]. Ein akustisches und ein visuelles Signal (= Feedbacksystem) an dem Gerät</p>	<p>Vorteile, die sich aus der Handhabung des Inhalators ergeben, sollten sich in klinischen Effekten, wie der Reduktion von Nebenwirkungen oder COPD – Symptomen widerspiegeln. Die Zulassung für Acclidiniumbromid erfolgte in Verbindung mit dem dazugehörigen Applikationsgerätes, sodass die Effekte des Arzneimittels unmittelbar damit verbunden sind. Eine separate Bewertung der Vorteile des Inhalators ist somit nicht geeignet, einen Zusatznutzen für das Arzneimittel zu belegen.</p>

Stellungnehmer: Almirall Sofotec

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>versichern dem Patienten eine erfolgreiche Inhalation. Im Gegensatz zu anderen Geräten wird damit bei jeder Anwendung eine deutlich wahrnehmbare Inhalationskontrolle sowohl für den Patienten als auch für den verschreibenden Arzt ermöglicht. Es konnte im Rahmen einer PIF-Studie (Peak Inspiratory Flow) gezeigt werden, dass 97% der COPD-Patienten mit dem Genuair®-Inhalator erfolgreiche Inhalationsbedingungen erreichen [6]. Zusätzliche Sicherheit wird durch Mechanismen zur Verhinderung einer Überdosierung (Doppeldosisperre) und einer Leerdosierung (Endblockade) gewährt. Außerdem ist der Genuair®-Inhalator durch die bereits eingesetzte Patrone anwendungsbereit und manipulationssicher [5].</p> <p>Die einfache Handhabung ist besonders für ältere Patienten mit geringeren feinmotorischen Fähigkeiten und verminderter Sehfähigkeit relevant [7]. Die einfachere und sichere Handhabung des Genuair®-Inhalators im Vergleich zu anderen Geräten verdeutlicht sich außerdem durch die geringere Anzahl der notwendigen Anwendungsschritte [8] was Fehlerquellen minimiert und die Anwendungssicherheit weiter erhöht. Wie im Acilidiniumbromid-Nutzendossier unter Abschnitt 3.2.1 beschrieben, sind drei Viertel der mit LAMAs therapierten COPD-Patienten über 60 Jahre alt. Die Anwendung des Genuair®-Inhalators hat auch eine psychologische Dimension. Die Patienten erleben sich aufgrund ihrer Atemnot in vielen Alltagssituationen - z.B. bei der Verwendung schwieriger Geräte - als scheiternd. Mit der sicheren und zuverlässigen Anwendung des Genuair®-Inhalators erlangen sie neben der guten Wirksamkeit auch ein Stück Selbstvertrauen zurück. Die für den Therapieerfolg relevante Adhärenz wird erhöht und so eine langfristige und erfolgreiche Therapie ermöglicht, die zu einer Vermeidung zukünftiger Risiken beitragen kann.</p> <p>Der mögliche Trainingseffekt durch die klare, akustische und visuelle Rückmeldung an den Patienten unterstützt die Verbesserung des Inhalationsvorgangs sowie die Therapieadhärenz und ermöglicht bei jeder Inhala-</p>	

Stellungnehmer: Almirall Sofotec

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>tion eine Selbstbeurteilung. Die zuverlässige Wirkstoffabgabe des Genuair®-Inhalators wird neben der einfachen Handhabung und Inhalation auch durch die hohe (und auch bei variierendem inspiratorischem Fluss konstante) Depositionsrates von 30 % gewährleistet [9]. Daraus resultiert, dass die zu inhalierende Wirkstoffmenge entsprechend gering gehalten werden kann. Der Genuair®-Inhalator hat einen niedrigen bis mittleren Widerstand, d.h. es ist auch für Patienten mit moderater und schwerer COPD einfach, durch das Gerät zu inhalieren [6].</p> <p>Die Patientenfreundlichkeit wird neben dem bereits erläuterten Feedbacksystem durch die handliche und robuste Gestaltung des Inhalators gewährleistet. Dieser ist – anders als andere Inhalatoren – ergonomisch so konzipiert, dass das Gerät zur korrekten Inhalation nicht zwingend waagrecht gehalten werden muss, sondern die Position bis zu einer Neigung von 45 Grad nach oben oder unten abweichen kann [10]. Dies ist z. B. für Ältere oder für Patienten mit schwerer COPD von großer Bedeutung, die die Inhalation auch im halbaufrechten Sitz im Bett vornehmen können. Zusammenfassend wird durch die Verwendung des Genuair®-Inhalators eine sichere Anwendung mit konstanter Wirkstoffabgabe und einer hohen Therapietreue des Patienten gewährleistet. In Hinblick auf die für den Therapieerfolg einflussreichen Faktoren Handhabung, korrekte Inhalation und Depositionsrates ist der Genuair®-Inhalator den anderen Systemen gemäß den oben dargestellten Studienergebnissen deutlich überlegen.</p>	
<p>Eigenschaften des Genuair®-Inhalators Der für das zu bewertende Arzneimittel technisch neuentwickelte Genuair®-Inhalator ist ein Trockenpulverinhalator mit besonderen Sicherheits- und Feedbackmerkmalen, die ihn zuverlässig und anwenderfreundlich machen. Die Anzahl der Anwendungsfehler ist beim Einsatz des Genuair®-Inhalators geringer und die korrekte Verwendung in mehr Fällen gewährleistet als bei vergleichbaren Systemen [5, 6, 11][4, 9, 12,]. Dies</p>	

Stellungnehmer: Almirall Sofotec

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wird einerseits durch einen Feedbackmechanismus ermöglicht, welches dem Patienten zurückmeldet, ob die Inhalation erfolgreich durchgeführt wurde. Weitere Sicherheitsmerkmale stellen die Doppeldosiersperre (Schutz vor Überdosierung) und die Endblockade (sichere Blockade des Gerätes zur Verhinderung einer Leerdosierung) dar. Überdosierung durch mehrfache Betätigung sowie die versehentliche Weiterverwendung eines leeren Inhalators durch den Patienten und eine damit verbundene Unterversorgung werden dadurch sicher verhindert. Das Gerät besitzt ein geschlossenes Gerätedesign (manipulationssicher durch bereits eingesetzte und vor Entnahme geschützte Patrone) und ist einfach in der Handhabung, da der anwendungsbereite Inhalator mit 60 Hüben weder gereinigt noch wiederbefüllt werden muss [2]. Patienten bestätigen dies mit einer größeren Zufriedenheit als bei der Verwendung des HandiHaler®, der vor jeder Anwendung mit einer Kapsel befüllt werden muss [11, 12]. Der Genuair®-Inhalator besitzt ein Zählwerk zur Anzeige der verbleibenden Dosen. Diese Besonderheit wählten Patienten nach der Gebrauchsfertigkeit und der einfachen Handhabbarkeit unter die drei wichtigsten Funktionsmerkmale eines Inhalators [7], was auf eine bessere Therapieadhärenz des Genuair®-Inhalators schließen lässt.</p> <p>Die korrekte Wirkstoffaufnahme ist neben der korrekten Handhabung des Geräts und der richtigen Inhalation auch von der mit einem Inhalator gegebenen Depositionsrate (Ausbreitung und Ablagerung von Teilchen in der Lunge) abhängig [13]. Durch die weiterentwickelte, patentierte Zyklontechnologie im Genuair®-Inhalator werden besonders feine Partikel generiert und mit der Atemluft zu einem Pulverdosierraerosol verbunden. Die vom Genuair®-Inhalator abgegebene Feinpartikeldosis zeigt dabei aufgrund der effizienten Zyklontechnologie hohe Reproduzierbarkeit [14], was eine konsistente Therapie ermöglicht. Die mit dem Genuair®-Inhalator erzielten Depositionsraten von 30 % sind höher als bei den zurzeit auf dem Markt befindlichen aerosolfreisetzenden Geräten [9, 15]. Die Deposi-</p>	<p>Vorteile, die sich aus der Handhabung des Inhalators ergeben, sollten sich in klinischen Effekten, wie der Reduktion von Nebenwirkungen oder COPD – Symptomen widerspiegeln. Die Zulassung für Aclidiniumbromid erfolgte in Verbindung mit dem dazugehörigen Applikationsgerätes, sodass die Effekte des Arzneimittels unmittelbar damit verbunden sind. Eine separate Bewertung der Vorteile des Inhalators ist somit nicht geeignet, einen Zusatznutzen für das Arzneimittel zu belegen.</p>

Stellungnehmer: Almirall Sofotec

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>tion war auch bei variierendem inspiratorischem Fluss (45 bis 95 l/min) gegeben [6, 15]. Mit dieser Flussratenunabhängigkeit ermöglicht es der Inhalator, interindividuelle Schwankungen zu minimieren. Durch den Einsatz des patentierten Zyklonsystems kann der Widerstand des Genuair®-Inhalators für die Patienten auf einem niedrigen bis mittleren Widerstand gehalten werden, ohne die Reproduzierbarkeit und Höhe der abgegebenen Feinpartikeldosis zu gefährden. Selbst für Patienten mit ausgeprägter moderater und schwerer COPD ist es einfach, durch das Gerät zu inhalieren [6].</p> <p>Die Verwendbarkeit des Genuair®-Inhalators und des pulverförmigen Wirkstoffs Acclidiniumbromid wurde unter verschiedenen Bedingungen getestet. Der Genuair®-Inhalator war unter Stressbedingungen im Temperaturbereich von 5 °C bis 40 °C voll funktionsfähig und demonstrierte hervorragende Geräterobustheit hinsichtlich aller spezifizierten Gerätefunktionen [16, 17]. Der pulverförmige Wirkstoff Acclidiniumbromid und der Genuair®-Inhalator hielt einer alle 24 Stunden wechselnden Temperatur von -10 °C und 40 °C über zwei Wochen stand [18]. Außerdem ist die gleichbleibende pharmazeutische Qualität (abgegebene Dosis je Hub, unverändert feine Partikelgröße) von Acclidiniumbromid im Verwendungszeitraum bei relativen Feuchten bis zu 75 % und 30 °C über einen Zeitraum von 90 Tagen nachgewiesen [18]. Das bei anderen Pulverdosierraerosolen bestehende Risiko der Verklumpung des pulverförmigen Wirkstoffes ist somit geringer. Das Produkt ist des Weiteren robust gegenüber Vibration [18].</p>	
<p>Operationalisierung der Behandlungszufriedenheit als Endpunkt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität</p> <p>In Modul 4 A des Acclidiniumbromid-Nutzendossiers, Tabelle 4.3-23 wird die Operationalisierung der Behandlungszufriedenheit dargestellt. In der Studie M/34273/23 stuften 80% der Patienten die Bedienung des Genuair®-Inhalators als sehr einfach ein. Beim HandiHaler® waren es nur</p>	<p>Siehe Ausführungen zu Behandlungszufriedenheit als Endpunkt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Almirall Hermal.</p>

Stellungnehmer: Almirall Sofotec

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>53%. Ähnlich verhielt es sich mit der Vorbereitung der Inhalation (83% vs. 47%). Bei der Festlegung auf ein Inhalationssystem präferierten 30% maßgeblich und 20% der Patienten etwas den Genuair®-Inhalator. Insgesamt bevorzugen damit 50 % der Patienten den Genuair-Inhalator. 40% der Patienten präferierten keinen der beiden Inhalatoren.</p> <p>In der Studie M/34273/39 ist die Präferenz für den Genuair®-Inhalator noch deutlicher zu erkennen: Durchschnittlich 80% der Patienten präferierten den Genuair®-Inhalator – sowohl im Rahmen der sieben verschiedenen Aspekte, als auch in der Frage nach der Gesamtpräferenz. Die Bereitschaft, den Genuair®-Inhalator weiterzuverwenden ist im Gegensatz zur Weiterverwendung des HandiHaler® ebenfalls eindeutig (88%).</p> <p>Im Vergleich der Studienergebnisse wird deutlich, dass der HandiHaler® erst nach mehrmaliger Schulung (M/34273/23) der Patienten eine mittlere Akzeptanz bei den Patienten erreicht. Bei einmaliger Schulung (M/34273/39) liegt die Bevorzugung hingegen bei maximal 10%. Dies kann auf die komplexe Handhabung des HandiHaler® zurückgeführt werden. Bei dem Genuair®-Inhalator ist hingegen bereits nach einmaliger Schulung einer sehr hohe Präferenz von 80% zu beobachten. Da Anwendungsfehler, wie in Modul 3 des Acridiniumbromid-Nutzendossiers beschrieben, ein relevantes Problem in der optimalen Versorgung von COPD-Patienten darstellen, ist die beschriebene Überlegenheit des Genuair®-Inhalator ein klinisch höchst relevantes Ergebnis.</p> <p>In Studie M/34273/32 wurde die Präferenz, Zufriedenheit und Bedienungs-freundlichkeit des Genuair® und Handihaler® Inhalators in COPD Patienten untersucht [11, 12]. Nach zweiwöchiger täglicher Anwendung wurde der Genuair® Inhalator von einer statistisch signifikanten Anzahl von Patienten bevorzugt (79,1% Genuair® versus 20,9% Handihaler®; $p < 0.0001$). Zusätzlich waren die Patienten mit dem Genuair® Inhalator</p>	

Stellungnehmer: Almirall Sofotec

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zufriedener als mit dem Handihaler® (Likert-type Skala von 1 [sehr unzufrieden] bis 5 [sehr zufrieden]) für Genuair® war 4,6 und 3,8 für Handihaler® $p < 0.0001$). Der Anteil an Patienten in Prozent (%), die sehr zufrieden waren (5 Punkte auf der Skala) war für den Genuair® auch statistisch überlegen gegenüber dem Handihaler® (51,9% versus 16,4%; $p < 0,0001$). Wichtig ist in dem Zusammenhang auch die Fehlerrate in der Handhabung der Inhalatoren. Hier wurden mit dem Genuair® im Vergleich zum Handihaler® signifikant weniger und auch weniger kritische Fehler bei der Anwendung gemacht (2,9% versus 19,0%; $p < 0,0001$ für kritische Fehler und 6,7% versus 18,1%; $p = 0,0051$ für kritische oder unkritische Fehler). Da Anwendungsfehler, wie in Modul 3 des Acridiniumbromid-Nutzendossiers beschrieben, ein relevantes Problem in der optimalen Versorgung von COPD-Patienten darstellen, ist die beschriebene Überlegenheit des Genuair®-Inhalator ein klinisch höchst relevantes Ergebnis [12].</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Broeders ME, Sanchis J, Levy ML, Crompton GK, Dekhuijzen PN, Group AW (2009): The ADMIT series--issues in inhalation therapy. 2. Improving technique and clinical effectiveness. Primary care respiratory journal: Journal of the General Practice Airways Group; 18(2):76-82.
2. Fink JB, Rubin BK (2005): Problems with inhaler use: a call for improved clinician and patient education. Respiratory care; 50(10):1360-74; discussion 74-5.
3. Nordrheinische Gemeinsame Einrichtung Disease-Management-Programme GbR (2011): Qualitätssicherungsbericht 2010 - Disease-Management-Programme in Nordrhein. Stand: 12/2011 [Zugriff: 21.01.2013]. URL: [www.vdek.com/LVen/NRW/Service/Disease-Management-Programme_\(DMP\)/QS-Bericht_2010.pdf](http://www.vdek.com/LVen/NRW/Service/Disease-Management-Programme_(DMP)/QS-Bericht_2010.pdf).
4. Hass C, Engdahl K, Albert W, Setyawan J, Mateo N (2010): Patient Preferences and Perceived Ease of Use in Inhaler Features: Genuair® vs Other Inhalers [Poster]. Poster presented at the American College of Chest Physicians Annual Congress, Vancouver, BC, Canada; 30.Oktober - 04.November
5. Almirall Hermal (2012): Eklira® Genuair® 322 Mikrogramm Pulver zur Inhalation; Fachinformation. Stand: 07/2012 [Zugriff: 21.01.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. Magnussen H, Watz H, Zimmermann I, Macht S, Greguletz R, Falques M, et al. (2009): Peak inspiratory flow through the Genuair inhaler in patients with moderate or severe COPD. Respiratory medicine; 103(12):1832-7.
7. Vincken W, Dekhuijzen PR, Barnes P, Group A (2010): The ADMIT series - Issues in inhalation therapy. 4) How to choose inhaler devices for the treatment of COPD. Primary care respiratory journal: Journal of the General Practice Airways Group; 19(1):10-20.
8. Almirall Sofotec (2012): Vergleich der Anwendungsschritte „Set-up procedure & use of product for inhalation (following instruction leaflet)“. Confidential.
9. Newman SP, Sutton DJ, Segarra R, Lamarca R, de Miquel G (2009): Lung deposition of aclidinium bromide from Genuair, a multidose dry powder inhaler. Respiration; international review of thoracic diseases; 78(3):322-8.
10. Almirall Sofotec (2010): UB-215-01 Investigation Report - Investigation on device performance at various orientations to the horizontal axis (Aclidinium bromide 400 mcg 60 dos inhalation powder, US requirements). Stand: 22.06.2010. Confidential.
11. Almirall SA (2012): Clinical Trial M/34273/32 - Study evaluating preference, satisfaction and ease of use of inhalers in COPD diagnosed patients. Stand: 26/04/2012. Confidential.
12. van der Palen J et al. (2012): Preference, satisfaction and critical errors with Genuair and Handihaler in patients with COPD. . Poster presented at the European Respiratory Society Annual Congress, Vienna, Austria; 1-5 September 2012.
13. Chapman KR, Fogarty CM, Peckitt C, Lassen C, Jadayel D, Dederichs J, et al. (2011): Delivery characteristics and patients' handling of two single-dose dry-powder inhalers used in COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis; 6:353-63.
14. Greguletz et al. (2009): A Novel Multidose Dry Powder Inhaler for the Delivery of Various Types of Inhalation Powder. Am J Respir Crit Care Med; 179:p. A2461; poster and mini symposium presentation.
15. Chrystyn H, Niederlaender C (2012): The Genuair® inhaler: a novel, multidose dry powder inhaler. International journal of clinical practice; 66(3):309-17.

16. Almirall Sofotec (2008): UB-115-01 Investigation Report - Device function in the maximum in-use climate range 03.11.2008. Confidential.
17. Greguletz et al. (2010): The Genuair® Inhaler: A Reliable Device Technology In Inhalation Therapy. Am J Respir Crit Care Med; 181: p. A4466; poster presentation.
18. Kurtz S, Block K, Folger S, Pieper T, Fyrnys B (2012): Drug Product Stability of Acridinium Bromide in Genuair. Poster presented at the European Respiratory Society Annual Congress, Vienna, Austria; 1-5 September 2012.

5.6 Stellungnahme Prof. Dr. Magnussen (Pneumologisches Forschungsinstitut)

Datum	23.01.2013
Stellungnahme zu	Acridiniumbromid 2012-10-01-D-038
Stellungnahme von	<i>Prof Dr med Helgo Magnussen</i> <i>Pneumologisches Forschungsinstitut am Krankenhaus</i> <i>Grosshansdorf</i> 22927 Großhansdorf

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Helgo Magnussen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der IQWiG Bericht Nr. 148 zur Nutzenbewertung von Acclidiniumbromid bewertet Lungenfunktionsparameter und insbesondere das forcierte Expirationsvolumen (FEV1) (2.7.2.6.4.) als Surrogatendpunkt. Dieser steht nach Einschätzung des IQWiGs nicht in Verbindung mit patientenrelevanten Endpunkten. Als patientenrelevanter Endpunkt werden vom IQWiG im vorliegenden Bericht Endpunkte definiert, die sich den Kategorien Mortalität, Morbidität und Lebensqualität zuordnen lassen (2.7.2.1.).</p> <p>Die Bedeutung der FEV_{1,0} Werte in der Bewertung einer bronchodilatatorischen Therapie ist unbestritten und seit Jahrzehnten durch zahlreiche Studien belegt (Westwood M. et al. 2011; Cazzola M. et al. 2008).</p> <p>Dennoch zeigen sowohl diese Übersichten, als auch insbesondere die Neufassung der Global Strategy for the Diagnosis, Management and Progression of the Chronic Obstructive Pulmonary Disease,</p> <p>URL: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2011_Feb21.pdf.</p> <p>dass die klinisch relevante Charakterisierung von COPD Patienten auch die Symptome (COPD Assessment Test (CAT) oder mMRC (Breathlessness Scale) und die Exazerbationsrate berücksichtigen soll. Damit schlägt GOLD die Dimensionen FEV_{1,0}, Symptome und Exazerbationsrate zur Charakterisierung des Patienten vor. Diese Empfehlungen sind zweifelsfrei hilfreich.</p>	<p>Siehe Ausführungen zum FEV1 bei Almirall Hermal.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Helgo Magnussen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die jüngste Literatur zeigte jedoch, dass die Sinnhaftigkeit zur Übernahme dieser Empfehlungen weiterer wissenschaftlicher Untersuchungen bedarf (Lange P et al. 2012, Jones PW 2012). Diese Arbeiten belegen jedoch nicht, dass die Endpunkte Symptomatologie und Exazerbationsrate eine unabhängige Bedeutung für den Verlauf der Erkrankung haben. Diese Diskussion belegt für mich in eindrucksvollerweise, dass der Parameter FEV_{1.0} unverzichtbar für die Verlaufsbeurteilung der Erkrankung ist.</p> <p>Da der Verlauf der Erkrankung aber auch durch die medikamentöse Therapie beeinflusst wird, ergibt sich vor dem Hintergrund aller verfügbaren wissenschaftlichen Informationen, dass der FEV_{1.0} Wert mindestens gleichwertig zu den Parametern Lebensqualität und Exazerbation ist.</p> <p>Mit dieser Aussage begrüße ich die Bemühungen des IQWiG Symptome, Lebensqualität und Exazerbationen in die Bewertung des Nutzens eines Medikaments zu integrieren. Dies kann aber nicht zur Aufgabe eines bewährten Parameters wie FEV_{1.0} führen.</p> <p>Bezogen auf die Bewertung für das Anticholinergikum Aclidiniumbromid möchte ich daher ausdrücklich auf die Arbeit von PW Jones et al. 2012 (Attain Studie) verweisen, der die Wirksamkeit von Aclidiniumbromid durch Messung der Lebensqualität und des FEV_{1.0} Wertes nach 24 wöchiger Behandlung belegt.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Westwood M. et al. 2011, *Respir Res*; 12:40
2. Cazzola M. et al. *Eur Respir J* 2008; 31: 416-69
3. Lange P. et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186: 975–981
4. Jones PW et al. 2012: *ERJ Express*. Published on December 20, 2012 as doi: 10.1183/09031936.00125612
5. PW Jones et al. *Eur Respir J* 2012; 40:830-836
6. GOLD
http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2011_Feb21.pdf.

5.7 Stellungnahme des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie

Datum	23.01.2013
Stellungnahme zu	Acridiniumbromid
Stellungnahme von	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In dem vorliegenden Bewertungsverfahren hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Acridiniumbromid (in der Folge Acridinium) aus formalen Gründen keinen Zusatznutzen zugestanden, weil nach seiner Auffassung keine für die Bewertung des Zusatznutzens geeigneten Daten vorgelegt wurden. Das IQWiG hat daher keine inhaltliche Bewertung des Dossiers vorgenommen. Diesem Ergebnis kann der BPI nicht folgen. Eine inhaltliche Bewertung des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU) wäre möglich gewesen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aus Sicht des BPI hätte das IQWiG die für den direkten Vergleich vorgelegten Studien trotz der nach Auffassung des IQWiG zu kurzen Studiendauer in die Bewertung einbeziehen müssen. Zweifel an der Ergebnissicherheit rechtfertigen keinen Ausschluss der Studien aus der Bewertung. Dies würde letztlich zu einer Benachteiligung für Arzneimittel gegen chronische Erkrankungen führen. • Auch die Schlussfolgerung, einen vom pU verwendeten Messparameter, das forcierte expiratorische Ein-Sekunden-Volumen (FEV1), lediglich als nicht validierten Surrogatparameter anzuerkennen mit der Konsequenz, dass die verschiedenen Auswertungen des Endpunkts FEV1 nicht zur Bewertung herangezogen wurden, ist aus Sicht des BPI ebenfalls ungerechtfertigt. • Auch im Hinblick auf die vom pU ergänzend durchgeführten indirekten Vergleiche hatte das IQWiG Kritikpunkte, die dazu führten, dass eine Auswertung vollständig unterblieben ist. Da die vom IQWiG beschriebenen Inkonsistenzen nur einzelne Endpunkte betreffen, halten wir dieses Vorgehen insbesondere im 	<p>Siehe Ausführungen zur „Nichtbetrachtung der direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund der kurzen Studiendauer“ bei Almirall Hermal.</p> <p>Siehe Ausführungen zum FEV 1 bei Almirall Hermal.</p> <p>Siehe Ausführungen zu indirekten Vergleichen bei Almirall Hermal.</p>

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hinblick auf die unstrittig vollständigen Daten für die Risikoereignisse ebenfalls für ungerechtfertigt.</p> <p>Diese Aspekte werden im Folgenden näher erläutert.</p> <p>Der G-BA ist nach Auffassung des BPI daher erneut aufgefordert, die vom IQWiG verwehrte inhaltliche Bewertung des Dossiers eigenständig durchzuführen. Es stellt sich wiederholt die Frage, inwiefern und inwieweit das „Bewertungs“verfahren des IQWiG für den G-BA für die ihm obliegende Beschlussfassung hilfreich ist.</p>	
<p><u>Studiendauer</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat in seinem Dossier im Hinblick auf den direkten Vergleich von Acclidinium mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) zwei Studien vorgelegt, die einen Beobachtungszeitraum von bis zu sechs Wochen umfassen.</p> <p>Das IQWiG akzeptiert diese Studien im Rahmen des Verfahrens der frühen Nutzenbewertung nicht, weil es hinsichtlich der Aussagekraft zur Dauertherapie Bedenken hat. Es verweist u. a. auf Leitlinien der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA, die längere Studiendauern von mindestens sechs Monaten fordern. Ergänzend führt das Institut aus, dass es fraglich sei, „<i>ob Studien mit einer Dauer von 12 Wochen oder weniger verlässliche Erkenntnisse zum Nachweis des Nutzens und des Zusatznutzens von Acclidinium in der Dauertherapie beitragen können.</i>“ Weiterhin wird ausgeführt, dass die „<i>beiden Studien aufgrund ihrer kurzen Dauer nicht mit ausreichender Sicherheit eine Aussage zum Nutzen und Zusatznutzen der beiden Komparatoren in der Dauertherapie der COPD</i>“ erlauben.</p> <p>Die Europäische Zulassungsbehörde EMA in einer Leitlinie zur Entwick-</p>	

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>lung und Zulassung von Arzneimitteln im Bereich der COPD empfiehlt zwar eine Studiendauer von 12 bis 24 Wochen, akzeptiert aber auch kürzere Studien für die Zulassung, sofern deren Evidenz ausreichend ist.</p> <p>Ungeachtet dessen ist im vorliegenden Fall aber zu berücksichtigen, dass die betreffenden Studien nicht die Zulassungsstudien sind. Diese Studien wurden vorgelegt, um die vom G-BA festgelegte ZVT zu bedienen und zielten insbesondere auf die Erfassung der patientenrelevanten Symptome (Atemnot, Husten, Auswurf) ab.</p> <p>Die Zulassungsstudien wurden mit einem anderen Komparator durchgeführt und im Frühbewertungsverfahren für die indirekten Vergleiche verwendet. Es liegt also eine Situation vor, die die Einführung der Frühbewertung mit sich bringt: Die Auswahl der ZVT durch den G-BA konnte der pU bei der Festlegung der Zulassungsstudien weder kennen noch antizipieren. Vor diesem Hintergrund ist es unangemessen, vom pU zusätzlich zu den Zulassungsstudien Studien höchster Evidenzstufe - auch hinsichtlich der Studiendauer - zu fordern (§ 5 Abs. 3 S. 5 AM-NutzenV). Mit Rücksicht auf die vom G-BA festgelegte ZVT hat der pU bereits neben den Zulassungsstudien weitere Studien eingereicht (§ 5 Abs. 3 S. 4 AM-NutzenV). Aus § 5 Abs. 3 S. 5 AM-NutzenV folgt in solchen Fällen, dass dann auch Nachweise der best verfügbaren Evidenzstufe - auch hinsichtlich der Studiendauer - zu berücksichtigen sind.</p> <p>Es ist unstrittig, dass hinsichtlich des Endpunktes Exazerbationen eine Studiendauer erforderlich ist, die über die Dauer der vorliegenden Studien hinausgeht. Dennoch hat der pU Daten zu frühzeitiger zu bewertenden Endpunkten zur Verfügung gestellt, die bei der Bewertung des Zusatznutzens von Aclidinium mit Blick auf die rechtlichen Vorgaben hätten zur Auswertung kommen müssen.</p>	<p>Siehe Ausführungen zur „Nichtbetrachtung der direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund der kurzen Studiendauer“ bei Almirall Hermal und GSK.</p>

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Für den Umgang mit etwaig bestehenden Unsicherheiten steht ein differenziertes Instrumentarium zur Verfügung. So hätten hier ggf. bestehende Unsicherheiten über Aussagen zur Ergebnissicherheit (Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt) berücksichtigt werden können.</p> <p>Schließlich obliegt es dem G-BA, z.B. mit Blick auf weitere erforderliche Daten zur Langzeitanwendung eine Befristung des Beschlusses ggf. in Verbindung mit einer Auflage zur Erhebung weiterer Daten zu beschließen. Dies hätte das Institut bei seiner Bewertung z.B. empfehlen können.</p> <p>Diese Optionen wurden vom IQWiG völlig außer Acht gelassen.</p> <p>Grundsätzlich geht der Verband davon aus, dass diese Möglichkeiten genutzt werden, um den Zusatznutzen eines Arzneimittels umfassend abzubilden. So ist zu bedenken, dass ein nicht vorhandener Zusatznutzen den Zugang zu einem „echten“ Verhandlungsverfahren mit dem GKV-Spitzenverband blockiert.</p> <p>Aufgrund der dargestellten Versäumnisse des IQWiG ist der G-BA nun zum wiederholten Male aufgefordert, die Dossierbewertung eigenständig durchzuführen. Es wäre in diesem Kontext wünschenswert, dass der G-BA als Auftraggeber gegenüber dem IQWiG für zukünftige Verfahren konkretisiert, dass er vom IQWiG Bewertungsberichte wünscht, die mit den rechtlichen Anforderungen übereinstimmen. Hierbei sollte auch noch einmal klargestellt werden, dass der Bewertungssituation kurz nach der Zulassung angemessene Rechnung zu tragen ist.</p> <p>Inwiefern und inwieweit die Studiendauer bei der Beurteilung des Zusatznutzens zu berücksichtigen ist, obliegt allein dem G-BA.</p> <p>Das IQWiG kann ggf. eigene Betrachtungen anstellen und ggf. auch Hinweise geben, es sollte allerdings trotz seiner fachlichen Unabhän-</p>	<p>Siehe Ausführungen zur „Nichtbetrachtung der direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund der kurzen Studiendauer“ bei Almirall Hermal.</p> <p>Siehe Ausführungen zu indirekten Vergleichen bei Almirall Hermal.</p>

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gigkeit nicht eigenmächtig entscheiden, eine Bewertung der vorgelegten Daten erst gar nicht durchzuführen.</p> <p>Über den Einzelfall hinaus ist das Vorgehen des IQWiG bei der Bewertung von Arzneimitteln gegen chronische Erkrankungen grundsätzlich zu kritisieren. Denn Zulassungsstudien für Arzneimittel zur Behandlung chronischer Erkrankungen enthalten in der Regel nur beschränkt Aussagen zu Endpunkten, die erst nach langer Zeit auswertbar sind. Werden diese Studien bei der Frühbewertung nicht akzeptiert, gilt ein Zusatznutzen aus formalen Gründen als nicht belegt. Dies widerspräche dem Willen des Gesetzgebers, im Rahmen des Frühbewertungsverfahrens eine Bewertung der <u>zu diesem Zeitpunkt</u> vorhandenen Evidenz vorzunehmen. Für den Umgang mit etwaig bestehenden Unsicherheiten steht ein differenziertes Instrumentarium zur Verfügung. Dazu gehört jedoch nicht, die Bewertung der Evidenz komplett zu unterlassen.</p> <p>Bemerkenswert ist die Entscheidung des IQWiG, die vorgelegten Studien gar nicht auszuwerten, auch angesichts eines Hinweises des Instituts auf Seite 13 des Bewertungsberichts. Hier wird dem pU mit Blick auf Einschlusskriterien für seine indirekten Vergleiche vorgeworfen, dass dessen „<i>Vorgehen grundsätzlich zu hinterfragen sei, da dadurch ggf. ein relevanter Teil der vorhandenen Evidenz in der Bewertung unberücksichtigt bleibt.</i>“ - Ein Problem, das das Institut hinsichtlich seines eigenen Vorgehens für den Ausschluss der vorgelegten Studien für den direkten Vergleich offensichtlich nicht sieht.</p>	
<p><u>FEV1 als Endpunkt</u></p> <p>In den vorliegenden Zulassungsstudien wurde hinsichtlich des Ansprechens des Patienten auf die Intervention als maßgeblicher Parameter u. a. das forcierte expiratorische Ein-Sekunden-Volumen (FEV1) genutzt.</p>	<p>Siehe Ausführungen zum FEV 1 bei Almirall Hermal.</p>

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dieser Parameter ist seitens des pU hinsichtlich seiner Aussagekraft dahingehend differenziert betrachtet worden, als dass er a) hinsichtlich der Morbidität als patientenrelevanter Endpunkt und b) hinsichtlich der Lebensqualität, Exazerbationen, COPD-Symptome und der körperlichen Belastbarkeit als Surrogatendpunkt eingestuft wird.</p> <p>Das IQWiG erkennt diese Einstufung nicht an. Es zweifelt die Patientenrelevanz des Endpunktes FEV1 an und führt zudem aus, dass keine Studien zur formalen Validierung vorlägen. Abweichend von sonstigen Entscheidungen des IQWiG in dieser Fragestellung erkennt das Institut auch nicht an, dass der FEV1 zwar möglicherweise nicht formal validiert, aber dennoch valide ist. In der Konsequenz entscheidet das Institut, aufgrund des fehlenden Nachweises der Validität als Surrogatendpunkt die verschiedenen Auswertungen des Endpunktes FEV1 im Dossier des pU vollständig nicht zur Bewertung heranzuziehen.</p> <p>Aus Sicht des BPI wird die Bedeutung des FEV1 für die COPD-Therapie vom IQWiG verkannt. Eine Auswertung dieses Endpunktes unterbleibt zu Unrecht.</p> <p>An dieser Stelle soll nur cursorisch darauf eingegangen werden, dass die Bewertung des FEV1 durch das IQWiG für die COPD-Behandlung inadäquat ist. Darüber hinaus wird auf die Stellungnahme des pU verwiesen, der sich im Einzelnen mit der Bedeutung des FEV1 auseinandersetzt.</p> <p>Im Ergebnis wird der FEV1 sowohl im Disease Management Programm Asthma/COPD als auch in verschiedenen Leitlinien und im European Public Assessment Report der EMA zu Aclidinium als therapierelevante Messgröße und klarer Parameter für eine Therapieverbesserung benannt.</p>	

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der G-BA ist daher aufgefordert, die in den vorgelegten Studien enthaltenen Daten auf der Basis des FEV1 adäquat in die Bewertung des Zusatznutzens von Acilidinium gegenüber der ZVT einzubeziehen.</p>	
<p><u>Wert der indirekten Vergleiche</u></p> <p>Erneut erkennt das IQWiG die vom pU vorgelegten indirekten Vergleiche im Ergebnis nicht an. Es führt hierzu eine Vielzahl von Kritikpunkten auf, die sich im Wesentlichen dahingehend zusammenfassen lassen, dass in den im Dossier vorhandenen Daten in Teilbereichen Inkonsistenzen zu den Originalstudien Daten festzustellen seien und darüber hinaus aus Sicht des IQWiG der zugrundegelegte Studienpool unzureichend sei.</p> <p>Zunächst ist festzuhalten, dass der pU den beanspruchten Zusatznutzen von Acilidinium primär auf die durchgeführten direkten Vergleiche stützt. Der indirekte Vergleich wurde akzessorisch durchgeführt.</p> <p>Bereits jetzt ist der Datenpool so umfangreich, dass bei einer weiteren Ausdehnung des Studienpools, den das IQWiG fordert, zu fragen wäre, ob es dem G-BA möglich ist, diese Auswertungen in den gesetzlich festgelegten Zeiträumen überhaupt noch adäquat nachzuvollziehen und ggf. eigenständig durchzuführen, da das IQWiG eine Auswertung der vorgelegten Daten vollständig unterlässt. Außerdem ist fraglich, ob sich mit zunehmender Komplexität im Ergebnis relevante Verbesserungen der Aussagekraft erreichen lassen.</p> <p>Das IQWiG führt in seinem Bewertungsbericht aus: <i>„Für den überwiegenden Teil der Endpunkte und dort auch für nahezu jede Studie findet sich zumindest ein Wert, der diskrepant mit dem Wert aus dem jeweiligen Quelldokument ist. Eine Ausnahme bilden die beiden Endpunkte</i></p>	<p>Siehe Ausführungen zu indirekten Vergleichen bei Almirall Hermal.</p>

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>unerwünschte Ereignisse sowie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.“</i></p> <p>Der pU ist bestrebt, im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens die vom IQWiG identifizierten Kritikpunkte auszuräumen bzw. zu widerlegen. Sollte sich aus den im Rahmen des Anhörungsverfahrens ergänzend eingereichten Unterlagen und Erläuterungen eine auswertbare Datengrundlage ergeben, wäre der G-BA aufgefordert, diese Bewertung eigenständig durchzuführen.</p> <p>Wie das IQWiG selbst ausführt, wurden zumindest die Risikoaspekte beim indirekten Vergleich korrekt dargestellt. Es ist daher nicht nachvollziehbar, warum diese vom IQWiG nicht bewertet wurden.</p> <p>Da das IQWiG an der dem indirekten Vergleich zugrundeliegenden Methodik keine Kritik geübt hat, ist für die Zukunft davon auszugehen, dass das IQWiG diese Methodik als geeignet ansieht.</p> <p>Es bleibt aber die Frage, wie der G-BA hierzu steht. Eine Positionierung des G-BA hierzu wäre daher wünschenswert.</p>	<p>Grundsätzlich fordert der G-BA direkte Vergleichsstudien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Liegen keine direkten Vergleichsstudien für das neue Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor oder lassen diese keine Aussagen über den Zusatznutzen zu, können verfügbare klinische Studien, vorrangig randomisierte, verblindete und kontrollierte Studien, für die zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen werden, die sich für einen indirekten Vergleich gegenüber dem Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen und somit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

5.8 Stellungnahme der Boehringer Ingelheim GmbH & Co. KG

Datum	23.01.2013
Stellungnahme zu	Acidiniumbromid (Eklira® Genuair® / Bretaris® Genuair®) IQWiG-Bericht Nr. 148, Auftrag A12-13 – Version 1.0, Stand: 21.12.2012
Stellungnahme von	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Binger Str. 173 <i>55216 Ingelheim am Rhein</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 2. Januar 2013 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gem. § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für Acridiniumbromid (Eklira® Genuair® / Bretaris® Genuair®). Das IQWiG kommt darin zusammenfassend zu dem Ergebnis, dass es keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Acridiniumbromid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tiotropiumbromid gibt (1).</p> <p>Boehringer Ingelheim International GmbH, in Deutschland vertreten durch die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, ist Zulassungsinhaber des Arzneimittels Tiotropiumbromid (Spiriva®), das für die Dauerbehandlung der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) eingesetzt wird (2).</p> <p>Im Nutzendossier (Modul 1-4) (3) zu Acridiniumbromid wird von Almirall Hermal GmbH schwerpunktmäßig Bezug auf Tiotropiumbromid genommen. Durch die Bezugnahme auf Tiotropiumbromid sieht es Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG als wichtig an, bei der Anhörung zu Acridiniumbromid persönlich vertreten zu sein, um evidenzbasierte Aussagen zu Tiotropiumbromid – entweder von Seiten der einreichenden pharmazeutischen Unternehmen oder von Seiten des IQWiG oder des G-BA - zur Kenntnis zu nehmen bzw. kommentieren zu können.</p> <p>Die Notwendigkeit hierzu wird von der Tatsache unterstrichen, dass einige Darstellungen zu Tiotropiumbromid im Nutzendossier zu Acridiniumbromid durch das einreichende pharmazeutische Unternehmen zu-</p>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mindest diskussionswürdig sind. Beispielsweise wurden Brusasco 2003 (4) und Donohue 2002 (5) als unabhängige Studien eingeschlossen, dabei handelt es sich bei Donohue 2002 um die Publikation zu einer Studie, deren Daten gepoolt mit einer weiteren Studie in Brusasco 2003 nochmals berichtet wurden.</p> <p>Die Einschätzung des IQWiG, dass die Auswahl von Tiotropiumbromid als zweckmäßige Vergleichstherapie adäquat ist, teilen wir. Zusätzlich zu den Leitlinienempfehlungen wurde der Zusatznutzen von Tiotropiumbromid auch durch das IQWiG im Rahmen der Nutzenbewertung A05-18 „Tiotropiumbromid bei COPD“ (6) bestätigt. Das IQWiG sieht es als belegt an, dass Tiotropiumbromid gegenüber der gesamten Wirkstoffgruppe der langwirksamen Betamimemtika (Salmeterol, Formoterol und Indacaterol) einen Zusatznutzen sowohl hinsichtlich der Häufigkeit von Exazerbationen als auch der Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten wegen Exazerbationen aufweist.</p>	<p>Der Einwand hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p> <p>Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine Leitlinienrecherche und eine Evidenzrecherche abgebildet.</p> <p>Es stehen für die Behandlung der COPD langwirksame Bronchodilatoren mit guter Evidenzlage zur Verfügung. Aus der Wirkstoffklasse der langwirksamen selektive Beta2-Adrenozeptor-Agonisten werden am häufigsten die Wirkstoffe Salmeterol und Formoterol empfohlen, während aus der Wirkstoffklasse der langwirksamen Anticholinergika nur Tiotropium und Glycopyrronium seit 2012 als weiteres langwirksames Anticholinergikum Glycopyrroniumbromid zur Auswahl steht. Bislang liegen noch keine ausreichenden Erfahrungswerte für die Anwendung von Glycopyrroniumbromid vor, sodass der Einsatz dieses Wirkstoffes noch nicht in der praktischen Anwendung etabliert gilt und deshalb nicht für die Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Erwägung gezogen wird. Für die oben genannten Wirkstoffe konnte in prospektiven randomisierten kontrollierten Studien eine Steigerung der Lebensqualität und Reduktion von Exazerbationen gezeigt werden. Aufgrund der Ergebnisse prospektiver randomisierter Studien, gültigen Leitlinienempfehlungen, ihrer vergleichbaren Wirksamkeit sowie ihres günstigen Nebenwirkungsprofils werden diese Wirkstoffe gleichermaßen für die Therapie der COPD empfohlen und stellen somit gleichwertig zur Auswahl bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 14, Zeile 32 ff.	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG führt an, dass für die Bewertung des Zusatznutzens von Acclidiniumbromid gegenüber Tiotropiumbromid keine verwertbaren Studien bzw. Daten vorliegen und somit auch die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informations-synthese und -analyse nicht näher kommentiert wird.</p> <p>Der pU postuliert beispielsweise in Modul 3 (3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung), „dass die durch Acclidiniumbromid erreichte Bronchodilatation durch die zweimalige Gabe pro Tag über 24 Stunden konstant ist, sodass die Symptomatik tagsüber, nachts und morgens verbessert wird [22]. In der zweiten Tageshälfte ist die Bronchodilatation gegenüber Tiotropiumbromid überlegen (vgl. Studie M/34273/23 in Modul 4). Die Linderung der für die Patienten besonders belastenden starken COPD-Symptome in der Nacht und am frühen Morgen wurde ebenfalls nachgewiesen (vgl. Studie M/34273/39 in Modul 4). Daraus können folgende mögliche Vorteile für die Patienten abgeleitet werden: Das durch Hustenreiz ausgelöste nächtliche Aufwachen kann vermindert oder vermieden werden. Die Verringerung des morgendlichen Auswurfs kann dem Patienten außerdem den Start in den Tag erleichtern. Das erholsame Durchschlafen kann sich positiv auf die sonst durch auftretende Müdigkeit, Niedergeschlagenheit und Lustlosigkeit ge-</p>	Der Einwand hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 5, Zeile 13ff.	<p><i>prägte Gesamtstimmung und somit auf die Lebensqualität des Patienten auswirken.“</i></p> <p>Die Tatsache, dass die Validität von Messinstrumenten (z.B. zur Bewertung von nächtlichen oder frühmorgendlichen Symptomen) nicht explizit durch das IQWiG bewertet wurde, sollte nicht dahingehend interpretiert werden, dass die Validität der genutzten Instrumente gegeben ist. Die angewandten Instrumente zur Messung der nächtlichen COPD-Symptomatik sind nicht allgemein anerkannt. Aus diesen Gründen erlaubt der Fragebogen keinen Rückschluss auf die klinische Relevanz der erzielten Ergebnisse.</p> <p>Anmerkung: Bezüglich der vom pharmazeutischen Unternehmen vorgelegten Evidenz zum indirekten Vergleich von Acridiniumbromid mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie stellt das IQWiG fest, dass ein relevanter Teil der in Modul 4 des Dossiers vorgelegten Daten zu den entsprechenden Angaben in den zitierten Originalquellen diskrepant ist und dass zudem zahlreiche Angaben enthalten sind, die in den Originalquellen nicht auffindbar waren. Insgesamt waren die Mängel der Datenextraktion so bedeutsam, dass eine valide Bewertung des Zusatznutzens von Acridiniumbromid nicht vorgenommen werden konnte. Unter diesen Umständen ist für Boehringer Ingelheim als Hersteller der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine ein-</p>	<p>Siehe Ausführungen zu indirekten Vergleichen bei Almirall Hermal.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gehende inhaltliche Diskussion der vom pharmazeutischen Unternehmen vorgebrachten Zusatznutzenaspekte nicht möglich.</p> <p>Sollten im Rahmen der Anhörung zur Dossierbewertung – beispielsweise in einer schriftlichen Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers – doch noch Studienergebnisse in einer Form vorgelegt werden, die den G-BA in die Lage versetzen, über konkrete Zusatznutzenaspekte zu beschließen, müsste nach Auffassung von Boehringer Ingelheim eine erneute Möglichkeit zu einer schriftlichen Stellungnahme innerhalb einer angemessenen Frist eingeräumt werden bzw. die entsprechende Stellungnahme vor der mündlichen Anhörung allen Anhörungsberechtigten zur Verfügung gestellt werden.</p>	

Literatur

- (1) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Acridiniumbromid - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Auftrag A12-13 . IQWiG 2012 December 21 [cited 2013 Jan 16]; Available from: URL: https://www.iqwig.de/download/A12-13_Aclidiniumbromid_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf
- (2) Boehringer Ingelheim. Fachinformation Spiriva®. Fachinfo de 2012 June [cited 2013 Jan 16]; Available from: URL: <http://www.fachinfo.de>
- (3) Almirall Hermal GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Acridiniumbromid (Eklira® Genuair® 322 Mikrogramm Pulver zur Inhalation / Bretaris® Genuair® 322 Mikrogramm Pulver zur Inhalation) Dossier. Fachinfo de 2012 October 1 [cited 2013 Jan 16]; Available from: URL: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-148/2012-09-27_Modul1_Aclidiniumbromid.pdf
- (4) Brusasco V, Hodder R, Miravittles M, Korducki L, Towse L, Kesten S. Health outcomes following treatment for six months with once daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD. Thorax 2003 May;58(5):399-404.
- (5) Donohue JF, van Noord JA, Bateman ED, Langley SJ, Lee A, Witek TJ, Jr., et al. A 6-month, placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol. Chest 2002 Jul;122(1):47-55.
- (6) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Jahr 2012 Nr. 137, Tiotropium-Abschlussbericht. 2012 Jun 26.

5.9 Stellungnahme der Novartis Pharma AG

Datum	23.01.2013
Stellungnahme zu	Acclidiniumbromid/Eklira® Genuair®
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Am 02.01.2013 hat der G-BA den IQWiG-Bericht - Nr. 148 (Dossierbewertung A12-13) Acclidiniumbromid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V veröffentlicht.

Die Novartis Pharma GmbH ist durch dieses Verfahren betroffen, da sie eine zugelassene Substanz (Glycopyrroniumbromid) aus der gleichen Wirkstoffklasse vertreibt, mittelfristig die Einführung eines Kombinationsproduktes mit diesem Wirkstoff plant, weitere Therapien zur Behandlung der COPD in der Entwicklung hat und sich weitere eigene Arzneimittel im AM-NOG-Prozess gemäß § 35a SGB V befinden.

Als betroffenes pharmazeutisches Unternehmen möchte die Novartis Pharma GmbH daher gemäß § 19, Kap. 5 G-BA VerfO zu folgenden allgemeinen Aspekten der o.g. Nutzenbewertung, wie unten im Weiteren ausgeführt, Stellung nehmen:

- 1) Einbeziehung eines externen medizinisch-fachlichen Beraters durch das IQWiG,
- 2) Mindest-Studiendauer, die vom IQWiG gefordert wird,
- 3) Bewertung der Behandlungszufriedenheit als patienten-relevanter Endpunkt,
- 4) Darstellung von Exazerbationen in einer Tabelle des IQWiG-Berichtes,
- 5) Einschluss von Studien mit unterschiedlichen Behandlungsstrategien,
- 6) Bewertung der Daten zu Prävalenz und Inzidenz

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1) Einbeziehung eines externen medizinisch-fachlichen Beraters durch das IQWiG</p> <p>Das IQWiG führt an, dass die Einbindung eines externen Sachverständigen nicht möglich gewesen sei, da keine externen Experten die notwendigen Voraussetzungen erfüllten. In diesem Zusammenhang wird als Grund auch die kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit angeführt.</p> <p>Diese Begründung ist nicht nachvollziehbar. Die Gesundheitsberichtserstattung des Bundes (1) listet für 2011 über 1.600 Pneumologen auf. Wenn sich unter diesen nicht ein(e) einzige(r) Sachverständige(r) identifizieren lässt, sind die vom IQWiG angeführten „notwendigen Voraussetzungen“ ggf. einer Prüfung zu unterziehen, inwieweit der Selektionsprozess sinnvoll erfolgte.</p> <p>Alle Verfahren der frühen Nutzenbewertung unterliegen vergleichbaren zeitlichen Rahmenbedingungen. Die positive Bewertung durch das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) vom 24 Mai 2012 (2) ließ bereits erwarten, dass mit relativ hoher Wahrscheinlichkeit ein Atemwegsprodukt für eine Bewertung anstehen könnte und langfristig Bedarf an externer Expertise besteht.</p>	<p>Bezüglich der Beteiligung von Experten oder Patientenorganisationen sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht.</p> <p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverständigen einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Nicht-Einbindung von weiteren externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.</p>
<p>2) Mindest-Studiendauer, die vom IQWiG gefordert wird</p> <p>Das IQWiG fordert in seinem Bericht eine Mindest-Studiendauer von 6 Monaten. Dies steht in Abweichung zu den Vorgaben der relevanten europäischen Zulassungsbehörde EMA, welche grundsätzlich auch eine kürzere Studiendauer von 12 Wochen bis 24 Wochen akzeptiert. Lediglich für bestimmte Endpunkte fordert die EMA zusätzlich längere Studien.</p>	<p>Siehe Ausführungen zur „Nichtbetrachtung der direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund der kurzen Studiendauer“ bei Almirall Hermal.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG schließt mit der geforderten Mindeststudiendauer von 6 Monaten jedoch a priori potentiell verfügbare Evidenz aus den Zulassungsverfahren in der Indikation COPD systematisch aus. Diese schwerwiegende Limitierung der generellen Akzeptanz verfügbarer Evidenz aus den Zulassungsverfahren ist nach unserer Meinung nicht nachvollziehbar begründet und nicht mit entsprechender Evidenz belegt.</p>	
<p>3) Bewertung der Behandlungszufriedenheit als patienten-relevanter Endpunkt</p> <p>Das IQWiG beanstandet die Zuordnung der Behandlungszufriedenheit zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität als „nicht gerechtfertigt“. In der Folge bezieht sich das IQWiG konkret darauf, bei dem „entsprechenden Fragebogen handelte es sich um Erhebungen der Patientenpräferenz in Bezug auf den Inhalator“.</p> <p>Unklar bleibt an dieser Stelle, ob das IQWiG feststellt, dass Behandlungszufriedenheit generell kein patienten-relevanter Endpunkt ist, lediglich die Zuordnung zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität in Frage gestellt wird oder im konkreten Fall der spezielle Fragebogen nach Meinung des IQWiG ungeeignet wäre. Ersteren beiden Varianten wäre zu widersprechen. So zeigen Studien, dass auch die Art der Anwendung eines Arzneimittels und die entsprechende Patientenpräferenz grundsätzlich patienten-relevant sind. So haben z.B. ältere Patienten und Patienten mit besonderen Krankheitsbildern Schwierigkeiten bestimmte Medikamentenverpackungen zu öffnen und damit ihre Medikamente überhaupt zu applizieren (3). Nur bei einer regelmäßigen und korrekten Einnahme können die Medikamente den in klinischen Studien beobachteten Nutzen im Praxisalltag entfalten. Auch ist es möglich, in Fragebögen gesundheitsbezogene Lebensqualität und Therapiezufrie-</p>	<p>Siehe Ausführungen zur Behandlungszufriedenheit bei Almirall Hermal.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>denheit zu verknüpfen (4). Die Publikation „Allgemeine Methoden“ des IQWiG vom 23.09.2011 in der Version 4.0 sieht ebenfalls die Berücksichtigung der Zufriedenheit der Patienten mit der Behandlung vor.</p> <p>Die Behandlungszufriedenheit ist damit auch als patienten-relevanter Endpunkt zu betrachten.</p>	
<p>4) Darstellung von Exazerbationen in einer Tabelle des IQWiG-Berichtes</p> <p>Das IQWiG führt in Tabelle 10 die „Ergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse“ an. Im Text auf Seite 32 kommentiert das IQWiG dagegen „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“. Zwischen einem schweren und einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis bestehen allerdings grundlegende Unterschiede in der Definition. So kann auch prinzipiell ein mildes unerwünschtes Ereignis schwerwiegend sein, wenn es z.B. zur Hospitalisierung führt. Es bleibt im Berichtsdokument unklar, welche Daten in der Tabelle 10 dargestellt wurden.</p>	
<p>5) Einschluss von Studien mit unterschiedlichen Behandlungsstrategien</p> <p>Das IQWiG kritisiert den vom pU vorgenommenen Ausschluss von Studien, die nicht nur die Arzneimitteltherapie untersuchten, sondern eine Kombination aus nicht-medikamentöser Behandlung (Rehabilitation) und einer Arzneimitteltherapie.</p> <p>Rehabilitation ist als Therapiekonzept zu sehen, das laut der Langfassung der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) (5) eigenständige Effekte hat: „Insbesondere bewirkt pneumologische Rehabilitation eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung der krankheitsbezogenen Lebensqualität und der körperlichen Leistungsfähigkeit [153;</p>	<p>Siehe Ausführungen zu indirekten Vergleichen bei Almirall Hermal.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>321] und eine Verminderung von Atemnot [154]. Die hierbei erzielbaren Effekte sind signifikant größer als unter einer alleinigen medikamentösen Therapie [4].“ An anderer Stelle wird in der NVL auch der Einfluss auf die Morbidität und den akutmedizinischen Ressourcenverbrauch genannt: “Insbesondere für das Training im Rahmen von mehrwöchigen Rehabilitationsprogrammen mit 3-5 supervisierten Übungseinheiten pro Woche und hoher Trainingsintensität nahe der anaeroben Schwelle [155; 156] sind auch bei fortgeschrittenem Krankheitsstadium eine Verringerung der COPD-Symptomatik, eine Steigerung der Belastbarkeit, eine Verbesserung der krankheitsbezogenen Lebensqualität, der krankheitsbezogenen Ängstlichkeit und Depression, sowie eine Verringerung der Morbidität und des akutmedizinischen Ressourcenverbrauchs gesichert [157; 158].“</p> <p>Generell ist die Rehabilitation Teil des Behandlungskonzeptes der COPD und wird hier nicht als eine der möglichen Hintergrundtherapien in Studien in Frage gestellt. In den beiden betroffenen Studien handelt es sich jedoch nicht um eine Hintergrundtherapie, sondern um eine gezielte und standardisierte Intervention im Rahmen der Studienfragestellung. So werden gezielt bestimmte Rehabilitationsprogramme untersucht und bewertet. Ferner wird in den Publikationen (6;7) die Existenz spezifischer Einschlusskriterien für das Rehabilitationsprogramm genannt.</p> <p>Es ist nicht zielführend bei zukünftigen Bewertungen einer Monotherapie auch erst einmal alle Studien zu unterschiedlichen Kombinationstherapien mit in die Betrachtung einzuschließen und im Rahmen umfangreicher Sensitivitätsanalysen zu untersuchen, ob ggf. auch eine Studie mit einer Kombinationstherapie aufgrund fehlender Heterogenität mit in die Analysen zur Monotherapie eingeschlossen werden könnte. Es handelt sich dabei prinzipiell um einen Vergleich unterschiedlicher The-</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
rapieansätze und nach bisheriger Kenntnis wurde „Rehabilitation“ nicht vom G-BA als eigenständige zweckmäßige Vergleichstherapie definiert.	
<p>6) Bewertung der Daten zu Prävalenz und Inzidenz</p> <p>Das IQWiG beschreibt die vom pU genutzte Definition der Zielpopulation als „zwar plausibel, aber mit hoher Unsicherheit behaftet“. Es bleibt an dieser Stelle unklar, auf welche Alternativ-Daten (Quelle) das IQWiG zur Bewertung der hohen Unsicherheit bei gleichzeitiger Plausibilität zurückgegriffen hat, bzw. welche existierende Quelle nach Meinung des IQWiG für diese Aussage geeigneter gewesen wäre, um das Maß der Unsicherheit zu reduzieren.</p> <p>Generell wäre es für den Prozess hilfreich, wenn die Möglichkeit bestünde in solchen Fällen auch Versorgungsdaten im Rahmen von Forschungsprojekten der Versorgungsforschung nutzen zu können.</p>	Der Einwand hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

- (1) Gesundheitsberichtserstattung des Bundes. Bei den Ärztekammern registrierte Ärztinnen und Ärzte mit Schwerpunktbezeichnung. Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Schwerpunktbezeichnung, Tätigkeitsbereich. Stand: 2013; URL: <http://www.gbe-bund.de/gbe10/?i=614D> (abgerufen am 18. Jan 2013).
- (2) EMA. Summary of opinion Eklira Genuair acridinium bromide . Stand: 2013; URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002211/smops/Positive/human_smop_000374.jsp&mid=WCOb01ac058001d127
- (3) Beckman A, Bernsten C, Parker MG, Thorslund M, Fastbom J. The difficulty of opening medicine containers in old age: a population-based study. Pharm World Sci 2005 Oct;27(5):393-8.
- (4) Peyrot M, Rubin RR. Validity and reliability of an instrument for assessing health-related quality of life and treatment preferences: the Insulin Delivery System Rating Questionnaire. Diabetes Care 2005 Jan;28(1):53-8.
- (5) Bundesärztekammer, KBV, AWMF. Nationale Versorgungsleitlinie COPD (Version 1.9). Stand: 2012 January; URL: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/nvl-003.html> (abgerufen am 22. Jan 2013).
- (6) Kesten S, Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB. Improvement in self-reported exercise participation with the combination of tiotropium and rehabilitative exercise training in COPD patients. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2008;3(1):127-36.
- (7) Ambrosino N, Foglio K, Balzano G, Paggiaro PL, Lessi P, Kesten S. Tiotropium and exercise training in COPD patients: effects on dyspnea and exercise tolerance. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2008;3(4):771-80.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Acridiniumbromid

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 11. Februar 2013
von 10.08 Uhr bis 11.36 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Prechtl
Frau Dr. Sickold
Frau Dr. Plate
Frau Baecke

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

Frau Block
Herr Greguletz

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

Herr Mair
Herr Westermayer

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

Frau Geier
Herr Kögler

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

Herr Dr. Klebs
Frau Wilmer

Angemeldeter Teilnehmer für das **Pneumologische Forschungsinstitut:**

Herr Prof. Dr. Magnussen

Angemeldete Teilnehmer für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI):**

Herr Anders
Herr Dr. Wilken

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

Frau Dabisch (nicht anwesend)
Herr Dr. Dintsios

Beginn der Anhörung: 10.08 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, ich bitte Sie, Platz zu nehmen. Herzlich willkommen zur mündlichen Anhörung. Es geht heute um eine frühe Nutzenbewertung. Zur Nutzenbewertung im Stellungnahmeverfahren steht an: Acridinium. Zugrunde liegt eine Dossierbewertung des IQWiG vom 21. Dezember 2012. Diese Dossierbewertung des IQWiG sieht bei dem Wirkstoff Acridinium keinen Beleg für ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Nach Auffassung des IQWiG lässt sich aus den vorliegenden Daten kein Zusatznutzen ermitteln. Sie haben in großer Breite hierzu Stellung genommen. Es gibt neun Stellungnehmer. Stellungnahmen haben abgegeben: Almirall Hermal GmbH, Almirall Sofotec GmbH, Boehringer Ingelheim, Novartis Pharma, GlaxoSmithKline, Herr Professor Dr. Gillissen, Herr Professor Dr. Magnussen, der Verband Forschender Arzneimittelhersteller und der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie.

Wir begrüßen zur heutigen Anhörung Herrn Dr. Prechtel, Frau Dr. Sickold, Frau Dr. Plate und Frau Baecke von Almirall Hermal, Frau Block und Herrn Greguletz von Almirall Sofotec, Herrn Mair und Herrn Westermayer von GlaxoSmithKline, Frau Geier und Herrn Kögler von Boehringer Ingelheim, Herrn Klebs und Frau Wilmer von Novartis Pharma, Herrn Magnussen vom Pneumologischen Forschungsinstitut, Herrn Anders und Herrn Dr. Wilken ebenfalls vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie und Herrn Dr. Dintsios vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Meine sehr verehrten Damen und Herren, Sie haben in Ihren neun Stellungnahmen, die eingegangen sind, zur Dossierbewertung des IQWiG Stellung genommen. Sinn und Zweck der heutigen Anhörung ist nicht, die Stellungnahmen hier nochmals vorzutragen. Alle Anwesenden aus dem Unterausschuss „Arzneimittel“ haben diese Stellungnahmen gelesen. Wir haben sie auch ausgewertet. Uns geht es heute darum – wir haben für diese Anhörung etwa anderthalb Stunden Zeit –, die wesentlichen Punkte zu verdichten, über neue Erkenntnisse, die Sie seit Abgabe der Stellungnahme möglicherweise gewonnen haben, zu diskutieren und dann auch einzelne Fragen seitens der Bänke an Sie zu richten. Vor diesem Hintergrund wäre mir wirklich sehr daran gelegen, wenn jetzt keine Verlesung der umfangreichen Stellungnahmen vorgenommen würde.

Ich glaube, es gibt mehrere Schwerpunkte, die wir erörtern müssen. Zum einen ist von den Stellungnehmern vorgetragen worden, dass das IQWiG die relevante Evidenz bei der geforderten Mindestdauer von Studien unberücksichtigt lässt und deshalb zu einer unvollständigen Bewertung kommt. Weiter ist vorgetragen worden, dass die Bewertung des IQWiG patientenrelevante Endpunkte ausschließt. Dann sind aus Sicht verschiedener Stellungnehmer auch Kritikpunkte in Richtung Patientenzahlen etc. pp. ausgeführt worden. Das sind, glaube ich, die Punkte, die wir zunächst erörtern sollten und erörtern müssen.

Noch eine Anmerkung: Es wird Wortprotokoll geführt. Ich würde Sie deshalb bitten, bevor Sie Ihren Beitrag leisten, jeweils Ihren Namen sowie die Institution bzw. die Firma zu nennen, die Sie vertreten, und das Mikrofon zu benutzen. Danke schön.

Wer möchte jetzt mit einer kurzen Stellungnahme, mit einem kurzen Statement beginnen, um aus Sicht der pharmazeutischen Unternehmer, die hier vertreten sind, oder des BPI oder des

vfa in die Problematik einzuführen, damit wir dann zu einer Diskussion, zu einem Diskurs kommen können? Wer wünscht als Erstes das Wort? – Frau Sickold, Sie haben das Wort.

Frau Dr. Sickold (Almirall Hermal): Herzlichen Dank, Herr Hecken, für die Einführung. – Mein Name ist Silvia Sickold. Ich bin von der Almirall Hermal GmbH. Mit mir hier vertreten sind meine Kollegen, die Sie schon genannt haben: Frau Dr. Plate und Herr Dr. Prechtel als zuständige Mediziner für das Molekül und Frau Baecke als externe Beraterin, die die Erstellung des Dossiers begleitet hat.

Wir wollten zur Einführung gerne etwas über die relevanten Punkte sagen, die Sie schon genannt haben. Sie erscheinen auch uns sehr wichtig. Generell sind wir der Meinung, dass unser Dossier vollständig war und somit die Anforderungen erfüllt hat, die für eine Bewertung notwendig gewesen wären; denn der von uns begründete Zusatznutzen wird ja im direkten Vergleich von Acridinium- zu Tiotropiumbromid begründet. Das haben wir in zwei randomisierten Studien gezeigt. Somit liegt hier entsprechende Evidenz vor, die aus unserer Sicht hätte bewertet werden müssen.

Wir haben des Weiteren einen indirekten Vergleich vorgelegt – das haben Sie auch angesprochen –, um weitere patientenrelevante Endpunkte aufzuzeigen. Hier hat das IQWiG festgestellt, dass die Risikoaspekte korrekt berechnet worden sind. Zu den anderen Daten werden wir später noch Stellung nehmen. Auch hier wäre also eigentlich eine Bewertung möglich gewesen.

Einer der für uns relevanten Punkte, über die wir heute mit Ihnen diskutieren, ist die Studiendauer. Für den direkten Vergleich haben wir kürzere Studien vorgelegt; diese können aus unserer Sicht nicht generell ausgeschlossen werden. In dem Zusammenhang wollte ich gerne an die Pressemitteilung erinnern, die Sie letzte Woche herausgegeben haben, in der Sie eine positive Bilanz für das System ziehen und beispielsweise Frankreich und die Niederlande als parallele oder vergleichbare Systeme heranziehen. Wir können sagen, dass beispielsweise in den Niederlanden bei der frühen Bewertung von Arzneimitteln auch Studien mit kürzerer Dauer durchaus berücksichtigt werden. Daher bitten wir hier darum, dass unsere Studien entsprechend berücksichtigt werden.

Ein weiterer Punkt beim Thema Studiendauer ist für uns die Frage, die das IQWiG letzten Endes aufgeworfen hat, nämlich ob man Studien von unterschiedlicher Länge in die Netzwerkmetaanalyse mit einführen oder diese zusammenführen kann. Zu diesen Punkten wollen wir ausführlich unter Punkt 3 „Ausmaß des Zusatznutzens“ vonseiten der Medizin Stellung nehmen.

Ebenso werden wir zu den Unklarheiten im indirekten Vergleich Stellung nehmen. Unser Zusatznutzen – das möchte ich hier noch einmal betonen – beruht auf den Ergebnissen der direkten Vergleichsstudie. Den indirekten Vergleich haben wir durchgeführt, um die Evidenz wirklich vollständig und umfassend darzulegen. Wir würden uns daher wünschen, dass die Ergebnisse entsprechend berücksichtigt und auch bewertet werden. Wir haben, wie Sie schon sagten, dazu eine schriftliche Stellungnahme abgegeben, in der wir die Daten noch einmal ausführlich erläutert haben, möchten dies aber aufgrund der Komplexität des Themas gerne ebenfalls unter Punkt 3 weiter konkretisieren, um es einfach klarer zu machen.

Weitere wichtige Aspekte sind die Endpunkte – das hatten Sie auch schon angesprochen –, und zwar hier speziell die Lungenfunktionsparameter und auch die Patientenpräferenz.

Der FEV₁ als Lungenfunktionsparameter muss aus unserer Sicht in die Nutzenbewertung mit aufgenommen werden, da er der wichtigste Endpunkt für Zulassungsstudien im Bereich COPD ist. Er gilt als gut reproduzierbar, und er beschreibt das Maß der Obstruktion. Die COPD an sich ist explizit durch die Obstruktion gekennzeichnet, und somit wird der FEV₁ zum diagnostischen Merkmal, das auch den Schweregrad der Erkrankung beschreibt. Er begründet auch das Maß der therapeutischen Intervention. Somit ist der FEV₁ eigentlich unmittelbar patientenrelevant, weil er die Behandlung und die Weiterführung der Behandlung des Patienten bestimmt. Der FEV₁ ist als Zielkriterium beispielsweise im DMP mit genannt. Er hat also aus unserer Sicht eine entscheidende Relevanz.

Zum Thema Patientenpräferenz: Die Verfahrensordnung und die Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung sehen ja für die Beurteilung des patientenrelevanten therapeutischen Effekts insbesondere Mortalität, Morbidität und Lebensqualität im Vordergrund. Aus unserer Sicht bedeutet dies, dass es daneben noch weitere Aspekte geben kann, die patientenrelevant sind. Von daher ist die Patientenpräferenz, wenn es um den Umgang mit dem Medikament geht, aus unserer Sicht ein ganz wichtiger Punkt, der berücksichtigt werden muss. Denn in diesem Fall geht es nicht nur um einen Wirkstoff, sondern auch um ein medizinische Gerät, den Inhalator. Dieser muss letzten Endes sozusagen zwischen dem Wirkstoff und dem Patienten vermitteln, und der Patient wendet ihn bei seiner Therapie entsprechend an.

In diesem Zusammenhang möchte ich gern das BfArM zitieren, das im Rahmen der Bewertung der Fixdosiskombination, die damals vom IQWiG durchgeführt wurde, von einem Gesamtsystem aus Wirkstoff und Inhalator spricht. Von daher ist das, was wir an Daten zur Patientenpräferenz, insbesondere zur Anwendung, Erlernbarkeit und Motivation des Patienten, die Therapie weiterzuführen, vorgelegt haben, auch im Verfahren zu berücksichtigen. Das werden wir, wenn es um den Zusatznutzen geht, ebenfalls noch einmal entsprechend untermauern.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Gibt es dazu Anmerkungen oder Fragen seitens der Bänke, seitens der Patientenvertretung? – Ja, bitte schön, Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Jetzt im Vorfeld – ich denke, auf die einzelnen Punkte werden wir im Laufe der weiteren Diskussion noch eingehen – vielleicht eine Anmerkung: Sie haben zu Beginn darauf hingewiesen, dass Sie es für angemessen halten, dass die verschiedenen Studien, die Sie für den direkten und für den indirekten Vergleich eingereicht haben, bewertet werden. Ich möchte darauf hinweisen, dass wir selbstverständlich das vollständige Dossier bewertet haben. Wir haben auch die kurzen Studien des direkten Vergleichs bewertet. Wir haben selbstverständlich auch den indirekten Vergleich im Detail bewertet. Das Ergebnis unserer Bewertung ist in unserem Bericht niedergelegt; es lautet, dass wir die direkt kontrollierten Studien für zu kurz halten und dass wir den indirekten Vergleich für nicht aussagekräftig halten, weil die Daten, die Sie in Modul 4 des Dossiers präsentieren, so für uns nicht nachvollziehbar waren und durch die Quellen nicht gestützt waren. Ich möchte einfach nur darauf hinweisen, dass wir eine Bewertung vorgenommen haben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Möchten Sie darauf erwidern, oder nehmen Sie es zur Kenntnis?

Frau Dr. Sickold (Almirall Hermal): Wir haben – bleiben wir einmal beim direkten Vergleich – eine Bewertung oder eine Bewertungsmöglichkeit, die, denke ich, nicht voll ausgeschöpft ist. Wir haben die Daten vorgelegt. Die Studien wurden korrekt durchgeführt. Über die Studiendauer kann man sicherlich diskutieren, auch in Abhängigkeit von den Parametern, die man letzten Endes messen und bewerten will. Das sind aber medizinische Bewertungen; dazu wird mein Kollege gleich noch ausführen. Aus unserer Sicht wäre es durchaus möglich, zu sagen: Wir wissen zu diesem Zeitpunkt im direkten Vergleich eben noch nicht genau, wie sich das Produkt bei einer längeren Anwendung entsprechend niederschlagen wird, aber es gibt Aspekte in diesem direkten Vergleich, bei denen kurzfristige Effekte durchaus bewertet werden können, zu denen man Aussagen treffen kann. So wurde zu den einzelnen Ergebnissen eigentlich keine Aussage getroffen, sondern die Studien wurden mit dem Hinweis „Die Anwendungsdauer ist zu kurz“ nicht weiter detailliert untersucht. Das bedauern wir zutiefst.

Herr Hecken (Vorsitzender): Weitere Fragen oder Wortmeldungen hierzu? Das ist nicht der Fall. – Dann würde ich vorschlagen, dass wir weitergehen und uns mit der Frage des Zusatznutzen aus Ihrer Sicht beschäftigen, damit die Aspekte, die Sie in die Diskussion eingeführt haben, hier noch einmal ausdrücklich zu Protokoll gegeben werden. Wer macht das bei Ihnen? – Bitte, Herr Prechtl.

Herr Dr. Prechtl (Almirall Hermal): Wir werden es gemeinsam machen. Den Anfang mache ich.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay, gemeinsam ist immer gut.

Herr Dr. Prechtl (Almirall Hermal): Danke. – Bevor wir tiefer in die Diskussion um Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzen in diesem Fall einsteigen, würde ich noch einmal ganz gerne ein paar Worte zu dem Thema Studiendauer verlieren.

Ganz einleitend möchte ich ein paar Worte zum Thema COPD sagen. Was heißt eigentlich COPD? Ich erläutere dies kurz, damit wir hier alle auf dem gleichen Stand sind: COPD ist eine Erkrankung, die von den Betroffenen lange nicht bemerkt wird und bei der es letztlich zu einem Umbau und Abbau von Lungengewebe und zu einer Verengung der Atemwege kommt. Das führt dann zu Symptomen wie Husten und vermehrter Sputumproduktion, vor allem führt es zu Luftnot und damit einhergehend zu einer teils drastisch abfallenden körperlichen Leistungsfähigkeit und zu Exazerbationen, also zu einer schubweisen Verschlechterung des Krankheitsbildes.

Für Acclidinium gibt es ein breites klinisches Entwicklungsprogramm mit insgesamt mehr als 3.500 Patienten mit der zugelassenen Dosierung in Phase IIIa und IIIb. Im Rahmen dieses Entwicklungsprogrammes sieht man vor allem Verbesserungen bei der COPD-Symptomatik und bei der Lebensqualität. Damit liegt aus unserer Sicht ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen von Acclidinium vor – das wollte ich noch einmal an den Anfang stellen –, der sich aus dem direkten Vergleich – das ist wichtig – zwischen Acclidinium und der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie begründet.

Allerdings ist uns durchaus klar, dass die Dauer dieser direkten Vergleichsstudien kürzer war als die vom IQWiG in seiner Bewertung geforderten 24 Wochen. Aus unserer Sicht ist die Evidenz aus diesen Studien dennoch in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen, und zwar aus mehreren Gründen. Wenn man in die Verfahrensordnung des G-BA schaut, findet man dort, dass die Bewertung von klinischen Studien nach internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin zu erfolgen habe. Auch im Methodenpapier des IQWiG selbst wird zwar ausgeführt, dass für die Evaluation von Interventionen bei chronischen Erkrankungen Kurzzeitstudien in der Regel nicht für die vollständige Nutzenbewertung geeignet sind, aber es wird an anderer Stelle eben auch ausgeführt, dass einzelne Aspekte des Nutzens oder des Schadens durchaus in kürzeren Studien betrachtet werden können. Bei einer symptomatischen Therapie, die ihre Effekte auch sehr kurzfristig zeigt, sind wir der Meinung, dass eben genau diese kurzfristigen Effekte auch mit kurzfristigen Studien gemessen werden können und deswegen auch bewertet werden sollten.

Weiter findet man im IQWiG-Methodenpapier, dass die Angaben in den entsprechenden indikationsspezifischen Leitlinien der Zulassungsbehörden zu finden seien. Und wenn man einmal in die Leitlinien der Zulassungsbehörden reinschaut, dann findet man in den EMA-Guidelines zu COPD unter der Überschrift „Symptomatische Behandlung der COPD“, dass die Studiendauer vom Endpunkt der Studie abhängt und dass die Wirksamkeit auf Lungenfunktion und Symptome in 12- bis 24-wöchigen Studien nachgewiesen werden kann.

Darüber hinaus findet man unter der Überschrift bei exploratorischen Studien, dass die Dauer auch bei bronchodilatatorischen Medikamenten gegebenenfalls nur 6 bis 12 Wochen betragen kann. Man sieht dann auch, dass die EMA in dem Assessment-Report zu Acilidium genau aus diesem Grund auch die Daten aus kürzeren Studien, nämlich aus zweiwöchigen Studien, sehr wohl in die Bewertung einbezieht. Sie bezeichnet sie allerdings in diesem Zusammenhang als „supportive“, also als unterstützend.

Im Ausland, zum Beispiel in den Niederlanden, wird eine 6-wöchige Vergleichsstudie, wie wir sie jetzt auch in unserem Dossier vorgelegt haben, in die Bewertung mit einbezogen.

Damit möchte ich zum Thema Studiendauer zusammenfassen, dass je nach betrachtetem Endpunkt sowohl das IQWiG als auch die EMA kürzere Studiendauern gegebenenfalls für sinnvoll halten und dass das bei Endpunkten, die sich hinsichtlich der Symptomatik verbessern und die sich auch vor allem innerhalb kurzer Zeit verbessern, klinisch auch sinnvoll ist.

Gerade beim Prozess der frühen Nutzenbewertung – darauf kommt es mir auch noch einmal an –, bei dem die Datenbasis sowieso schon schmal ist, sollte aus unserer Sicht die bestmögliche Evidenz vorhanden sein, und das ist die Einbeziehung aller relevanten Studien.

Zum direkten Vergleich selber und zu den Ergebnissen dieses direkten Vergleiches möchte ich gerne an meine Kollegin, Frau Plate, abgeben.

Frau Dr. Plate (Almirall Hermal): Mein Name ist Dr. Tanja Plate. Ich bin Senior Medical Advisor Pneumologie bei der Firma Almirall, und ich möchte im Folgenden zu den direkten Vergleichen Stellung nehmen.

Die Firma Almirall hat zwei Direktvergleichsstudien mit der vom G-BA vorgeschlagenen zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Eine dieser Studien war eine Phase-II-Studie, die auch in das Zulassungsdossier eingegangen ist. Die weitere Studie war eine Phase-IIIb-Studie, die über 6 Wochen an 414 Patienten durchgeführt wurde und eben auch im Direktvergleich zum Komparator angeführt wurde, um zusätzliche Evidenz zu erheben. Ein wichtiger Endpunkt dieser Studie war, wie stark sich der Patient in seiner körperlichen Aktivität aufgrund der COPD-Symptome eingeschränkt fühlt. Dabei ist entscheidend, was der Patient berichtet. Durch die Reduktion der COPD-Symptome, die wir ganz klar messen konnten, waren Aktivitäten wie eben Treppensteigen, die morgendliche Routine etc. für den Patienten wirklich deutlich besser durchführbar. Das stellt demnach für den Patienten einen relevanten Nutzen dar.

Neben den Ergebnissen aus den Head-to-Head-Studien konnten im Direktvergleich, wenn man die Fachinformationen einmal vergleicht, auch noch weitere Vorteile gegenüber Tiotropium in puncto Sicherheit beobachtet werden:

Zum einen. Vergleicht man in den Fachinformationen den Punkt der Niereninsuffizienz, so sieht man, dass bei Acclidiniumbromid keine Dosisanpassung erforderlich ist. Das begründet sich hauptsächlich durch die Metabolisierung bei enzymatischer Spaltung im Plasma. Damit haben wir mit Acclidiniumbromid ein LAMA am Markt, das eben auch bei niereninsuffizienten Patienten gegeben werden kann.

Einen weiteren Punkt, wenn man die Fachinformationen vergleicht, sieht man in Bezug auf die anticholinergen Nebenwirkungen. Das Thema Mundtrockenheit spielt ja für die Patienten eine entscheidende Rolle. Man sieht, dass diese unter Tiotropium häufig auftreten, während sie bei Acclidinium nur gelegentlich auftreten. Das ist das, was der Patient berichtet; das stellt für ihn eben auch einen relevanten Nutzen dar.

Ich komme zu meinem letzten Punkt, der aber sehr relevant ist, insbesondere für die Praxis. Jeder, der schon einmal COPD-Patienten in der Praxis gesehen hat, weiß, wie wichtig der Inhalator für den Praxisalltag ist und dass gerade der Inhalator dort eine entscheidende Rolle spielt. In unserer Phase-IIIb-Studie, also in der Direktvergleichsstudie, war ein Kernelement die Patientenpräferenz des Inhalationssystems. Hierbei wurden insbesondere Aspekte betrachtet wie die Handhabung, die Durchführung und die Erlernbarkeit, also wie man mit so einem Inhalator umgeht. Es konnte gezeigt werden, dass 80 Prozent der Patienten den Genuair[®]-Inhalator ganz klar gegenüber dem HandiHaler[®] bevorzugen. Diese Einfachheit des Inhalationssystems und damit auch den Nutzen für den Patienten wird jetzt mein Kollege von Sofotec, Herr Greguletz, noch einmal deutlicher ausführen.

Herr Greguletz (Almirall Sofotec): Herr Hecken, ich würde an der Stelle gerne noch ein paar technische Details einbringen, wenn das ginge.

Herr Hecken (Vorsitzender): Gerne.

Herr Greguletz (Almirall Sofotec): Inhalatoren haben in der Inhalationstherapie einen signifikanten Stellenwert und sind meiner Meinung nach nicht beliebig austauschbar. Das wird besonders deutlich, wenn man bedenkt, dass ein Gerät, das vielleicht nicht für die Anwendung beim Patienten geeignet ist, oder ein Applikations- oder Bedienfehler in der Anwen-

derung durch den Patienten selbst das wirksamste Molekül therapeutisch eigentlich unbrauchbar machen können. Beide Komponenten, das Device und das Arzneimittel, sowie natürlich auch die korrekte Bedienung durch den Patienten werden für den Therapieerfolg benötigt. Diese Tatsache, dass alle Komponenten – der Bediener, das Arzneimittel, das Konzept in sich – den Therapieerfolg bestimmen, haben wir konsequent in der Entwicklung des Genuair[®]-Inhalators berücksichtigt und auch umgesetzt.

In diesem Zusammenhang möchte ich gerne noch ein paar technische Anmerkungen machen. Ich werde es nicht zu lang werden lassen – keine Büttenrede für heute, versprochen. Ich denke, im Falle des Inhalators Genuair[®] liegt eine einmalige Kombination von Merkmalen und Funktionen vor, die die korrekte Anwendung am Patienten durch den Patienten signifikant unterstützen kann. Es gibt zum Beispiel ein sehr klares Feedback-System: Mit einem sehr einfachen akustischen Signal und einem sehr eindeutigen Farbwechsel wird dem Patienten die korrekte Anwendung bei jeder Inhalation mitteilt, der Patient wird sozusagen im Alltag begleitet, und damit kann man eben auch ein sehr eindeutiges Erfolgssignal vermitteln. Die Anzeige hierbei beruht auf einem ausreichenden Durchfluss. Die Atemströmung wird vom Gerät erfasst und sozusagen eindeutig interpretiert für den Patienten im Sinne des Klick-Geräusches. Dadurch ergibt sich auch ein möglicher Trainingseffekt. Wir haben nämlich immer wieder beobachtet, dass diese klare akustische Rückmeldung an den Patienten auch den Inhalationsvorgang unterstützt. Der Patient weiß eben zu jeder Zeit, was er tut. Der Patient kann erkennen, ob seine Inhalation erfolgreich war. Eine Selbstbeurteilung, nicht nur eine vom Arzt, ist also möglich, auch zu Hause, auch Wochen später, eben im Alltagsablauf, den der Patient so hat.

„Arzt“ ist ein gutes Stichwort an dieser Stelle. Auch für den Arzt bedeutet dieses einfache Feedback-System, dass er eine sehr gute Kontrolle hat, zum Beispiel im Trainingsablauf. Wir gehen davon aus, dass wir hier ein sehr schönes effizientes Training gestalten können. Das Training des Genuair[®] ist einfach, es ist schneller in der Arztpraxis zu machen, wo auch Zeitdruck immer eine große Rolle spielt. Das Feedback-System zeigt eben auch hier sehr schnell an, ob die Inhalation geklappt hat oder nicht. Das ist von unserer Seite aus schon ein sehr wichtiger Aspekt, den wir in das System technisch haben einfließen lassen.

Es gibt eine Reihe von weiteren Sicherheitsmerkmalen, die den Patienten helfen und wodurch Fehlanwendungen weiter ausgeschlossen werden können. Da gibt es zum Beispiel eine Doppeldosiersperre, die Mehrfachdosierungen effizient verhindert, es gibt ein Lock-out-System, also einen Blockademechanismus, der das Gerät eindeutig blockiert, bevor der Inhalator sozusagen leer wird. Das ist so eindeutig, dass man selbst mit geschlossenen Augen, ohne die Dosisanzeige verfolgen zu müssen, die das Gerät natürlich auch hat, erkennt, dass der Inhalator leer ist. Das meine ich wortwörtlich: Selbst ein blinder Mensch kann erkennen, dass der Inhalator leer ist, weil eben die Dosiertaste sehr eindeutig blockiert wird. All das vermeidet Fehler und hilft dadurch gerade auch älteren Menschen mit schon eingeschränkten feinmotorischen Fähigkeiten, das Gerät noch einwandfrei zu bedienen.

Eine weitere explizite Besonderheit des Genuair[®] ist das hocheffiziente Freisetzungskonzept, das die erfolgreiche und zuverlässige Wirkstoffabgabe in Form eines Pulveraerosols sicherstellt. Das ist eine der Kerntechnologien im Gerät; ich bezeichne es gerne als Herzstück des Systems. Es handelt sich um eine patentierte Zyklontechnologie, die fluodynamisch speziell optimiert wurde und die inspiratorische Atemenergie des Patienten sehr effizient ausnutzt

und eben in die Pulvergenerierung überführt. Dadurch bekommen wir besonders feine lungengängige Partikel, eine hohe Lungendosis, und das eben auch schon bei niedrigen Atemflüssen. In den Behandlungsalltag übersetzt heißt das im Grunde genommen, dass wir hier mit einer breiten Patientengruppe arbeiten können, was die Nutzung des Inhalators angeht. Ob alt, ob jung, ob schwächere Inhalationsprofile – sie alle sind immer noch in der Lage, ein ausreichendes Maß an Feinpartikeln zu generieren, was für den Behandlungsalltag natürlich eine ganz entscheidende Rolle spielen kann.

Es gibt eine Reihe von weiteren Funktionen; ich möchte jetzt gar nicht im Detail auf alles eingehen: Das Gerät kommt anwendungsbereit. Der Patient macht die Packung auf und kann sozusagen ohne weitere Barrieren loslegen. Das System ist sehr manipulationssicher gestellt.

Aber das Beste vielleicht am gesamten Konzept, das, was das Gerät auszeichnet, ist aus meiner Sicht, dass all diese Funktionen und Merkmale, die ich gerade beschrieben habe, in ein äußerst einfaches Nutzungskonzept eingebettet sind. Für den Patienten heißt es wirklich einfach nur: Taste betätigen, Inhalieren. Das ist ein Vorgang, der auch von Leuten mit eingeschränkter Motorik sehr gut beherrschbar ist. Ich sehe deshalb gerade beim Genuair® eine sehr, sehr klare Verbindung zwischen einfacher Bedienung, erfolgreicher Anwendung durch den Patienten und einer eben dadurch auch erhöhten Therapieadhärenz beim Patienten. Ich denke, das ist ein Zusatznutzen, der aus meiner Sicht sehr wohl berücksichtigt werden sollte, auch wenn er sich als technischer Zusatznutzen eigentlich außerhalb des molekularen Umfeldes bewegt. Er umfasst einfach die korrekte Bedienung und unterstreicht diese als wichtige Notwendigkeit einfach noch einmal.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Greguletz. – Wenn ich das jetzt richtig verstanden habe, tragen Sie, zusammengefasst, vor: a) das sehr einfache Nutzungskonzept in Gestalt des aus Ihrer Sicht sehr innovativen bedienerfreundlichen, die Compliance des Patienten erhöhenden Inhalators; b) ein Wirkstoff, der positiv auf Symptomatik und Lebensqualität der Patienten Einfluss nimmt; c) Erhöhung der Sicherheit – ich verweise auf das, was eben gesagt wurde –; und d), wenn ich es richtig verstanden habe, einziger Stoff, der auch bei Patientinnen und Patienten mit Niereninsuffizienz angewendet werden kann. Das waren so die Kernpunkte, die ich für mich jetzt hier notiert habe. Ich frage: Gibt es dazu Fragestellungen? – Frau, Wieseler, bitte schön.

Frau Dr. Wieseler: Ich möchte zunächst noch einmal auf die Frage der Studiendauer eingehen. Sie haben ja ausgeführt, dass Sie die Studien, die Sie für den direkten Vergleich eingereicht haben, für relevant halten. Wie gesagt: Wir haben diese Studien bewertet. Die Studien haben eine Dauer von 2 und 6 Wochen. Sie haben auch auf die Guidelines der Zulassungsbehörden Bezug genommen. Wenn wir diese Studien sehen, stellen wir uns natürlich die Frage: Sind diese Studien geeignet, eine Aussage zum Zusatznutzen Ihres Präparates zu machen? Dabei müssen wir berücksichtigen, dass es sich bei der COPD um eine chronische Erkrankung handelt und bei Acilidinium um ein Präparat, das in der Dauertherapie eingesetzt werden soll; also die Patienten mit dieser Erkrankung müssen im Grunde genommen den Rest ihres Lebens behandelt werden. In dieser Konstellation halten wir 2 und 6 Wochen einfach für zu kurz, um Aussagen zum Zusatznutzen dieses Präparates zu machen. Ich denke, wir befinden uns da in Übereinstimmung mit den Zulassungsbehörden. Die Zulassungsbehörden sehen für Exazerbationen – darauf haben Sie ja auch selbst hingewiesen – mindes-

tens ein Jahr als Studiendauer vor, möchten für die Symptomatik eine Wirksamkeit in Studien von 12 und 24 Wochen Dauer messen, verlangen aber in dieser Situation dann trotzdem für etwas, was Sie als Benefit bezeichnen, längere Studien von mindestens einem Jahr. Ich denke, unsere Einschätzung, dass 2 und 6 Wochen zu kurz sind, stimmt hier mit der Einschätzung der Zulassungsbehörden zur Bewertung dieser Präparate in der Dauertherapie überein.

Zu Ihrem zweiten Punkt: Dass die Bewertung der Sicherheit über einen Fachinformationsvergleich vorgenommen wurde, halte ich für methodisch nicht geeignet, um einen Effekt nachzuweisen.

Zu dem dritten Punkt, Ihrer Beschreibung der Vorteile, die der Inhalator durch seine technischen Eigenschaften bildet. Sie sprechen davon, dass die einfache Bedienung des Inhalators dazu führt, dass Ihr Medikament besser appliziert werden kann und dass die Patienten diesen Inhalator präferieren, weil er so einfach zu bedienen ist. Zugleich postulieren Sie eine bessere Sicherheit durch die einfache Bedienung des Inhalators. Das sind Dinge, die Sie aus meiner Sicht alle messen und nachweisen müssten. Also: Wenn Ihr Präparat das Medikament besser appliziert und zum Beispiel zu einer erhöhten Compliance der Patienten führt, weil die Bedienung einfacher ist, würde ich erwarten, dass Sie bessere klinische Effekte unter Ihrem Medikament sehen. Ich würde erwarten, dass eine höhere Zufriedenheit des Patienten mit einer Applikation sich in einer besseren Lebensqualität abbildet und dass Sie die postulierte höhere Sicherheit im Nebenwirkungsprofil sehen, und zwar dann in randomisierten Studien, die Sie mit Ihrem Präparat durchführen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Zunächst Frau Teupen und dann Herr Anders vom BPI. – Frau Teupen, bitte.

Frau Teupen: Danke. – Frau Wieseler hat noch einmal auf die Lebensqualität hingewiesen. Das sind auch Fragen, die wir haben. Sie berichten ja über die Patientenzufriedenheit, Patientenpräferenz, besseres Treppensteigen. Vielleicht können Sie das auch noch einmal im Kontext zur Lebensqualität erklären, die ja noch etwas anderes abbildet, und auch sagen – das passt vielleicht ein bisschen zu Frau Wieseler –, ob sich das dann auch in den Daten widerspiegelt.

Frau Dr. Plate (Almirall Hermal): Zur Lebensqualität nehme ich gerne noch einmal Stellung. Insbesondere auch bei unseren placebokontrollierten Studien konnten wir da ganz klar eine Verbesserung sehen. Die Lebensqualität wurde mittels EQ-5D und St. George's Respiratory Questionnaire gemessen. Man konnte in unserer Studie – es handelt sich um die 24-wöchige ATTAIN-Studie – den ganz klaren Effekt sehen, dass die Lebensqualität, mittels dieses Symptoms Questionnaire Score gemessen, deutlich verbessert werden konnte. Dort haben wir einen Wert von minus 4,6 Einheiten erzielt. Das ist ein ziemlich bedeutsamer Wert für ein Anticholinergikum. Das spiegelt sich eben auch im Patientenalltag wider. Gerade diese Thematik, die ich vorhin ausgeführt habe – Treppensteigen, morgendliche Routine –, konnte deutlich verbessert werden. Das ist eben das, was die Patienten in ihrem Alltag tatsächlich einschränkt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Jetzt Herr Anders, Herr Lack, Frau Müller.

Herr Anders (BPI): Ich würde gerne kurz auf das Statement von Frau Wieseler eingehen. Wenn ich Sie eben richtig verstanden habe, Frau Wieseler, sagten Sie, dass die Aussagen in der Fachinformation für Sie nicht relevant für die Nutzenbewertung seien. Die Verfahrensordnung sieht das aber ausdrücklich vor. Also in der Verfahrensordnung ist ausdrücklich geregelt, dass der Nachweis des Zusatznutzens nicht nur, aber auch auf Grundlage der Fachinformation erfolgt. Das nur einmal als Kommentar dazu.

Ein zweiter Aspekt, den ich kurz ansprechen möchte, ist die Frage: Was ist eigentlich eine Bewertung? Mir scheint das ein wenig semantisch geprägt zu sein. Wir verstehen Bewertung so, dass man sich die Studien in jedem Fall anschaut und die Studienergebnisse interpretiert und dann auf der Ebene der Frage, welche Verlässlichkeit und welche Bedeutung diese Aussagen haben, in dem konkreten Verfahren eine Aussage trifft, aber nicht dahin gehend, dass man Studien aufgrund ihrer Dauer von vornherein aus der Bewertung ausschließt.

Anderes ist in einem so frühen Stadium der Nutzenbewertung nicht sachgerecht; denn die geforderten Langzeitstudien für Exazerbationen von einem Jahr können eben nur sehr bedingt zum Zeitpunkt des Marktzugangs vorliegen. Von daher stellt es sich für uns immer ein bisschen so dar: Jeder sagt, wir bewerten. Aber wir verstehen scheinbar etwas sehr Unterschiedliches darunter, was Bewertung heißt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Lack, Frau Müller, Herr Schaaber, Herr Kögler, Frau Nahnauer. Bitte.

Herr Lack: Ich habe noch eine Frage zu Ihrer Stellungnahme. Almirall stellt in seiner Stellungnahme noch einmal kurz alles dar, was in den einzelnen Studien, in den direkt vergleichenden Studien oder auch im indirekten Vergleich, zum Teil statistisch signifikant, zu sehen ist. Im indirekten Vergleich ist es zum Teil nur eine numerische Überlegenheit. Nur um für mich einmal klarzubekommen, ob ich etwas falsch gelesen habe oder ob es missverständlich ausgedrückt ist: Sie stellen auf Seite 15 Ihrer Stellungnahme die Ergebnisse zusammenfassend dar. Dort steht: Sie leiten einen Zusatznutzen für Acclidinium aufgrund der „Linderung von COPD-Symptomen“ ab. Das konnte ich nachvollziehen, das war ja im direkten Vergleich. Ich möchte mich jetzt nicht zur Studiendauer äußern. Dann geht es um die weniger eingeschränkte Aktivität; das war auch aus dem direkten Vergleich. Dann aber kommt es: Acclidinium zeigt eine „Verringerung der Anzahl von Exazerbationen und Hospitalisierungen, eine bedeutende Verbesserung der Lebensqualität“ usw. Dann kommt die Behandlungssicherheit wegen dem Device. – Eine Verringerung der Anzahl der Exazerbationen und Hospitalisierungen machen Sie aber vorher gar nicht geltend. Sie sagen, Acclidinium sei gegenüber Tiotropium im indirekten Vergleich zumindest gleichwertig. Ich weiß nicht, woher diese Äußerung jetzt kommt. Beziehen Sie das alleine auf den Placebovergleich?

Frau Dr. Plate (Almirall Hermal): Ja, das ist korrekt.

Herr Lack: Okay, es ist nur Placebovergleich. Warum leiten Sie dann aber einen Zusatznutzen gegenüber Tiotropium ab? Das war jetzt für mich missverständlich. Aber gut, das haben Sie jetzt beantwortet, dass Sie das – –

Frau Baecke (Almirall Hermal): Ich würde dazu gerne noch etwas sagen.

Herr Lack: Ich war noch nicht fertig.

Frau Baecke (Almirall Hermal): Nur zu dieser Frage.

Herr Lack: Machen Sie ruhig. Dann mache ich danach weiter.

Frau Baecke (Almirall Hermal): Okay. Entschuldigung. – Exazerbationen und Hospitalisierungen haben wir im indirekten Vergleich dargestellt und haben dort gegenüber Tiotropiumbromid keine signifikante Überlegenheit gezeigt, aber eine Tendenz zur Überlegenheit. Daher kommt auch dieser Ausspruch hinsichtlich des Zusatznutzens, also dass es ein bisschen darauf hindeutet.

Herr Lack: Okay. – Also ist er ein insignifikanter, also weder bei Exazerbationen noch bei Hospitalisierungen signifikant.

Und die Lebensqualität? Sie schreiben in der Stellungnahme immer, es wäre zumindest von einer Gleichwertigkeit auszugehen, nicht einmal, dass es eine Überlegenheit hat. Die Lebensqualität in den Kurzzeitstudien im direkten Vergleich ist ja gar nicht untersucht worden. Da haben Sie ja nur die Zufriedenheit.

Frau Baecke (Almirall Hermal): Genau.

Herr Lack: Okay. – Nur, dass mir das noch einmal deutlich wurde. Danke.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Ich wollte noch einmal ganz kurz an das anknüpfen, was Frau Wieseler unter anderem eben thematisiert hat. Ich habe eine Frage bezüglich des Applikationssystems. Richtig, in diesem Krankheitsgebiet ist es im Prinzip sehr wichtig, wie etwas appliziert wird. Nun gibt es da ja entscheidende Punkte. Einer ist: Wie viel wird wirklich pulmonal appliziert, und wie viel wird verschluckt? Können Sie dazu etwas sagen?

Die zweite Frage ist die Frage der Synchronisation. Wird wirklich in dem Moment inhaliert, in dem der Wirkstoff freigesetzt wird? Bei der Frage, ob sich das direkt in der Patientenzufriedenheit niederschlägt, würde ich von Ihnen gerne noch einmal hören, wo Sie da den Zusammenhang sehen. Man kann ja ein Inhalationssystem haben, das einfach zu bedienen ist, mit dem der Patient erst einmal kurzfristig gut klarkommt, bei dem aber 90 Prozent des Wirkstoffes an der Rachenhinterwand landen und verschluckt werden. Können Sie sich noch einmal dazu äußern, inwiefern Sie sehen, dass sich das dann eben auch in der Wirksamkeit über eine längere Zeit und auch in der Lebensqualität zeigt? Denn das ist ja das eigentlich Entscheidende.

Herr Hecken (Vorsitzender): Wer möchte von Ihnen antworten? – Herr Greguletz.

Herr Greguletz (Almirall Sofotec): Vielleicht grundsätzlich ein ganz kurzer Kommentar bezüglich Aktivität und Freisetzung. Was sehen wir hier tatsächlich? Es gibt eine ganz interessante Lungendepositionsstudie, auf die ich mich kurz beziehen möchte. Ich denke, dort haben wir die stärkste Korrelation zwischen dem, was wir in vitro sehen, was wir vom Inhalator aus generieren und was wir tatsächlich in der Lunge wiederfinden. Man konnte in dieser Studie sehr schön sehen, dass wir tatsächlich eine Lungendeposition oberhalb von 30 Prozent bekommen haben. Tatsächlich Lungendeposition, also zentrale Region. Die entsprechende

Freisetzungsqualität war also ganz klar auch im In-vivo-Bild erkennbar; dies war im Patienten angekommen.

Das Interessante bei dieser Studie war für mich, dass naturgemäß, weil eben verschiedene Menschen Inhalationen bzw. entsprechende Daten für diese Studie geliefert haben, ein Spektrum von Plusraten von verschiedenen Atemstromstärken auftrat, also einmal in den Behandlungsalltag übersetzt: verschiedene Stärken im Profilbild. Trotzdem konnte für alle dieses Depositionsbild erzeugt werden. Hier besteht also aus unserer Sicht ein klarer Zusammenhang zu dem technischen Konzept, das dahintersteht.

Die Zyklontechnologie, die wir hier einsetzen, hat ein paar fluiddynamisch konstruierte und bewusste Eigenschaften, die wir eingebracht haben, um das System tolerant gegenüber Atemflüssen von verschiedenen Profilen zu machen. Wir haben eben eine Art verzögerte Freisetzung, die sich nicht in Millisekunden abspielt, sondern über einen gewissen Inhalationsvorgang aufrechterhalten bleibt. Das haben wir in dieser Lungendepositionsstudie auch klar als Endergebnis gesehen. Das war für mich als jemand, der ein bisschen die Depositionscharakteristika beobachtet, die wir so am Markt haben, ein ziemlich beeindruckendes Bild. Da sind wir bei den Besten mit dabei. Natürlich kommt dazu, dass Acridinium selbstverständlich sein Wirkbild liefern muss. Das eine ist der eigentliche Freisetzungsfall, das andere ist dann das, was das Molekül letztendlich daraus macht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Haben Sie auch Vergleiche zu dem, was Therapiestandard ist? Das wäre ja eigentlich das Interessantere.

Herr Greguletz (Almirall Sofotec): Nicht in der Studie direkt. Das ist immer ein bisschen schwierig. In der Regel kommt eben ein System zum Einsatz und wird dann in dieser szintigrafischen Messung genauer betrachtet. Aber es gibt natürlich in dem Bereich andere Studien. Ich kann da jetzt nur quer vergleichen, es ist vielleicht nicht immer ein perfekter Vergleich, man muss es aber, denke ich, an dieser Stelle so machen, weil in diesen Studien normalerweise eben nicht alle Inhalatoren sozusagen gegeneinander antreten. Aber man sieht sehr klar, dass der Genuair®-Inhalator hier mit seinem Freisetzungssystem mit unter den besten Systemen ist, was die entsprechende Feinpartikeldosisgenerierung angeht. Mehr als 30 Prozent der abgegebenen Dosis werden tatsächlich lungenseitig deponiert.

Herr Hecken (Vorsitzender): Aber ein unmittelbarer Vergleich in der Studie zwischen verschiedenen Inhalatoren hat nicht stattgefunden?

Herr Greguletz (Almirall Sofotec): Nicht in dieser Depositionsstudie; das muss ich leider sagen. Es ist leider immer schwierig, weil man sozusagen eine Phalanx von Inhalatoren hätte, gegen die man dann vergleichen müsste, und der Wirkstoffvergleich ist auch nicht immer so aussagekräftig. Es ist ganz interessant vom Gesamtbild. Deshalb machen wir das.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Schaaber, bitte.

Herr Schaaber: Ich möchte mich noch einmal vergewissern, dass ich das richtig verstanden habe, was die Lebensqualität angeht. Also, Sie haben da nur gegenüber Placebo eine Überlegenheit festgestellt und nicht gegenüber einer aktiven Substanz? Ist das richtig?

Frau Baecke (Almirall Hermal): Das ist richtig. Im indirekten Vergleich sehen wir ganz knapp keine signifikante Überlegenheit, haben einen p-Wert von 0,051. Übersetzt heißt das: Von 100 Patienten haben 94,9 Patienten einen Lebensqualitätsvorteil. Wenn man jetzt den Signifikanzlevel heruntersetzen würde, wäre es signifikant. Es ist an der Grenze zur Evidenz, also schon sehr deutlich zu sehen. Die Tendenz ist da.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Schaaber, möchten Sie noch nachfragen?

Herr Schaaber: Nein, eigentlich beantwortet das meine Frage. Es ist kein signifikantes Ergebnis.

Herr Hecken (Vorsitzender): Richtig. – Dann haben wir Herrn Kögler. Bitte.

Herr Kögler (Boehringer Ingelheim Pharma): Ich wollte zwei Punkte noch einmal ansprechen. Eines möchte ich kurz zum Thema Niereninsuffizienz klarstellen: Es ist keinesfalls so, das Tiotropium bei Patienten mit Niereninsuffizienz kontraindiziert ist. Das gilt im Übrigen auch für das Produkt Seebri® der Firma Novartis. Es ist nicht kontraindiziert bei Patienten mit Nierensuffizienz; das ist hier etwas vereinfachend dargestellt worden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Das heißt, die Zusammenfassung, die ich eben gegeben habe, in der ich gesagt habe, es sei das einzige Präparat, das für Patienten mit Nierensuffizienz in Betracht käme, war falsch, obgleich ich gemeint hatte, exakt das zu wiederholen, was vorgetragen worden ist? Sie relativieren also diese Aussage? – Okay, danke.

Herr Kögler (Boehringer Ingelheim Pharma): Ich relativiere das. Die Fachinformation zu unserem Produkt und zu dem Produkt von Novartis sagt aus, dass bei Patienten mit Niereninsuffizienz Nutzen und Risiken sorgfältig abgewogen werden sollen, aber eine Kontraindikation besteht nicht.

Zweitens zur Relevanz der Fachinformation für die Nutzenbewertung: In der Fachinformation finden sich nach meiner Kenntnis keine Aussagen zum Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sondern ausschließlich Aussagen, die den Placebovergleich betreffen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Nahnauer, bitte.

Frau Dr. Nahnauer: Ich möchte zum einen fragen, um welche Art von Inhalator es sich handelt: Novolizer®, EasyHaler® usw. In welche der schon am Markt befindlichen Inhalatorenreihen reihen Sie sich also ein?

Die zweite Frage ist: Können Sie Aussagen zu kardiovaskulären Nebenwirkungen machen?

Herr Greguletz (Almirall Sofotec): Soll ich vielleicht kurz zum Device etwas sagen?

Herr Hecken (Vorsitzender): Gern.

Herr Greguletz (Almirall Sofotec): Ich höre des Öfteren auf Kongressen am Poster – das ist immer die erste Reaktion –: Das ist doch ein grüner Novolizer®. Das ist doch kein neues Device. Ich versuche dann immer, das ein bisschen zu erklären. Es ist definitiv so, dass das System dem Novolizer® ähnlich ist, vor allem, was das Bedienkonzept angeht. Den Novolizer® haben wir auch vor vielen Jahren entwickelt.

Der Genuair® stellt aber ganz klar eine konsequente Weiterentwicklung dar. Er hat zum Beispiel die schönen Designfeatures und das einfache Benutzerkonzept – betätigen, inhalieren, fertig – übernommen. Aber es gibt eine Sammlung von Verbesserungen ganz konkreter Art. Der Zyklon wurde fluiddynamisch optimiert. Wir haben das System, was die Impaktionswirkung angeht, stärker und schneller gemacht. Das System liefert jetzt bei kleineren Inhalationsvolumina entsprechend die vollständige Freisetzung. Es gibt, wie gesagt, weitere Sicherheitsfeatures. Das System wurde um weitere Sicherheitsfaktoren ergänzt, zum Beispiel um Lock-out. Das Gerät ist fertig für den Einsatz. Die Montage, die man zum Beispiel beim Novolizer® hat, entfällt. Das System ist geschlossen, kommt fertig, die Plattformbasis ist aber eine ähnliche, was die entsprechende Grundfunktionalität angeht. Das heißt, es ist ebenfalls ein breath-actuated Gerät – ich muss gerade überlegen, wie es auf Deutsch heißt –, also ein ateminduziertes, atembetätigtes Gerät. Das ist das Grundkonzept.

Das heißt, das Thema Autokoordination – das kam, glaube ich, vorhin einmal kurz in der Diskussion auf – ist auch hier komplett unter Kontrolle. Das System liefert bei Einatmung mit der Atemströmung sozusagen automatisch den entsprechenden Feinpartikeloutput, begleitet von einer Reihe von Rückmeldungen, von Feedback, sodass der Patient weiß, dass er erfolgreich inhaliert hat.

Um die Beantwortung der Frage kurz abzuschließen: Es gibt eine Verwandtschaft mit dem Novolizer®. Aber es ist definitiv eine Weiterentwicklung in einigen sehr konkreten Punkten, gerade was die Fluiddynamik, weitere Sicherheitsfunktionen etc. angeht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Nahnauer, beantwortet das Ihre Frage?

Frau Dr. Nahnauer: Ja, danke. Aber nur die erste.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja, die zweite muss jetzt beantwortet werden.

Frau Dr. Plate (Almirall Hermal): Zu der zweiten Frage würde ich jetzt Stellung nehmen. Wir haben in den gepoolten Sicherheitsdaten kein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko gesehen. Das heißt, sowohl die Daten zu Herzinfarkt als auch Schlaganfall, also die typischen Untersuchungen, waren neutral. Auch im indirekten Vergleich wurde bei beiden Substanzen kein Unterschied hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit gesehen. Die Firma setzt jetzt als Information für die FDA – dies ist eine Auflage der FDA – noch eine kardiovaskuläre Sicherheitsstudie mit einem großen Patientenkollektiv auf, die dann über fünf Jahre laufen wird.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Nahnauer, bitte ihre Nachfrage.

Frau Dr. Nahnauer: Von der EMA sind Sie nicht beauftragt?

Frau Dr. Plate (Almirall Hermal): Nein, wir sind von der FDA beauftragt. Das ist Auflage der FDA.

Frau Dr. Nahnauer: Das ist interessant, weil ich es im EPAR anders lese.

Herr Dr. Prechtl (Almirall Hermal): Lassen wir das einfach in dem Moment so stehen. – Ich würde trotzdem noch ganz gerne etwas zum Thema Sicherheit sagen. Wir wollten natürlich

nicht suggerieren, dass Tiotropium bei Niereninsuffizienz kontraindiziert sei. Es ist eben nur so – das wollte ich noch einmal kurz klarstellen –, dass bei Niereninsuffizienz eine Dosisanpassung von Acclidiniumbromid im Gegensatz zu Tiotropium nicht erforderlich ist.

Ich würde, wenn ich darf, gern noch ganz kurz etwas zum Thema Studiendauer sagen und auf Frau Wieseler erwidern; es ist leider schon ein bisschen her.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja, Sie dürfen. Frau Wieseler kommt sofort danach. Also, bitte schön.

Herr Dr. Pechtl (Almirall Hermal): Es ist ja letzten Endes ein bisschen eine philosophische Fragestellung, wo man den Cut-off zieht: bei 24 Wochen, bei 12 Wochen, bei 6 Wochen. Natürlich sind wir uns alle einig, dass wir für Therapien, die als Dauertherapien angelegt sind, gerne Daten aus langfristigen Studien hätten. Nichtsdestotrotz befinden wir uns aus meiner Sicht eben im Stadium der frühen Nutzenbewertung, und aus dem Grund wäre es im Sinne der Berücksichtigung der Gesamtevidenz sehr hilfreich, auch kürzer laufende Studien zu berücksichtigen, was ja in anderen Ländern, siehe Niederlande, auch getan wird. Das wollte ich zu dem Thema einfach noch einmal sagen. Dann würde ich jetzt, wenn keine weiteren Fragen bestehen – –

Herr Hecken (Vorsitzender): Doch, es gibt Fragen. Wobei ich sage: Frühe Nutzenbewertung bedeutet nicht Nutzenbewertung auf der Basis nicht nachgewiesener oder nicht hinreichend dargelegter Evidenz. Wir machen im Rahmen der frühen Nutzenbewertung keine vorläufige, irgendwie geartete Nutzenbewertung, sondern hier sind die Evidenzmaßstäbe zugrunde zu legen, die an eine vernünftige Bewertung anzulegen sind. Darauf weise ich hin, weil Sie das jetzt bereits zum zweiten Mal gesagt haben. Man sollte aus der Begrifflichkeit „Frühe Nutzenbewertung“ in § 35 SGB V nicht schließen, dass es sich um eine solche handelt, die nur irgendwie vorläufigen Charakter hat oder in irgendeiner Form auf der Basis von weniger tragfähigen Fakten angestellt wird. Dies sage ich nur der begrifflichen Klarheit willen. – Frau Wieseler, bitte schön.

Frau Dr. Wieseler: Drei Punkte von meiner Seite. Ich möchte auch noch einmal auf den Beitrag zur Lebensqualität zurückkommen. Sie hatten darauf hingewiesen, dass Sie aus der ATTAIN-Studie nachgewiesen haben, dass das Präparat die Lebensqualität verbessert. Die ATTAIN-Studie ist eine placebokontrollierte Studie. Sie können aus dieser Studie also keine Aussagen zum Zusatznutzen bezüglich der Lebensqualität im Vergleich zu Tiotropium machen. Das einfach noch einmal zur Klarstellung.

Ich glaube, Herr Anders hat mich missverstanden. Ich habe nicht gesagt, dass die Fachinformation nicht relevant ist. Ich habe nur gesagt, dass sie nicht geeignet ist, Effekte zu beschreiben, und damit ist sie nicht geeignet, einen Zusatznutzen nach den Standards der EbM nachzuweisen.

Zu der letzten Antwort zur Studiendauer: Ich denke, dass die frühe Nutzenbewertung nach wie vor einen Zusatznutzen beschreiben und diesen Zusatznutzen in seiner Sicherheit beschreiben möchte. Sie möchte eben nicht zum Beispiel erste Hinweise auf eine Wirksamkeit beschreiben. Ihre Studiendauer von 2 und 6 Wochen ist sehr weit entfernt von dem, was bei dieser Dauertherapie angemessen wäre, um Effekte nachweisen zu können. Wir reden ja nicht davon, dass Sie die relevanten Grenzen knapp unterschritten haben, sondern Sie haben hier eine 2- und eine 6-Wochen-Studie, und das ist schon sehr kurz.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Wieseler. – Herr Professor Magnussen, bitte.

Herr Prof. Dr. Magnussen (Pneumologisches Forschungsinstitut): Ich bin vom Pneumologischen Forschungsinstitut an der Lungenklinik in Großhansdorf und als Arzt an den Studien im Design und in der Durchführung beteiligt gewesen und tauche auch als Mitautor in einigen der Veröffentlichungen auf. Soweit mein Hintergrund.

Ich möchte eine kurze Bemerkung zu der klinischen Bedeutung dieser Substanz machen; denn das ist meiner Auffassung nach bisher ein bisschen untergegangen. Die COPD ist eine sehr häufige Erkrankung, die mit einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität einhergehen kann. Die Anticholinergika, insbesondere Tiotropium, haben dazu geführt, dass ein besonders gutes bronchodilatatorisches, also atemwegserweiterndes Medikament vor Jahren auf dem Markt gekommen ist. Heute ist das Anticholinergikum Tiotropium *das* Medikament, mit dem Patienten mit COPD behandelt werden. Aber Tiotropium ist für eine einmal-tägliche Anwendung zugelassen. Das heißt: Sie inhalieren dieses Medikament morgens. Jedes Medikament, das Sie am nächsten Tag wieder inhalieren wollen, muss sich in seiner Wirkung abschwächen, weil Sie sonst eine Akkumulation der Wirkung hätten. Das heißt also, erst kommt ein guter Effekt, der lässt dann über die Zeit nach, und am nächsten Morgen müssen Sie wieder inhalieren; das ist kurz, nachdem Sie das Minimum der Wirkung haben. Das sind die frühen Morgenstunden.

Jeder Kliniker, der sich mit diesem Krankheitsbild beschäftigt, weiß, dass gerade die frühen Morgenstunden ein großes Problem bei den Patienten darstellen, weil sie da die meisten Beschwerden haben und am meisten in ihrer Leistungsfähigkeit und Aktivität eingeschränkt sind und über besondere Symptome klagen. Daher ist es für uns aus klinischer Sicht sinnvoll, neben dem zweifelsohne ausgezeichneten Medikament Tiotropium ein Medikament zu haben, welches zweimal am Tag angewendet werden kann, weil mit der zweimal täglichen Anwendung die morgendlichen Symptome besser abgedeckt werden können als mit der einmal täglichen Anwendung. Das haben die bisherigen Studien gezeigt.

Wenn wir jetzt über die richtigen und völlig sachgerechten Einwände reden – Dauer der Studie, Eignung, Placebokontrolle oder keine Placebokontrolle –, möchte ich Sie nur darum bitten, nicht zu vergessen, dass wir mit diesem Medikament eine wirkliche Bereicherung im Bereich Anticholinergikatherapie bei Patienten mit COPD haben. Wir wissen ja, dass es auch bei der COPD unterschiedliche Phänotypen der Patienten gibt. Aus diesem Grunde wollen wir auch bei COPD eine personalisierte Medizin haben, mit der wir besonders die frühmorgendlichen Symptome behandeln können. Das nur als allgemeine Bemerkung dazu. – Danke schön.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Magnussen. – Frau Günther und Herr Wilken. Bitte.

Frau Günther: Inwiefern haben Sie Patienten im COPD-Stadium IV in Ihrer Nutzenbewertung berücksichtigt?

Frau Baecke (Almirall Hermal): Die Einschlusskriterien der Studien lauteten: Patienten der Stufe II bis III. Einzelne Patienten waren dann zu Beginn der Studie bereits in der Phase IV. Aber Phase-IV-Patienten sind in der Studie eine Minderheit.

Frau Günther: Also liegen zu dieser Patientengruppe eigentlich keine Daten vor?

Frau Baecke (Almirall Hermal): Das kann man so sagen.

Frau Günther: Könnten Sie die Patientenzahlen beziffern, die sich im Stadium III und IV befinden? Sie hatten ja nur Angaben zur Gesamtpopulation des Anwendungsgebietes gemacht.

Frau Baecke (Almirall Hermal): Da müsste ich in die Unterlagen schauen. – Darf ich die Frage zurückstellen und in zwei Minuten beantworten?

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja, das dürfen Sie.

Frau Baecke (Almirall Hermal): Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Wilken, dann Frau Nahnauer und Frau Grell.

Herr Dr. Wilken (BPI): Ich möchte noch einmal kurz auf die Frage der Studiendauer eingehen und zwei Zitate aus dem IQWiG-Bericht vortragen. Es wird dort ausgeführt, dass es fraglich sei,

ob Studien mit einer Dauer von 12 Wochen oder weniger verlässliche Erkenntnisse zum Nachweis des Nutzens bzw. Zusatznutzens ... beitragen können.

Und es wird gesagt, dass diese

beiden Studien aufgrund ihrer kurzen Dauer nicht mit ausreichender Sicherheit eine Aussage zum Nutzen und Zusatznutzen der beiden Komparatoren in der Dauertherapie der COPD

erlauben. Wenn man das voraussetzt, haben wir also die Frage, ob Sicherheit gegeben ist. Für die Beantwortung der Frage nach der Sicherheit sehen wir es eigentlich an der Stelle als erforderlich an, das Instrumentarium zu nutzen, das die Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung bietet, also beispielsweise über die Abstufung „Beleg, Hinweis, Anhaltspunkt“ zu einer Aussage zu kommen, oder auch weitere Studien zu beauftragen, aber nicht, die vorhandene Evidenz komplett unberücksichtigt zu lassen. Das IQWiG sagt ja eigentlich selber, dass es nicht komplett sicher ist, diese Studien auszuschließen, tut es im Endeffekt aber und nutzt das zur Verfügung stehende Instrumentarium nicht in der angemessenen Art und Weise.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Wilken. – Frau Nahnauer und dann Frau Grell.

Frau Dr. Nahnauer: Herr Magnussen, es hat mich ein bisschen verwundert, dass die zweimalige Gabe jetzt das Nonplusultra sein soll versus der einmaligen Gabe. In den Anhörungen davor wurde einem immer suggeriert, dass weniger Einnehmen die Patienten-Compliance erhöht. Aber unabhängig davon glaube ich einfach, dass das mit der unterschiedlichen Halbwertszeit der Substanzen zusammenhängt. Was für eine einmalige Gabe zugelassen ist, hat offensichtlich eine längere Halbwertszeit als Acridiniumbromid.

Herr Prof. Dr. Magnussen (Pneumologisches Forschungsinstitut): Also erstens habe ich nicht gesagt: „Nonplusultra“, sondern habe gesagt: Wir wünschen uns als Kliniker ein breiteres Spektrum in der Anwendbarkeit der Substanz.

Zweitens liegt da, glaube ich, ein ganz wesentliches Missverständnis vor. Es ist nach allen Daten, die vorliegen, unbestritten, dass das Abklingen des bronchodilatatorischen Effektes über die Zeit bei einer einmaligen Gabe anders aussieht als bei einer zweimaligen Gabe. Das gilt nicht nur für die Anticholinergika, das gilt auch für die Beta-Sympathomimetika, zum Beispiel Formoterol. Während der Wirkverlauf bei der einmaligen Gabe durch einen großen Bogen beschrieben werden kann, kann er bei der zweimaligen Gabe durch zwei kürzere Bögen beschrieben werden. Wenn Sie abends noch einmal einatmen, dann haben Sie während der Nacht eine bessere Bronchodilatation. Dies ist unzweifelhaft und ist auch von den jeweiligen Behörden so beschrieben worden. Und darin liegt ein Vorteil für die Patienten, die besonders über diese morgendliche Symptomatik klagen. Das ist nicht das Nonplusultra, sondern das erlaubt uns, eine differenziertere Therapie bei diesen Patienten durchzuführen. Das ist das, was ich aus klinischer Sicht gerne betonen möchte. Wir wünschen uns eben eine bessere Möglichkeit in der Auswahl der Therapie bei unseren Patienten. So möchte ich das verstanden wissen. – Ist Ihre Frage damit beantwortet?

Frau Dr. Nahnauer: Ich habe nicht von der Substanz gesprochen, sondern von der Applikationshäufigkeit ganz allgemein.

Herr Prof. Dr. Magnussen (Pneumologisches Forschungsinstitut): Darf ich dazu noch kurz etwas sagen?

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja. Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Magnussen (Pneumologisches Forschungsinstitut): Das ist ein ganz wichtiger Punkt. Diesbezüglich zieht sich auch ein Irrtum durch die Literatur: Wenn Sie einen Patienten mit Hypertonie behandeln, dann hat er in der Regel keine Beschwerden. Dann ist der glücklich, wenn er das Medikament nur einmal am Tag nehmen muss, weil er sowieso keine Beschwerden hat. Bei unseren Patienten mit COPD ist das etwas ganz anderes. Diese Patienten haben Luftnot und wollen, dass die Luftnot und damit zusammenhängende Beschwerden weniger werden. Denen ist völlig egal, wie oft sie einatmen müssen, Hauptsache, die Beschwerden sind weg. Das heißt, wenn sie aufgrund der Pharmakokinetik und aufgrund des Wirksamkeitsprofils der Substanz die Möglichkeit haben, eine zusätzliche abendliche Inhalation durchzuführen, um morgens besser in den Tag zu kommen, dann vermindert das nicht die Compliance, sondern verbessert sie. Da ist ein riesiger Unterschied zwischen Krankheiten, bei denen die Einnahme eines Medikamentes symptomgetrieben ist, und Krankheiten, bei denen die Medikamenteneinnahme auf prognostische Wirkungen irgendwann einmal nach 10 oder 20 Jahren abzielt, also ob dann der Schlaganfall häufiger kommt oder was auch immer. Wir haben es hier mit symptomatischen Patienten zu tun, die weniger Beschwerden haben möchten. Und diese sind auch bereit, das Medikament zu nehmen. – Was das klar genug?

Frau Dr. Nahnauer: Es war nicht klar, aber – –

Herr Prof. Dr. Magnussen (Pneumologisches Forschungsinstitut): Das war nicht klar?

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Grell.

Frau Dr. Grell: Nein, das ist mir angesichts der erheblichen Unterschiede in der Halbwertszeit überhaupt nicht klar. Wenn ich einen Patienten habe, der insbesondere morgens eine Bedürftigkeit hat, könnte ich auch Tiotropium mit einer Halbwertszeit von über 24 Stunden abends inhalieren. Und wenn ich eine Halbwertszeit von 2 bis 3 Stunden wie bei Acclidinium habe, dann komme ich, auch wenn ich abends inhaliere, nicht morgens um 8 Uhr hin. Also insofern verstehe ich das überhaupt nicht.

Aber das war nicht meine eigentliche Frage, sondern meine Frage geht noch einmal dahin: Sie hatten ja dargestellt, dass Sie ein besonderes Device, einen neuen MDPI haben, der von hoher Bedeutung für Sie ist. Ich habe mir die lokalen Nebenwirkungen im Rachenraum angeguckt: Laut Fachinformation liegen die weit über Tiotropium. Sehen Sie dort gar keinen Zusammenhang?

Herr Greguletz (Almirall Sofotec): Zum medizinischen Zusammenhang kann ich dazu jetzt nichts sagen, weil wir ja von der Device-Seite kommen. Ich möchte nur betonen, dass wir vom Freisetzungskonzept her das getan haben, was wir können, eben eine maximale Deposition zu unterstützen. Aber da mischt sich eben die Situation mit dem klinischen Feld; auf diesem traue ich mir keine Argumentation zu. Sorry.

Frau Dr. Grell: Laut Fachinformation liegen Sie im Bereich Nasopharynx bei häufig und Tiotropium bei selten. Das ist doch ein großer Unterschied – ohne dass wir direkte Vergleiche haben.

Frau Dr. Plate (Almirall Hermal): Gut. Also, wenn man jetzt dem Kommentar von Frau Wieseler folgt, sind ja die Fachinformationen sowieso nicht unbedingt – –

Herr Hecken (Vorsitzender): Das hat sie nicht gesagt.

Frau Dr. Plate (Almirall Hermal): Okay. – Ich möchte den Wortlaut lieber nicht konkret wiederholen, weil ich ihn nicht genau auswendig kann. Aber lassen wir es so stehen, wie es Frau Wieseler vorhin gesagt hat. Auf jeden Fall steht ja insofern Aussage gegen Aussage, ob man jetzt im Fachinformationvergleich die anticholinergen Nebenwirkungen betrachtet, wo das bei dem einen Präparat häufig und bei dem anderen Präparat gelegentlich auftritt. Im Nasopharynx-Bereich führen Sie jetzt an, dass das bei Acclidiniumbromid häufig auftritt, wobei ich in der Systemklasse – also unter dem Punkt 4.8 und unter dem Punkt 4.9 – diese Angabe nicht finde. Vielleicht können Sie das noch etwas konkretisieren?

Frau Dr. Grell: Gerne. Ich habe die Fachinformation von Bretaris[®] – da steht bei Nasopharyngitis „häufig“ – und die Fachinformation von Spiriva[®] herangezogen.

Frau Dr. Plate (Almirall Hermal): Sie bilden jetzt die Brücke von der Angabe „Nasopharyngitis als eine Nebenwirkung“ zum Inhalationssystem und sehen hier möglicherweise eine Verbindung. Verstehe ich Sie da richtig?

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja, exakt. Das war der Punkt.

Frau Dr. Grell: Ja, da verstehen Sie mich richtig; das ist genau der Punkt. Welchen Vorteil soll ich haben, wenn ich statt 85 Prozent 70 Prozent verschlucke? Entscheidend ist, dass

ausreichend Wirkstoff dort ankommt, wo er hin soll. Dann geht es nur noch darum: Was macht eigentlich der Wirkstoff, der nicht dahin kommt, wo er hingelangen sollte? Also: Wo gelangt der hin – er gelangt in den Magen, er gelangt in den Nasopharynx-Bereich – und wie sind dort die Nebenwirkungen? Das ist immer eine Frage, ob sich hier Vorteile eines Devices niederschlagen.

Frau Dr. Plate (Almirall Hermal): Den Punkt werden wir natürlich in Langzeitstudien weiter beobachten. Zurzeit können wir dazu keine konkrete Aussage machen. Es wäre jetzt eine Vermutung – sagen wir einmal so –, die auf Ihrer Seite so geschlossen wird. Wir können das so derzeit nicht bestätigen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Grell, möchten Sie dazu noch etwas sagen?

Frau Dr. Grell: Nein, vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Ich möchte noch einmal auf den Beitrag von Herrn Magnussen zurückkommen. Sie beschreiben ja, dass diese kürzere Halbwertszeit in Verbindung mit der zweimaligen Gabe ein potenzieller Vorteil wäre. Frau Grell hat schon darauf hingewiesen, dass man das Problem der morgendlichen Symptomatik vielleicht auch mit einer abendlichen Gabe von Tiotropium lösen könnte. Vielleicht unabhängig davon: Diesen Vorteil, den Sie da postulieren, könnten Sie natürlich einfach in einer Studie untersuchen und entsprechend nachweisen, wenn er denn gegeben wäre. Also, wenn Sie eine direkt vergleichende Studie Acclidinium vs. Tiotropium von ausreichender Dauer haben, müsste sich auch ein möglicher Vorteil in klinischen patientenrelevanten Endpunkten zeigen. Nach dem Beitrag von Frau Grell wäre dann halt wichtig, dass in so einer Studie die Gabe des Tiotropiums auch angepasst an die Bedürfnisse des Patienten gegeben werden kann.

Sie haben insbesondere auch darauf hingewiesen, dass es bestimmte Patientengruppen geben könnte, die primär von dieser zweimal täglichen Gabe profitieren. Auch da sieht die frühe Nutzenbewertung explizit vor, dass unterschiedliche Effekte für verschiedene Patientengruppen beschrieben werden können. Da würde das Verfahren durchaus die Möglichkeit bieten, diese Patientengruppe, die vielleicht besonders von diesem Präparat profitiert, zu beschreiben, aber das Ganze eben dann auf Basis von Studienergebnissen, die Effekte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte nachweisen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Wieseler. – Möchte jemand darauf replizieren?

Herr Prof. Dr. Magnussen (Pneumologisches Forschungsinstitut): Ich kann nur sagen, das haben Sie hervorragend zusammengefasst. Wir brauchen noch mehr Daten; das ist gar keine Frage. Es liegt ja diese relativ kurze Studie vor, die in Berlin und bei uns durchgeführt worden ist, wo wir den direkten Vergleich haben. Da kommen die Ergebnisse genauso, wie wir uns das gedacht haben. Aber die Patientenzahl ist relativ klein, und die Dauer der Untersuchung ist auch relativ kurz. Es stehen Untersuchungen an, von denen noch keine Daten vorhanden sind. Genau diesen Punkt, den Sie eben angeführt haben, der ist in Arbeit. Mehr kann ich dazu nicht sagen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Magnussen. – Frau Baecke, Sie wollten uns noch Zahlen nennen.

Frau Baecke (Almirall Hermal): Das ist richtig. Wir haben in den Studien folgende Verteilung: Ungefähr ein Drittel der Patienten waren Stufe-III-Patienten und zwei Drittel waren Stufe-II-Patienten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Gibt es eine Nachfrage dazu? – Frau Günther.

Frau Günther: Mich interessiert jetzt nicht nur die Verteilung innerhalb der Studien. In Bezug auf die anzugebende Patientenzahl, für die ein bedeutsamer Zusatznutzen besteht, die ja auch im Dossier angegeben werden muss, haben Sie einen Wert von – ich weiß nicht – mehr als 2,3 Millionen als Gesamtpopulation angegeben. Da interessierte mich, welchen Anteil davon die Patienten im COPD-Stadium III und IV haben.

Frau Baecke (Almirall Hermal): Okay. Dann habe ich das falsch verstanden. Da kann ich jetzt spontan nur die Angabe machen, dass Stufe-I-Patienten ungefähr 50 Prozent und Stufe-II- bis Stufe-IV-Patienten die restlichen 50 Prozent ausmachen. – Frau Sickold möchte dazu ergänzen, wie es aussieht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Sickold, bitte.

Frau Dr. Sickold (Almirall Hermal): Wir sind jetzt ja eigentlich bei dem Punkt Patientenzahlen. Es stehen erstaunlich wenig Daten zur Epidemiologie zur Verfügung, obwohl das eine sehr bedeutende Krankheit ist. Wir haben daher zwei Quellen herangezogen, um eine Abschätzung vornehmen zu können: die BOLD-Studie und die Daten des Bundesversicherungsamtes. Wir sind von der Aussage über die Gesamtzahl der COPD-Patienten in Deutschland dann zurückgegangen über die Stufen, weil die Schätzungen im Allgemeinen immer davon ausgehen, dass die Hälfte der Patienten in der COPD-Stufe I ist, sodass wir dann auf 2,4 bis 2,8 Millionen Patienten geschätzt für die Stufen II, III und IV kamen. Diese Schätzung mag mit Unsicherheiten behaftet sein, aber das war das Bestmögliche, was wir belastbar an Datenmaterial finden konnten. Wir hatten gehofft, dass im Bericht zu Tiotropium vom IQWiG vielleicht Daten genannt werden, aber dort waren auch keine weiteren hilfreichen Angaben zu finden. Von daher haben wir uns auf diese beiden Datenquellen gestützt. Andere Daten konnten wir leider nicht ausmachen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Gibt es weitere Fragen zu Patientenzahlen, zu Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung? – Frau Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Wir haben jetzt einen Punkt noch nicht diskutiert, der in unserer Bewertung ganz wesentlich war. Das war die Tatsache, dass die Daten im Modul 4 in großem Umfang von den Quellen abgewichen sind. Sie haben in Ihrer Stellungnahme ja erläutert, wie es dazu gekommen ist. Dazu möchte ich einfach nur sagen, dass ich das nicht nachvollziehen kann. Sie berufen sich hier auf Ihre Interpretation der Verfahrensordnung bzw. der Anforderungen in der Dossiervorlage, die Sie dazu veranlasst hat, diese „falschen“ Zahlen in Modul 4 einzutragen, und darauf, dass alles andere oder ein Teil der weiteren Fehler, die wir dann gesehen haben, Folgefehler waren. Das ist eine Interpretation der Dossiervorlage, die ich in der Tat aus fachlicher Sicht so überhaupt nicht nachvollziehen kann und die bisher auch in

keinem anderen Dossier so aufgetreten ist. Vielleicht nur so viel dazu, weil wir diesen Punkt jetzt gar nicht adressiert haben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Möchte jemand darauf replizieren? – Frau Baecke, bitte.

Frau Baecke (Almirall Hermal): Bevor ich auf die konkreten Anmerkungen von Frau Wieseler eingehe, möchte ich noch einmal kurz anführen, warum wir überhaupt im Dossier zu Aclidiniumbromid einen indirekten Vergleich durchgeführt haben. Unsere Evidenz zum Nutzen und Zusatznutzen stellen wir ja primär mit dem direkten Vergleich dar. Das wurde hier jetzt eingehend beleuchtet. Da haben wir Lungenfunktion, COPD-Symptomatik, Patientenpräferenz als Endpunkte. Um noch weitere patientenrelevante Endpunkte und Risikoaspekte darzustellen – das wären Lebensqualität, Exazerbationen, Dyspnoe und unerwünschte Ereignisse –, haben wir den indirekten Vergleich zu Tiotropium durchgeführt.

Wie Frau Wieseler eben schon angedeutet hat, wurde dieser vorgelegte indirekte Vergleich nicht anerkannt. Dies wird damit begründet, dass die Daten nicht nachvollziehbar wären. Wir haben uns natürlich nach der Bewertung des IQWiG sehr intensiv mit diesen Kritikpunkten auseinandergesetzt und haben dazu in der schriftlichen Stellungnahme sehr ausführlich Stellung genommen. Wir haben alle Tabellen, die das IQWiG kritisiert hat, noch einmal mit erweiterten Daten versehen, also mit einer Tabellenspalte mehr, die nicht nur die ITT-Population, also die Intention-to-Treat-Population darstellt, sondern auch die ausgewerteten Patienten pro Endpunkt. Dann haben wir auch noch gegenübergestellt, inwiefern sich die Ergebnisse aus dem ursprünglich eingereichten Dossier von den an manchen Stellen korrigierten Werten in der Stellungnahme unterscheiden, und wir haben gesehen, dass sich die Werte des indirekten Vergleiches nicht unterscheiden.

Ich möchte hier noch einmal ganz stark betonen, dass wir bedauern, dass wir unsere Daten nicht ganz nachvollziehbar dargestellt hatten. Wir haben sie aber überarbeitet und haben auch die Daten, die wir für Sie dargestellt haben, nach Standardmethoden extrahiert und aufbereitet. Dies haben wir auch noch einmal in der Stellungnahme dokumentiert. Daher können wir jetzt von unserer Seite sagen, dass alles nachvollziehbar dargestellt ist und dass auch mit den richtigen Werten gerechnet wurde.

Die Quintessenz ist, dass sich bei der Gegenüberstellung der alten mit der überarbeiteten, etwas besser nachvollziehbar dargestellten Analyse keine Unterschiede beim Ergebnis des indirekten Vergleichs ergeben, nämlich dass wir keinen signifikanten Unterschied zu Tiotropiumbromid sehen, aber die gleichgerichteten Effekte und Tendenzen zur Überlegenheit zumindest auf eine Nichtunterlegenheit von Aclidiniumbromid hindeuten. Das sage ich als allgemeine Conclusio. Ich möchte gar nicht so in Details gehen, weil dies in der Stellungnahme auf sehr vielen Seiten beschrieben wurde.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Mich würde jetzt noch eines interessieren: Herr Professor Magnussen, Sie hatten eben gesagt, dass noch weitere Untersuchungen und Studien unterwegs sind, um irgendwann für eine breitere Gruppe mit längerer Laufzeit Ergebnisse zeitigen zu können. Gibt es irgendeinen Zeithorizont, wann aus länger laufenden Studien belastbare Ergebnisse generiert werden können?

Herr Professor Dr. Magnussen (Pneumologisches Forschungsinstitut): Beim nächsten Jahrestreffen der American Thoracic Society werden wir Daten von Studien über sechs Mo-

nate vorstellen, bei denen die Patientenzahlen bei 500, glaube ich, liegen. Hier berücksichtigen wir diese morgendlichen Aspekte besonders. Wir sind jetzt dabei – das wird noch diese Woche passieren –, ein Studiendesign zu entwickeln, mit dem wir besonders diese nächtliche bzw. morgendliche Problematik untersuchen wollen. Ich hoffe – also aus meiner klinischen Sicht; ich bin ja nicht Angestellter der Firma –, dass diese Daten in ungefähr einem Jahr vorliegen.

Ich darf aus klinischer Sicht nur noch einmal wiederholen – ich bin sehr wohl mit der Wissenschaft und den Daten, die bisher vorliegen, vertraut –, dass dazu, wie es im Alltag bereits eingesetzt und verwendet wird, vonseiten der Ärzte eine positive Rückkoppelung kommt. Es ist eine vernünftige Maßnahme, dass Patienten mit morgendlichen Beschwerden abends noch ein Bronchodilatatum vom Typ der Anticholinergika inhalieren. Ich weiß aber, dass eine solche Aussage natürlich gewissen Kriterien, die hier erfüllt werden müssen, nicht genügt. Ich möchte nur noch einmal betonen – dies ist meine persönliche Stellungnahme dazu –: Weil das eben von der klinischen Seite so offensichtlich ist, bin ich sehr daran interessiert, dass diese Forschung entsprechend weiter getrieben wird.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Gibt es weitere Fragen seitens der Bänke? Das ist erkennbar nicht der Fall. Dann bedanke ich mich bei Ihnen für die anregende und angeregte Diskussion.

Herr Dr. Wilken (BPI): Vielleicht noch kurz zu einem Problem. Der Punkt FEV₁ ist bisher noch gar nicht angesprochen worden. Soll das vonseiten des Herstellers eventuell noch einmal geschehen?

Herr Hecken (Vorsitzender): Es hat keine Fragen von den Bänken gegeben. Der Hersteller hat mehrfach die Gelegenheit gehabt, darüber zu sprechen. Wenn er es möchte: bitte schön. Aber, soweit ich das hier wahrgenommen hatte, gab es kein Bedürfnis mehr, darüber zu sprechen. Möchte jemand? Ich will niemandem das Wort abschneiden, aber ich will auch niemanden zum Jagen tragen. – Bitte schön, Frau Sickold.

Frau Dr. Sickold (Almirall Hermal): Wir hatten ja eingangs gesagt, warum wir aus unserer Sicht diesen Lungenfunktionsparameter mitberücksichtigt sehen wollen. Wir haben die weiteren Gründe entsprechend in der Stellungnahme dargelegt. Deswegen möchte ich an dieser Stelle noch einmal darauf verweisen. Wir möchten auch, dass dieser Punkt im Rahmen der Nutzenbewertung betrachtet wird. Das wäre unser Vorschlag.

Herr Hecken (Vorsitzender): Davon können Sie ausgehen. Deshalb bin ich über den Einwand aus der zweiten Reihe auch etwas irritiert. Alles, was Gegenstand der schriftlichen Stellungnahme ist, wird selbstverständlich jenseits des Umstandes, ob wir es hier herauf- und herunterdekliniert haben, im Rahmen der frühen Nutzenbewertung in die Betrachtungen einbezogen. – Bitte schön, Frau Günther.

Frau Günther: Jetzt, wo die Frage zum FEV₁ noch einmal aufkam: Haben Sie denn aus dem direkten oder indirekten Vergleich einen Vorteil bezüglich des FEV₁ ableiten können?

Herr Hecken (Vorsitzender): Nein.

Frau Baecke (Almirall Hermal): Also beim direkten Vergleich war die Messung des FEV₁ aufgeteilt in die Morgenstunden und in die Abendstunden und über den ganzen Tag verteilt.

In den Abendstunden haben wir einen signifikanten Vorteil gegenüber Tiotropiumbromid in direkten Vergleichsstudien gesehen. Das schließt ja an die Ausführungen von Professor Magnussen an. Denn dann wird halt abends noch einmal Acridiniumbromid gegeben, damit die nächtlichen und frühmorgendlichen Symptome den Patienten nicht so stark belasten, sprich: Die Lungenfunktion wird nicht so eingeschränkt. Im indirekten Vergleich haben wir keinen signifikanten Unterschied sehen können.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Prechtl, bitte.

Herr Dr. Prechtl (Almirall Hermal): Vielleicht darf ich es noch einmal ganz kurz ergänzen bzw. etwas verdeutlichen. Es gab am Anfang der Studie im direkten Vergleich am Abend einen Vorteil. Dieser hat sich aber im Laufe der Studiendauer letztlich nivelliert, und ich würde sagen: Über alle Studien gesehen können wir keinen Vorteil zeigen, aber bestimmt auch keinen Nachteil. Ich würde sagen: Es sieht so aus, als seien die Daten bezüglich FEV₁ mindestens genauso gut wie für Tiotropium.

Herr Hecken (Vorsitzender): Nach meiner Sichtweise ist das, was Sie jetzt zum Schluss gesagt haben, richtig. Deshalb habe ich eben auch „Nein“ gesagt, als die Frage gestellt wurde. Wenn ich das richtig gelesen habe, kann über die gesamte Studiendauer im Prinzip kein Vorteil dargestellt werden.

Herr Dr. Prechtl (Almirall Hermal): Nicht gegenüber Tiotropium, aber natürlich gegenüber Placebo.

Herr Hecken (Vorsitzender): So, jetzt schaue ich nochmals in die Runde. Es gibt keine weiteren Wortmeldungen mehr. Dann bedanke ich mich. Wir werden das, worüber jetzt hier heute diskutiert worden ist, und selbstverständlich auch das, was im schriftlichen Stellungnahmeverfahren vorgetragen worden ist, in die Abwägungsprozesse und in die Entscheidungsprozesse einbeziehen.

Danke für eine aus meiner Sicht sehr interessante und spannende Diskussion über 90 Minuten. Wir werden im Rahmen der gesetzlichen Fristen selbstverständlich zu einer Entscheidung kommen. Ich hoffe, dass wir auf der Basis der heutigen Anhörung das eine oder andere Argument jenseits der schriftlichen Stellungnahmen in die Abwägung mit einbeziehen können.

Danke, dass Sie da waren. Ich wünsche Ihnen einen guten Heimweg. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 11.36 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: 2012-10-01-D-038 Acridiniumbromid

Stand: 02.05.2012

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien der Verfo

Acridiniumbromid (2012-B-015)

Dauerhaft einzusetzender Bronchodilatator zur Befreiung von Symptomen bei erwachsenen Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung (COPD)

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Satz 2 Verfo

<p>Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</p>	<p>Stufenschema der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) COPD, Version 1.9, Januar 2012 ist zu berücksichtigen</p> <ul style="list-style-type: none"> • ab Stufe II langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol, Salmeterol) oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropiumbromid) • ab Stufe III/IV mit mehr als zwei Exazerbationen pro Jahr sollten zusätzlich inhalative Corticosteroide eingesetzt werden
<p>Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.</p>	Nicht angezeigt
<p>Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.</p>	DMP COPD 2009
<p>Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</p>	siehe Evidenzrecherche
<p>Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.</p>	Nicht angezeigt
<p>[...] vorzugsweise eine Therapie, [...] die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat.</p>	Nicht angezeigt

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation/SmPC)
Zu prüfendes Arzneimittel:	
Acidiniumbromid Eklira® Genuair® vorläufiger ATC- Code R03BB05	Dauerhaft einzusetzender Bronchodilatator zur Befreiung von Symptomen bei erwachsenen Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung (COPD)
Selektive Beta2-Adrenozeptor-Agonisten (R03AC), kurzwirksame	
Salbutamol R03AC02 Salbutamol- ratiopharm® N Dosieraerosol, Juli 2009 R03CC02 (systemisch)	symptomatische Behandlung von Erkrankungen mit reversibler Atemwegsobstruktion wie z. B. Asthma bronchiale oder COPD mit reversibler Komponente
Terbutalin R03AC03 Aerodur®, Juli 2011 R03CC03 (systemisch)	zur Behandlung von obstruktiven Atemwegserkrankungen, wie z. B. Asthma bronchiale, chronische Bronchitis und Lungenemphysem
Fenoterol R03AC04 Berotec®, Juni 2009 R03CC04 (systemisch)	symptomatische Behandlung von Asthma bronchiale und/oder anderen Erkrankungen, die mit einer reversiblen Obstruktion der Atemwege einhergehen, z. B. chronisch obstruktive Bronchitis mit und ohne Lungenemphysem

Selektive Beta2-Adrenozeptor-Agonisten, langwirksame	
Salmeterol R03AC12 Serevent®, Dezember 2010	zur Langzeitbehandlung von obstruktiven Atemwegserkrankungen, wie z. B. Asthma bronchiale, chronische Bronchitis und Lungenemphysem
Formoterol R03AC13 Foradil® P, März 2011	Prophylaxe und Behandlung der Bronchokonstriktion bei Patienten mit reversibler oder irreversibler COPD einschließlich chronischer Bronchitis und Emphysem
Indacaterol R03AC18 Onbrez® Breezhaler®, Dezember 2010	zur bronchialerweiternden Erhaltungstherapie der Atemwegsobstruktion bei Erwachsenen mit COPD
Bambuterol R03CC12 (systemisch) Bambec®, Februar 2011	Verhütung und Behandlung von Atemwegserkrankungen, die mit einer Verengung der Atemwege durch Krämpfe der Bronchialmuskulatur (obstruktive Atemwegserkrankungen)
Clenbuterol R03CC13 (systemisch) (Spiropent® Tabletten, Februar 2011)	symptomatische Behandlung chronisch obstruktiver Atemwegserkrankungen mit reversibler Atemwegsverengung, wie z. B. Asthma bronchiale oder chronisch obstruktive Bronchitis mit und ohne Emphysem
Anticholinergika, kurzwirksame	
Ipratropiumbromid R03BB01 a) Atrovent® Fertiginhalat, Juli 2011 b) Ipratropium TEVA®, März 2012	a) zur Verhütung und Behandlung von Atemnot bei COPD b) zur Therapie von reversiblen Bronchospasmen in Zusammenhang mit COPD eingesetzt

Anticholinergika, langwirksame	
Tiotropiumbromid R03BB04 Spiriva® 18 µg, April 2010	indiziert als dauerhaft einzusetzender Bronchodilatator zur Befreiung von Symptomen bei COPD
Kombinationen: Selektiver Beta2-Adrenozeptor-Agonist + Anticholinergikum	
Fenoterol + Ipratropiumbromid R03AK03 Berodual® N, März 2011	zur Verhütung und Behandlung von Atemnot bei chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen: Asthma bronchiale [...], Anstrengungsasthma und chronisch obstruktive Bronchitis und ohne Emphysem
Salbutamol + Ipratropiumbromid R03AK04 Ipramol® Teva, Juli 2010	zur Behandlung von Bronchospasmen bei Patienten, die an chronisch obstruktiver Lungenkrankheit (COPD) leiden und eine regelmäßige Behandlung mit Ipratropiumbromid und Salbutamol benötigen
Kombinationen: Selektiver Beta2-Adrenozeptor-Agonist + Glucocorticoid	
Salmeterol + Fluticason R03AK61 Viani® Diskus®, Oktober 2011	symptomatische Behandlung von Patienten mit COPD mit einem FEV ₁ < 60 % des Normwertes (vor Anwendung eines Bronchodilatators) und wiederholt aufgetretenen Exazerbationen, die trotz regelmäßiger bronchienerweiternder Therapie signifikante Symptome aufweisen
Formoterol + Budesonid R03AK72 Symbicort® Turbo- haler 160/4,5µg und 320/9 µg, Juli 2011)	symptomatische Behandlung von Patienten mit schwerer COPD (FEV ₁ < 50 % des Normwertes) und wiederholten Exazerbationen in der Vorgeschichte, die trotz regelmäßiger Behandlung mit lang wirksamen Bronchodilatoren erhebliche Symptome aufweisen
Glucocorticoide	
Beclometason R03BA01 Junik®,	zur Behandlung von Atemwegserkrankungen, wenn die Anwendung von Glukokortikoiden erforderlich ist, wie z. B. bei: Asthma bronchiale, chronisch obstruktiver Bronchitis

Januar 2009	
Budesonid R03BA02 a) Budecort® 200 Novolizer, Januar 2009 b) Pulmicort® Tur- bohaler, Februar 2011	a) zur Behandlung persistierender Atemwegserkrankungen, wenn die Anwendung von Glukokortikoiden erforderlich ist, wie z. B. bei: Asthma bronchiale, chronisch obstruktiver Bronchitis b) Behandlung einer mittelgradigen bis schweren chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (Stadium IIb und III), bei der spirometrisch ein Ansprechen auf inhalativ anzuwendende Glukokortikoide nachgewiesen werden konnte
Fluticason R03BA05 Flutide® Diskus®, November 2010/1	bei nachgewiesener [...] Ansprechbarkeit auf inhalative Glukokortikoide Behandlung einer fortgeschrittenen COPD, zur Verminderung von Häufigkeit und Schwere von Exazerbationen und zur Verzögerung des Abbaus des allgemeinen Gesundheitszustandes
Xanthine	
Theophyllin R03DA04 (systemisch) Euphyllong®, Dezember 2011	Behandlung und Verhütung von Atemnotzuständen aufgrund von Bronchokonstriktion bei Patienten mit persistierendem Asthma bronchiale oder mittel- bis schwergradiger obstruktiver Atemwegserkrankung (z. B. chron. Bronchitis und Lungenemphysem)
Aminophyllin R03DA05 (systemisch) Amino- phyllin® 125 mg, Juni 2011	Behandlung und Verhütung von Atemnotzuständen aufgrund von Einengung der Atemwege (Bronchokonstriktion) bei Asthma bronchiale und chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen
Phosphodiesterase-Inhibitoren	
Roflumilast R03DX07 (systemisch) (Daxas®, Januar 2012)	zur Dauertherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerer COPD (chronisch-obstruktive pulmonale Erkrankung, FEV1 nach Anwendung eines Bronchodilatators weniger als 50 % vom Soll) und chronischer Bronchitis sowie häufigen Exazerbationen in der Vergangenheit, begleitend zu einer bronchodilatatorischen Therapie

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Abteilung Fachberatung Medizin

**Recherche zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie nach §35a SGB V
Vorgang: COPD**

Stand: 02.05.2012

(redaktionell 30.05.2012)

Systematische Literaturrecherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „COPD und COPD-assoziierte Symptome“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die Jahre 2005-2011 eingeschränkt und die Recherche am 20.09.2011 abgeschlossen. Eine zusätzlich erfolgte Update Recherche wurde am 11.04.2012 abgeschlossen. Die Suche wurde in folgenden Datenbanken durchgeführt: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), AWMF, GIN, NGC, TRIP. Es wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Desweiteren, wurde nach IQWiG-Berichten und G-BA Beschlüssen recherchiert. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab insgesamt 236 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Davon wurden 61 Quellen eingeschlossen und in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen.

G-BA/IQWiG/DMPs	
G-BA : DMP; 2009	<p>Medikamentöse Maßnahmen:</p> <p>Bedarfstherapie:</p> <ul style="list-style-type: none">• kurz wirksame Beta-2-Sympathomimetika (Fenoterol, Salbutamol, Terbutalin),• kurz wirksame Anticholinergika (Ipratropiumbromid),• Kombination von kurz wirksamen Beta-2-Sympathomimetika und Anticholinergika. <p><u>In begründeten Fällen:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Theophyllin (Darreichungsform mit rascher Wirkstofffreisetzung),• bei Schleimretention können erwogen werden:<ul style="list-style-type: none">▪ Inhalation von Salzlösungen,▪ mukoaktive Substanzen. <p>Dauertherapie (Falls erforderlich):</p> <ul style="list-style-type: none">• lang wirksames Anticholinergikum (Tiotropiumbromid),• lang wirksame Beta-2-Sympathomimetika (Formoterol, Salmeterol). <p><u>In begründeten Einzelfällen:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Theophyllin (Darreichungsform mit verzögerter Wirkstofffreisetzung),• Inhalative Glukokortikosteroide (bei mittelschwerer und schwerer COPD, insbesondere wenn außerdem Zeichen eines Asthma bronchiale bestehen),• systemische Glukokortikosteroide. <p>Bei gehäuft auftretenden Exazerbationen können mukoaktive Substanzen (Acetylcystein, Ambroxol, Carbocistein) erwogen werden.</p>

Cochrane Reviews

**Karner & Cates
(Stand 2011)**

**ICS+LABAs+LAMA
vs.
ICS+LABAs oder
LAMA allein**

Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs

Population: Patienten mit der Diagnose einer COPD (angegebener Schweregrad: moderat bis schwer (GOLD))

- **Subgruppenanalysen nach Schweregrad und Art der Kombinationstherapie geplant, jedoch nicht durchgeführt.**

Intervention: Inhalative Kortikosteroide (ICS) und LABAs (Fluticason/Salmeterol, Budesonid/Formoterol, Beclomethason/Formoterol) und Tiotropium vs. Inhalatives Tiotropium allein oder ICS + LABAs

Endpunkte:

- Primäre Endpunkte: Mortalität; Krankenhauseinweisungen (jede Ursache und aufgrund Exazerbationen); Exazerbationen (jede Ursache und Notwendigkeit von oraler Kortikosteroid oder Antibiotikagabe); Pneumonie; gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Sekundäre Endpunkte: Symptomatik; Lungenfunktion (FEV1); (schwere) Nebenwirkungen; Studienabbrüche

Ergebnisse:

Tiotropium plus LABA/ICS vs. Tiotropium + Plazebo (basieren auf 3 Studien; N=1021):

- Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der Mortalität; der Pneumonierate, den Nebenwirkungen oder ein oder mehreren Krankenhauseinweisungen gezeigt.
 - Werden die Verhältnisse von individuellen Studien betrachtet, wurde ein stat. signifikanter Unterschied zugunsten der Kombinationstherapie aus Tiotropium plus LABA/ICS hinsichtlich sowohl der totalen Krankenhauseinweisungen (RR: 0.67; 95%KI: 0,45-0.99) als auch Exazerbationen die zu einer Krankenhauseinweisung führen (RR: 0.53; 95%KI: 0.33-0.86), gezeigt.
- Die Kombination Tiotropium + LABA/ICS verbesserte signifikant die Lungenfunktion (FEV1) wenn verglichen wird mit Tiotropium alleine (MD: 0.06; 95%KI: 0.04-0.08).
 - Der durchschnittliche Unterschied lag unter der klinisch relevanten Grenze (100 -140 mL).
- Es konnte eine signifikante Verbesserung hinsichtlich der Lebensqualität unter der Kombinationstherapie erzielt werden, auch wenn diese unter der klinisch relevanten Grenze lag (<4 Einheiten) (MD: -2.49; 95%KI: -4.04;-0.94).
 - Eine Studie wies eine signifikant klinisch relevante Verbesserung unter der Kombinationstherapie hinsichtlich der Lebensqualität (p=0.016) auf.

Tiotropium + LABA/ICS vs LABA/ICS (basierend auf einer Pilot Studie; N=60):

- Es konnte eine signifikante Verbesserung unter der Kombinationstherapie Tiotropium + LABA/ ICS hinsichtlich der Lungenfunktion (FEV1) gezeigt werden (MD: 0.05; 95%KI: 0.00-0.09).
 - Durchschnittliche Unterschied nicht klinisch relevant.
- Alle anderen Endpunkte wurden entweder nicht untersucht, traten nicht auf oder erreichten keine statistische Signifikanz.

Anmerkungen:

	<ul style="list-style-type: none"> • Unterschiedliche Dosierungen. • Unterschiedliche Kombinationen. • Unterschiedliche Studiendauer; meisten Studien hatten eine Dauer von 6 Monaten. • Verschiedene primäre Endpunkte. • Poolen der Daten aufgrund von Heterogenität nicht immer möglich (Exazerbationen; $I^2=85\%$). • Mehrere Schweregrade der COPD, keine Stratifizierung.
<p>Nannini et al. (Stand 2010)</p> <p>ICS+LABA vs. LABA</p>	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs</p> <p><u>Population:</u> Patienten mit stabiler COPD (keine Exazerbationen bis vor einem Monat vor Studienbeginn)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geplante Subgruppenanalysen, jedoch nicht durchgeführt. • Es wurden allgemein Patienten mit stufenübergreifenden COPD Schweregraden eingeschlossen <p><u>Intervention:</u> ICS/LABA (Fluticason/Salmeterol; Budesonid/Formoterol) vs. LABAs (Salmeterol/Formoterol)</p> <p><u>Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primäre Endpunkte:</u> Exazerbationen, Krankenhauseinweisungen, Mortalität, Pneumonierate • <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Lungenfunktion (FEV1, FEV), 6-Minuten Gehstrecke, Lebensqualität, Symptomatik, Notfallmedikation, Nebenwirkungen <p><u>Ergebnisse (basierend auf 10 Studien von guter Qualität; N=7598 Patienten):</u> <i>Hinweis: 8 Studien zu Fluticason/Salmeterol und 2 Studien zu Budesonid/Formoterol</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Signifikante Reduktion hinsichtlich Exazerbationen unter der Kombinationstherapie, wenn verglichen wird gegen LABA alleine (RR: 0.82; 95%KI: 0.78-0.88). • Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studien zu Fluticason/Salmeterol und Budesonid/Formoterol gefunden. • Es wurde kein Unterschied hinsichtlich der Mortalität und Krankenhauseinweisungen gezeigt. • Pneumonien traten signifikant häufiger unter der Kombinationstherapie auf (OR: 1.56; 95%KI: 1.32-1.88). • Unter der Kombinationstherapie wurde eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität (keine gepoolten Ergebnisse) sowie der Lungenfunktion (FEV1) gezeigt (keine gepoolten Ergebnisse). <p><u>Anmerkungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dominierende Studie: TORCH Studie. • Unterschiedliche Dosierungen. • Unterschiedlichen Kombinationen. • Wenige Studien zu Budesonid/Formoterol. • Verschiedene primäre Endpunkte. • Unterschiedliche Schweregrade der COPD, nicht stratifiziert.
<p>Appleton et al. (Stand 2008)</p>	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs</p> <p><u>Population:</u> Nicht asthmatische Patienten mit stabiler COPD</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es wurden allgemein Patienten mit stufenübergreifenden Schweregraden

<p style="text-align: center;">SAMA allein oder plus LABA vs. LABA</p>	<p style="text-align: center;">eingeschlossen.</p> <p><u>Intervention:</u> a.) SAMA (Ipratropium) vs. LABA b.) SAMA (Ipratropium) + LABA vs. LABA alleine</p> <p><u>Endpunkte:</u> Lungenfunktion (FEV1; FEV; PEF); gesundheitsbezogene Lebensqualität; Dyspnoe Score; Bewegungskapazität; Nebenwirkungen; Notfallmedikation; akute Exazerbationen</p> <p><u>Ergebnisse (basierend auf 7 Studien; N=2652)</u></p> <p><u>Monotherapie:</u></p> <p><u>Salmeterol Studien (basierend auf 4 Studien; gepoolte Ergebnisse):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Es zeigte sich eine signifikant größerer Veränderung hinsichtlich der Lungenfunktion unter Salmeterol (FEV1 und dem morgendlichen PEF) wenn verglichen wird mit Ipratropium (FEV1: MD: -0.06; 95%KI: -0.11; 0 / morgendliche PEF: MD: -10.96; 95%KI: -16.09;-5.83). • Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der anderen Endpunkte. <p><u>Formoterol Studien (basierend auf 2 Studien; keine gepoolten Ergebnisse):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich Nebenwirkungen. • Des morgendlichen PEF lag höher unter der Formoteroltherapie wenn verglichen wird mit Ipratropium. • Inkonsistente Ergebnisse hinsichtlich der anderen Endpunkte. <p><u>Kombinationstherapie (basierend auf drei Studien; poolen der Ergebnisse nicht immer möglich):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Es konnte eine signifikante Verbesserung hinsichtlich der Lungenfunktion (Post Bronchodilatator FEV1; $p < 0.01$), Lebensqualität (MD: 0.4; 95%KI: 0.1-0.7) und der Einsatz von Notfallmedikation (-0.64 pffs/day; 95%KI: -1.22;-0.06; bei teils hoher Heterogenität $I^2=47%$) gezeigt werden, wenn verglichen wird mit Salmeterol alleine. <p><i>Hinweis: 39% der Patienten unter der Kombinationstherapie erfuhren eine klinisch signifikante Verbesserung der Lebensqualität wenn verglichen wird gegenüber Salmeterol (13%).</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Endpunkte wie Symptomreduktion, Nebenwirkungen und Exazerbationsrate.
<p>Welsh et al. (Stand 2010)</p> <p style="text-align: center;">ICS+LABAs vs. LAMA</p>	<p>Systematische Literaturrecherche nach RCTs</p> <p><u>Population:</u> COPD Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trennung der großen INSPIRE Studie von zwei weiteren kleineren Studien. INSPIRE beinhaltet Patienten mit schwerer oder sehr schwerer COPD (GOLD III & IV). Die beiden anderen Studien beinhalten Patienten mit moderater & schwerer COPD (GOLD II & III) <p><u>Intervention:</u> ICS + LABAs (Fluticason/Salmeterol, Budesonid/Formoterol, Beclomethason/Formoterol) vs. Inhalatives Tiotropium</p> <p><u>Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primäre Endpunkte:</u> Mortalität, Krankenhauseinweisungen, Exazerbationen, Pneumonierate • <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Lebensqualität, Symptomatik, Lungenfunktion (FEV1), nicht tödliche/schwere Nebenwirkungen, Nebenwirkungen, Studienabbrüche

Ergebnisse (N=1507; keine gepoolten Ergebnisse):

INSPIRE Studie (N=1323):

Hinweis: In INSPIRE bekamen die Patienten Fluticason/Salmeterol als Kombinationstherapie.

- **Mortalität:** Signifikant erhöhte Mortalität unter Tiotropium (38/665) im Vergleich zu Fluticason/Salmeterol (21/658) (OR: 0.55; 95%KI: 0.33-0.93).
Hinweis: Jedoch war die Anzahl der Studienabbrüche in jedem Arm 11-Mal höher als die Anzahl der Todesfälle bei Patienten die Fluticason/Salmeterol bekamen und 7-Mal höher bei Patienten unter Tiotropium.
- **Krankenhauseinweisungen:** Signifikant mehr Krankenhauseinweisungen unter der Kombinationstherapie (215/658) im Vergleich zu Tiotropium (179/665) (OR: 1.32; 95%KI: 1.04-1.67). Der primäre Endpunkt der INSPIRE Studie war Krankenhauseinweisungen aufgrund Exazerbationen. Es zeigte sich hinsichtlich des primären Endpunktes der INSPIRE Studie ein numerisch häufigeres Auftreten von Krankenhauseinweisungen unter der Kombinationstherapie (105/658) im Vergleich zu Tiotropium (86/665), es wurde jedoch keine stat. Signifikanz erreicht.
- **Exazerbationen:** Keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Interventionen hinsichtlich Exazerbationen (jede Form). Exazerbation die zur Notwendigkeit von oraler Kortikosteroidgabe führten, waren signifikant häufiger unter der Tiotropiumtherapie (RR: 0.81; 95%KI: 0.67-0.99), während Exazerbationen die zu einer Notwendigkeit einer Antibiotikagabe führten signifikant häufiger unter der Kombinationstherapie vorkamen (RR: 1.19; 95%KI: 1.02-1.38).
- **Pneumonie:** Es traten signifikant mehr Pneumonien unter der Kombinationstherapie (50/658) auf im Vergleich zu Tiotropium alleine (24/665) (OR: 2.13; 95%KI: 1.33-3.40).
Hinweis: Hohe Abbruchrate.
- **Lebensqualität:** Lebensqualität wurde signifikant mehr verbessert unter der Kombinationstherapie im Vergleich zu Tiotropium (nach 2 Jahren vom Ausgangswert) (MD: -2.07; 95%KI: -4.02;-0.12).
Hinweis: Unter Tiotropium verschlechterte sich die Lebensqualität um durchschnittlich 0.4 Units, während sich die Lebensqualität unter der Kombinationstherapie im Durchschnitt um 1.7 Units verbesserte. 35% in der Kombinationstherapie Gruppe und 27% unter Tiotropium erfuhren eine Verbesserung der Lebensqualität von ≥ 4 Units (klinisch relevant) (OR: 1.29; 95%KI: 1.04-1.60).
- **FEV₁:** Keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Interventionen.
- **Schwere (nicht tödliche) Nebenwirkungen:** Signifikant mehr schwere Nebenwirkungen unter der Kombinationstherapie (194/658) im Vergleich zu Tiotropium (141/665) (OR: 1.55; 95%KI: 1.21-1.98).
- **Nebenwirkungen:** Numerisch mehr Nebenwirkungen unter der Kombinationstherapie im Vergleich zu Tiotropium alleine (Hinweis: Fehler im Cochrane Review).
- **Studienabbrüche:** Allgemein hohe Abbruchrate. Es traten weniger Studienabbrüche (jede Ursache) unter der Kombinationstherapie (jede Ursache) auf im Vergleich zu Tiotropium (OR: 0.75; 95%KI: 0.60-0.94).

Dawber (N=59) & SCO40034 Studie (N= 125):

Allgemein: In den Studien wurde die Kombination Fluticason/Salmeterol untersucht

- Es traten keine Todesfälle auf.
- Es zeigten sich keine Unterschiede zwischen beiden Interventionen der hinsichtlich der Krankenhauseinweisungen, Pneumonierate, Lungenfunktion

	<p>(FEV1), (schwere) Nebenwirkungen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es traten mehr Studienabbrüche unter Tiotropium im Vergleich zu Kombinationstherapie auf (keine gepoolten Ergebnisse). <p><u>Anmerkungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hohe Abbruchraten in den Studien, besonders in der INSPIRE Studie. • Patienten in der INSPIRE Studie durften SABAs oder orale Kortikosteroide begleitend neben der Studienmedikation einnehmen. • Verschiedene primäre Endpunkte. • Es wurde nur die Kombination Fluticason/Salmeterol in den Studien untersucht. • Kein poolen der Daten möglich. • Unterschiedliche Schweregrade der COPD, keine Stratifizierung.
<p>Barr et al. (Stand 2008)</p> <p>LAMA vs. Plazebo</p>	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs</p> <p><u>Population:</u> Patienten mit einer klinisch stabilen COPD (keine Exazerbationen bis vor einem Monat vor Studienbeginn)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vordefinierte Subgruppen/Sensitivitätsanalysen u.a nach Schweregrad der COPD <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Ergebnisse der Subgruppen/Sensitivitätsanalysen:</u> Versuch die vordefinierten Analysen durchzuführen. Es wurde festgestellt, dass sich die Studien hinsichtlich der Subgruppen inklusive des Schweregrades der COPD ähneln. Es wurde nur eine Analyse zu der milden COPD durchgeführt (basierend auf drei Studien mit den höchsten \emptyset-FEV1 Ausgangswert; Ergebnis: Ähnlicher Schätzwert im Vergleich zu der Gesamtschätzung) • Demnach wurde keine Stratifizierung des Schweregrades durchgeführt, es wurden Patienten mit stufenübergreifendem Schweregrad eingeschlossen. <p><u>Intervention:</u> Tiotropium vs. Plazebo oder Ipratropium oder LABAs (Salmeterol oder Formoterol)</p> <p><u>Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primäre Endpunkte:</u> Exazerbationen, Krankenhauseinweisungen, Mortalität • <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Symptomatik, FEV1, 6-Minuten Gehstrecke, Notfallmedikation, Nebenwirkungen <p><u>Ergebnisse (basierend auf 9 Studien von guter Qualität; N=6584):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tiotropium zeigte eine signifikante Reduktion der COPD Exazerbationen (OR: 0.74; 95%KI: 0.66-0.83), in den damit verbundenen Krankenhauseinweisungen (OR: 0.64; 95%KI: 0.51-0.82) und der Lebensqualität (WMD: -3.3; 95%KI: -4.7;-2.2), wenn verglichen wird gegen Plazebo oder Ipratropium. Wenn verglichen wird mit LABAs werden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich dieser genannten Endpunkte gezeigt. • Hinsichtlich der Lungenfunktion (Ausgangswert) zeigte sich eine signifikant größere Steigerung unter der Tiotropium Gruppe im Vergleich zu sowohl Plazebo (WMD: 14m ml; 95%KI: 118-162 ml) als auch Ipratropium (WMD: 150ml; 95%KI: 106-193mL) und LABAs (WMD: 40ml; 95%KI: 12-68ml) nach 6-12 Monaten. • Die Lungenfunktion bis zum Ende der Studie zeigte eine signifikant geringere Abnahme des FEV1 unter Tiotropium im Vergleich zu Plazebo (WMD: 30ml; 95%KI: 2-56ml); nicht aber gegenüber Ipratropium.

	<ul style="list-style-type: none"> Die einzige berichtete Nebenwirkung war „der trockene Mund“. Diese Nebenwirkung trat signifikant häufiger unter Tiotropium auf wenn verglichen wird gegen Plazebo (OR: 5.4; 95%KI: 3.3-8.8), Ipratropium (OR: 2.1; 95%KI: 1.05-4.2) und Salmeterol (OR: 5.1; 95%KI: 2.2-12). <p><u>Anmerkungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Unterschiedliche primäre Endpunkte. Wenige Studien zu Ipratropiumbromid und Salmeterol. Mögliche Doppelzählung aufgrund überschneidender Publikationen. (Mögliche) Verzerrung aufgrund Publikationsbias (funnel plot → Publikationsbias hinsichtlich Exazerbationen) und Selektionsbias. LABA Studien nur mit Salmeterol. Unterschiedliche Schweregrade der COPD.
<p>Nannini et al. (Stand 2010)</p> <p>ICS+LABA vs. Plazebo</p>	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs</p> <p><u>Population:</u> Patienten mit einer klinisch stabilen COPD (keine Exazerbationen bis vor einem Monat vor Studienbeginn)</p> <ul style="list-style-type: none"> Geplante Subgruppenanalysen, jedoch nicht durchgeführt. Allgemein Patienten mit moderater und schwerer COPD eingeschlossen. <p><u>Intervention:</u> ICS plus LABAs (Fluticason/Salmeterol oder Budesonid/Formoterol) vs. Plazebo</p> <p><u>Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <u>Primäre Endpunkte:</u> Exazerbationen und Krankenhauseinweisungen; Mortalität; Pneumonierate <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Lungenfunktion (FEV1 & FEV); 6-Minuten Gehstrecke, Lebensqualität, Symptomatik, Notfallmedikation, Nebenwirkungen <p><u>Ergebnisse (basierend auf 11 Studien von guter Qualität; N= 6427)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Sowohl Fluticason/Salmeterol als auch die Kombination Budesonid/Formoterol zeigten eine signifikante Reduktion hinsichtlich der Exazerbationsrate wenn verglichen wird mit Plazebo (gepooltes Ergebnis: RR:0.74; 95% KI 0.7 - 0.8). <i>Hinweis: Die klinische Relevanz ist abhängig von der Häufigkeit der Exazerbationen die der Patient erfährt.</i> Es zeigte sich eine signifikante Reduktion der Gesamtmortalität unter der Kombinationstherapie (gepoolte Ergebnisse von beiden Kombinationen: OR: 0.79; 95%KI: 0.65-0.96). <i>Hinweis: Unterscheidet man die Kombinationen, zeigte sich das signifikante Ergebnis nur bei der Kombination Fluticason/Salmeterol (dominiert durch die große TORCH Studie) nicht aber bei der Kombination Budesonid/Formoterol.</i> Beide Kombinationstherapien führten zu einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität (SGRQ Score: Fluticason/Salmeterol: -2.9; 95%KI: -3.61;-2.18 / Budesonid/Formoterol: -5.8; 95%KI: -9.32;-2.28 / CRDQ Score gepooltes Ergebnis: 5: 95%KI: 2.48-7.52). Es zeigte sich einer signifikante Verbesserung unter der Kombinationstherapie wenn verglichen wird gegen Plazebo hinsichtlich der Symptomatik (für Kombination Fluticason/Salmeterol keine gepoolten Ergebnisse; für Budesonid/Formoterol: MD-0.63; 95%KI: -0.90;-0,37) und Lungenfunktion (Fluticason/Salemeterol: MD Predose FEV1:0.16L; 95%KI: 0.14-0.19/Postdose FEV1: 0.09L / Budesonid/Formoterol: FEV1: 14.40%; 95KI: 11.91-16.90). Allgemein keine Unterschiede zwischen Fluticason/Salmeterol und Plazebo

	<p>hinsichtlich der Nebenwirkungen. Es zeigte sich jedoch ein signifikant erhöhtes Risiko unter der Kombinationstherapie (nur Studien zu Fluticason/Salmeterol) hinsichtlich einiger spezifischer Nebenwirkungen wie:</p> <p>Pneumonie: OR 1.80; 95% KI 1.48 - 2.18; basierend auf 7 Studien, N =5229. Candidiasis: OR 5.73; 95%KI 3.07 - 10.67; basierend auf 6 Studien, N =1958. Heiserkeit: OR 8.79; 95% KI 1.11 - 69.62; basierend auf 2 Studien, N =585. Nasopharyngitis: OR 1.28; 95% KI 1.05 - 1.56; basierend auf 2 Studien, N= 3535. Infektion des oberen Atemraums: OR 1.23; 95% KI 1.04 -1.47; basierend auf 5 Studien, N = 4963.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es traten signifikant weniger Therapieabbrüche aufgrund Nebenwirkungen und Therapieversagen unter der Kombinationstherapie (beide Kombinationen) auf, wenn verglichen wird gegen Plazebo (keine gepoolten Ergebnisse). <p><u>Anmerkungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterschiedliche Dosierungen. • Unterschiedliche primäre Endpunkte. • Poolen nicht immer möglich. • Ergebnisse teilweise dominiert von einer großen TORCH Studie. • Wenig Studien/Ergebnisse zu der Kombination Budenosid/Formoterol im Vergleich zu der Kombination Fluticason/Salmeterol. • Unterschiedliche Schweregrade der COPD.
<p>Nannini et al. (Stand 2010)</p> <p>ICS+LABA vs. ICS</p>	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs</p> <p><u>Population:</u> Patienten mit einer stabilen COPD</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geplante Subgruppenanalysen, nicht durchgeführt. • Allgemein Patienten mit moderater und schwerer COPD eingeschlossen. <p><u>Intervention:</u> ICS + LABAs (Fluticason/Salmeterol oder Budenosid/Formoterol) vs. ICS (Fluticason oder Budenosid)</p> <p><u>Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primäre Endpunkte:</u> Exazerbationen, Mortalität, Pneumonierate • <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Lungenfunktion (FEV1 und FEV); 6-Minuten Gehstrecke, Lebensqualität, Symptomatik, Notfallmedikation, Nebenwirkungen, Pharmaökonomische Vorteile <p><u>Ergebnisse (basierend auf 7 Studien von guter Qualität; N= 5708):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Es zeigte sich eine signifikante Reduktion der Exazerbationen unter der Kombinationstherapie wenn verglichen wird mit ICS alleine (gepooltes Ergebnis: RR: 0.91; 95% KI: 0.85 - 0.97, p = 0.0008; basierend auf vier Studien; N=4706). <i>Hinweis: nur signifikant für die Kombination Fluticason/Salmeterol; nicht jedoch für die Kombination Budenosid/Formoterol</i> • Die Kombinationstherapie mit Fluticason/Salmeterol zeigte eine stat. signifikante Reduktion hinsichtlich Exazerbationen die eine Gabe von oralen Kortikosteroiden erfordern (0.89; 95% KI 0.81 - 0.98). • Ergebnisse einer großen Studie zeigten keinen Unterschied der beiden Interventionen hinsichtlich der Rate der Krankenhausweisungen. • Es konnte eine signifikant reduzierte Mortalitätsrate unter der Kombinationstherapie im Vergleich zu ICS alleine gezeigt werden (gepooltes Ergebnis: OR: 0.77; 95% KI:0.63 - 0.94). <i>Hinweis: Nur signifikant für die Kombination Fluticason/Salmeterol; nicht jedoch für die Kombination Budenosid/Formoterol</i>

	<ul style="list-style-type: none"> • Lebensqualität, Lungenfunktion und Therapieabbrüche aufgrund Therapieversagen zeigten eine stat. signifikante Verbesserung zugunsten der Kombinationstherapie (keine gepoolten Ergebnisse der Kombinationstherapie) . • Nebenwirkungen zeigten keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen der Kombinationstherapie und einer Therapie mit ICS alleine. <p><i>Hinweis: Allgemein zeigte sich kein Unterschied zwischen der Kombinationstherapie mit Fluticason/Salmeterol und Budenosid/Formoterol hinsichtlich der primären Endpunkte; die Konfidenzintervalle der Kombinationstherapie mit Budenosid/Formoterol sind breit aufgrund der geringen Anzahl der Patienten die untersucht wurden.</i></p> <p><u>Anmerkungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wenige Studien zu der Kombination Budenosid/Formoterol. • Unterschiedliche Dosierungen. • Unterschiede in den Endpunkten. • Poolen nicht immer möglich (Heterogenität). • Unterschiedliche Schweregrade der COPD.
<p>ICS vs. Plazebo</p>	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs</p> <p><u>Population:</u> Patienten mit klinisch stabiler COPD</p> <ul style="list-style-type: none"> • Allgemein wurden Patienten mit stufenübergreifendem Schweregrad eingeschlossen. <p><u>Intervention:</u> ICS (Studien zu ICS via Zerstäuber wurden ausgeschlossen) vs. Plazebo</p> <p><u>Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primäre Endpunkte:</u> Lungenfunktion • <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Mortalität; Exazerbationen; Lebensqualität; Notfallmedikation; Belastungsfähigkeit; Biomarker; Nebenwirkungen <p><u>Ergebnisse (basierend auf 47 Studien; N=13.139):</u></p> <p>Kurzzeitstudien (bis zu 2 Monate):</p> <p><i>Hinweis: Studien gezielt auf den Endpunkt Lungenfunktion. Es war nicht möglich diesen Endpunkt zu poolen. Studien mit wenig Patienten.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Ergebnisse (allgemein):</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Die hohe Dosierung von ICS in den Studien verbesserte die <u>Lungenfunktion</u> bei einem Anteil Patienten nicht signifikant (basierend auf vier Studien). ○ <u>Symptome</u> wurden allgemein nicht untersucht, wenn ja, dann wurden diese verbessert oder blieben unverändert. ○ <u>Nebenwirkungen:</u> Mehr Nebenwirkungen unter ICS im Vergleich zu Plazebo (keine gepoolten Ergebnisse). ○ <u>Mortalität, Exazerbationen, Notfallmedikation und Belastungsfähigkeit</u> wurden nicht untersucht. <p>Mittelfristige Studien(> 2 Monate und bis 6 Monate):</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Lungenfunktion (basierend auf 5 Studien):</u> Signifikante Verbesserung unter ICS im Vergleich zu Plazebo (Prebronchodilatator FEV1: 0.06L; 95%KI: 0.02-0.10 / Postbronchodilatator FEV1: 0.11L; 95%KI: 0.07-0.16). • <u>Mortalität (basierend auf 4 Studien):</u> Kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen

	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Exazerbationen (basierend auf 5 Studien)</u>: Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich dem Auftreten von mind. einer Exazerbation. • <u>Lebensqualität</u>: Signifikante Verbesserung der Lebensqualität unter der ICS Therapie, wenn verglichen wird mit Plazebo (keine gepoolten Ergebnisse). • <u>Notfallmedikation (basierend auf 2 Studien)</u>: Nicht stat. signifikante Reduktion unter der ICS Therapie. • <u>Belastungsfähigkeit (basierend auf 2 Studien; hohe Heterogenität, kein poolen möglich)</u>: Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. • <u>Nebenwirkungen</u>: Es zeigte sich ein stat. signifikant erhöhtes Risiko hinsichtlich der Nebenwirkungen wie: oropharyngeal Candidiasis (OR: 5.74, 95% KI 3.52 – 9.34, p<0.00001) und Heiserkeit oder Dysphonie (OR: 4.13; 95%KI: 1.74-9.80; p=0.001). <p>Langzeitstudien (>6 Monate):</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Lungenfunktion</u>: Keine signifikanten Unterschiede zwischen ICS und Plazebo. • <u>Mortalität</u>: Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen ICS und Plazebo. • <u>Exazerbationen</u>: Unter der ICS Therapie konnte eine stat. signifikante Reduktion der durchschnittlichen Exazerbationsrate gezeigt werden (gepooltes Ergebnis: WMD -0.26 (Patient/Jahr);95% KI -0.37;-0.14, N= 2586). • <u>Lebensqualität</u>: Unter der ICS Therapie konnte eine stat. signifikant langsamere Abnahme der Lebensqualität gezeigt werden im Vergleich zu Plazebo (WMD -1.22 (Einheiten/Jahr); 95% KI -1.83; -0.60, basierend auf 5 Studien; N= 2507). • <u>Notfallmedikation (basierend auf einer Studie)</u>: Kein stat. signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen. • <u>Belastungsfähigkeit</u>: Unzureichende Daten für eine Analyse. • <u>Nebenwirkungen</u>:Es zeigte sich ein stat. signifikant erhöhtes Risiko hinsichtlich der Nebenwirkungen wie: oropharyngeal Candidiasis (OR: 2.49, 95% KI 1.78 - 3.49, N= 4380) und Heiserkeit oder Dysphonie (OR: 1.95; 95%KI: 1.41-2.70; N=3267). <p><u>Anmerkungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterschiede in den Endpunkten. • Unterschiedliche Kortikosteroide. • Studien mit bronchialer Hyperreaktionsfähigkeit wurden separat betrachtet (nicht Gegenstand dieser Ergebniswiedergabe). • Poolen nicht immer möglich (Heterogenität). • Unterschiedliche Schweregrade der COPD, nicht stratifiziert.
<p>Theophyllin vs. Plazebo</p>	<p><u>Vergleich</u>: orales Theophyllin vs. Plazebo</p> <p><u>Population</u>: COPD Patienten (Schweregrad: moderat bis schwer)</p> <p><u>Endpunkte</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primäre Endpunkte</u>: Belastungsfähigkeit, Lungenfunktion, Gesundheitszustand • <u>Sekundäre Endpunkte</u>: Blutgas (Arterien), Dyspnoe, Präferenz der Teilnehmer, Nebenwirkungen, Akute Exazerbationen, Mortalität, Drop-out Rate <p><u>Ergebnisse (basierend auf 20 RCTs)</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Lungenfunktion</u>: Statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Theophyllin hinsichtlich des FEV1 (basierend auf 13 Studien (N=244 Patienten; WMD: 100 mL;

	<p>95%KI: 40-160); FVC (basierend auf 11 Studien; N=196 Patienten; WMD: 210 mL; 95%KI: 100-320); VO2 max. (basierend auf 2 Studien; N=32 Patienten; WMD: 195 mL; 95%KI: 113-278); PaO2 (basierend auf 6 Studien; N=156 Patienten; WMD: 3.18 mmHg; 95%KI: 1.23-5.13) und PaCO2 (basierend auf 6 Studien; N=156 Patienten; WMD: -2.36; 95%KI: -3.52;-1.21).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine stat. signifikanten Unterschiede hinsichtlich der anderen Endpunkte. • Es zeigte sich ein stat. signifikant erhöhtes Risiko auf Übelkeit unter Theophyllin (basierend auf 3 Studien; RR: 7.67; 95%KI: 1.47-39-94). • Die Präferenz der Teilnehmer war stat. signifikant zum Vorteil von Theophyllin (basierend auf 2 Studien (N=50 Patienten; RR: 2.27; 95%KI: 1.26-4.11). • Keine Daten zu den Endpunkten Gesundheitszustand und Mortalität. <p><u>Anmerkungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Möglichkeit des Carry-Over Effektes. • 11 Studien hatten keine Wash-Out Periode bzw. gaben diese nicht an.
<p>SAMAs vs. Plazebo</p>	<p>Sestini et al. (2009)</p> <p><u>Vergleich:</u> SAMAs (Sabutamol, Fenoterol, Terbutalin, Bitolterol, Lpirbuterol, Reproterol, Metaproterenol) vs. Plazebo</p> <p><u>Population:</u> Erwachsene mit stabiler COPD (Schweregrad stufenübergreifend)</p> <p><u>Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primäre Endpunkte:</u> Symptomatik, Lebensqualität, Lungenfunktion • <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Präferenz der Teilnehmer, Anzahl und Art der Nebenwirkungen, Studienabbrüche, Mortalität, Belastungsfähigkeit, Krankheitstage (gemessen an Krankenhauseinweisungen oder Anzahl und Schwere der Exazerbationen) <p><u>Ergebnisse (basierend auf 13 Studien von guter Qualität, alle Studien hatten ein Cross-Over Design):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • FEV1 und FVC gemessen am Ende der Studie nach Gabe der aktiven Therapie (Post-Bronchodilatator) zeigte eine leichte aber stat. signifikante Verbesserung unter SABAs (FEV1: WMD: 0.14; 95%KI: 0.04-0.25 / FVC: WMD: 0.30; 95%KI: 0.02-0.58). • Sowohl das morgendliche als auch das nächtliche PEFr verbesserten sich stat. signifikant unter der aktiven Therapie verglichen mit Plazebo (Morgendlich: WMD: 29.17 L/min.; 95%KI: 0.25-58.09 / Nächtlich: WMD: 36.75 L/min; 95%KI: 2.56-70.94). • Es zeigte sich eine stat. signifikante Verbesserung der täglichen Atemlosigkeits-Score unter der aktiven Therapie (SWD: 1.33; 95%KI: 1.0-1.65). • Das Risiko auf ein Drop-out aus der Studie (Therapieversagen) war ca. 2-mal so hoch unter Plazebo im Vergleich zu der aktiven Therapie (RR: 0.49; 05%KI: 0.33-0.73). • Die Patienten präferierten eine Therapie mit SABAs ca. 10-mal mehr als eine Plazebo Therapie (OR: 9.04; 95%KI: 4.64-17.61). • Eine Studie nutzte eine validierte Methode zur Messung der Lebensqualität und zeigte stat. signifikante Verbesserungen unter der aktiven Therapie mit Salbutamol hinsichtlich der Dyspnoe (p=0.003) und Fatigue (p=0.0003). • Keine der Studien berichtete schwere Nebenwirkungen unter der aktiven Therapie.

<p>Walters et al. (2009)</p> <p>Orale Kortikosteroide vs. Plazebo</p>	<p><u>Vergleich:</u> Orale Kortikosteroide vs. Plazebo</p> <p><u>Population:</u> COPD Patienten (Schweregrad: milder bis schwerer COPD)</p> <p><u>Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primäre Endpunkte:</u> Lungenfunktion (FEV1); gesundheitsbezogene Lebensqualität. • <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Anteil Patienten die auf die Therapie ansprechen (Responder), akute Exazerbationen, Schwere der Symptomatik, funktionelle Kapazität, Nebenwirkungen. <p><u>Stratifizierung durchgeführt nach:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kurzzeitige Gabe (Steroide für <6 Wochen) • Langzeit Gabe (Steroide für 6 Wochen oder länger): • Niedrige Steroiddosierung • Hohe Steroiddosierung • Schwere der Erkrankung <p><u>Ergebnisse (basierend auf 24 Studien):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Stat. signifikante Verbesserung der Lungenfunktion unter der Therapie mit oralen Kortikosteroiden wenn verglichen wird mit Plazebo (FEV1: WMD: 53.30 ml; 95%KI: 22.21-84.39; basierend auf 14 Kurzzeitstudien; N=396 Patienten). <i>Hinweis: Kein Vorteil unter der aktiven Therapie bei sowohl Kurzzeit Studien mit niedriger Steroidgabe als auch bei Langzeitstudien mit niedriger Dosierung.</i> • Es zeigte sich eine stat. signifikante Verbesserung der Lungenfunktion > 20% vom Ausgangswert (auf individuellem Patientenniveau) unter einer hochdosierten Gabe von oralen Steroiden (OR: 2.71; 95%KI: 1.84-4.01; basierend auf 9 Studien). • Alle Ergebnisse hinsichtlich der Lebensqualität lagen unter der Grenze eines klinisch relevanten Unterschiedes. • Es zeigte sich eine kleine aber stat. signifikante Verbesserung der funktionellen Kapazität und der respiratorischen Symptomatik unter oraler Steroidgabe (keine gepoolten Ergebnisse). • Keine Unterschiede hinsichtlich des Risikos auf einen Studienabbruch aufgrund von Exazerbationen mit niedrig dosierter Steroidgabe. • Es zeigte sich ein stat. signifikant erhöhtes Risiko auf Nebenwirkungen (z.B.: erhöhter Blutzucker, adrenale Suppression, und reduzierter Serum Osteocalcin) unter einer oralen Steroidgabe (gepoolt: OR: 7.76; 95%KI: 2.34-25.70). <p><u>Anmerkungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Fehlen von einer Wash-Out Periode in vielen Studien. • Keine Langzeitstudien die den Endpunkt „Lebensqualität“ untersucht haben.
<p>Poole & Black (2010)</p> <p>Mukolytische Therapie vs. Plazebo</p>	<p><u>Vergleich:</u> Mukolytische Therapie (N-Acetylcystein, S-carboxymethylcystein, Bromhexin, Ambroxol, Erdosteon, Sbrerol, Cithiolon, Letostein, iodiertes Glycerin, N-isobutyrylcystein, Myrtol) vs. Plazebo</p> <p><u>Population:</u> Erwachsene Patienten mit chronischer Bronchitis und COPD (Schweregrad stufenübergreifend)</p> <p><u>Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primäre Endpunkte:</u> Anzahl akuter Exazerbationen, Anzahl der Krankheitstage • <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Lungenfunktion, Nebenwirkungen der Therapie, Krankenhausweisungen, Lebensqualität

	<p><u>Ergebnisse (basierend auf 28 Studien mit N= 7042 Patienten):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Stat. signifikante Reduktion hinsichtlich der Anzahl an Exazerbationen pro Patient unter Gabe oraler Mukolytika (WMD: -0.04 pro Monat; 95%KI: -0.05: -0.03). • Stat. signifikante Reduktion hinsichtlich der Krankheitstage unter der aktiven Therapie im Vergleich zu Plazebo (WMD: -0.56; 95%KI: -0.77;-0.35). <i>Hinweis: Eine Studie zeigte, dass der Vorteil der aktiven Therapie nur bei Patienten auftritt, die vorher keine ICS Therapie erhalten haben.</i> • Die Anzahl an Patienten die keine Exazerbationen erlitten war stat. signifikant größer unter der aktiven Therapie wenn verglichen wird mit Plazebo (OR: 1.93; 95%KI: 1.71-2.17). • Stat. signifikante Verbesserung der Lungenfunktion unter der aktiven Therapie bei gleichzeitig stat. signifikanter Heterogenität zwischen den Studien (SMD: 0.14; 95%KI: 0.04-0.23; p=0.006; I²= 75%). • Keine stat. signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Nebenwirkungen zwischen den Gruppen (keine gepoolten Ergebnisse). <p><u>Anmerkungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Studien mit sowohl chronischer Bronchitis Patienten als auch Patienten mit COPD (keine Stratifizierung). • Teilweise stat. signifikante Heterogenität zwischen den Studien.
<p>Appleton et al. (2009)</p> <p>SAMA allein oder plus SABAs vs. SABAs allein</p>	<p><u>Vergleich:</u> a.) SAMA (Ipratropium) vs. SABAs b.) SAMA (Ipratropium) + SABAs vs. SABAs alleine</p> <p><u>Population:</u> COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)</p> <p><u>Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Lungenfunktion, Gesundheitszustand, Dyspnoe, Belastungsfähigkeit, Nebenwirkungen, Notfallmedikation, akute Exazerbationen <p><u>Ergebnisse (basierend auf 11 Studien mit N=3912):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Monotherapie:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Kleine aber stat. signifikante Vorteile unter Ipratropium gegenüber SABAs hinsichtlich einiger Lungenfunktionsparameter (keine gepoolten Ergebnisse). ○ Es zeigte sich auch ein kleiner aber stat. signifikanter Vorteil unter der Therapie mit Ipratropium hinsichtlich der Lebensqualität (keine gepoolten Ergebnisse, unterschiedliche Domains) und eine stat. signifikante Reduktion hinsichtlich des Einsatzes oraler Steroide (0.52, 95% KI:0.37-0.74). ○ Stat. signifikante Reduktion der Nebenwirkungen unter Ipratropium im Vergleich zu SABAs (Salbutamol oder Metaprotenerol) bei gleichzeitig stat. signifikanter Heterogenität zwischen den Studien (0.71, 95% CI:0.53, 0.97; I²= 63%). ○ Ergebnisse der anderen Endpunkte waren entweder nicht stat. signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen oder uneinheitlich. • <u>Kombinationstherapie:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Die Kombinationstherapie mit Ipratropium plus einen SABA zeigte einen stat. signifikanten Vorteil gegenüber einer Monotherapie mit SABAs hinsichtlich der Post-Bronchodilatator Lungenfunktion (keine gepoolten Ergebnisse) und des Einsatzes oraler Steroide (0.69, 95% KI:0.5, 0.94). ○ Ergebnisse der anderen Endpunkte waren entweder nicht stat. signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen oder uneinheitlich.

<p>Chong et al. (2011)</p> <p>PDE4-Inhibitoren vs. Plazebo</p>	<p><u>Vergleich:</u> orale PDE4-Inhibitoren vs. Plazebo <i>Hinweis: Begleitmedikation war erlaubt.</i></p> <p><u>Population:</u> Erwachsene COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)</p> <p><u>Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primärer Endpunkt:</u> Lungenfunktion, Lebensqualität • <u>Sekundärer Endpunkt:</u> Inzidenz der COPD Exazerbationen, Symptomatik, Belastungstoleranz, (schwere) Nebenwirkungen und Mortalität <p><u>Ergebnisse (basierend auf 23 RCTs; 9 Studien mit N=9211 Patienten zu Roflumilast und 14 Studien mit N=6457 Patienten zu Cilomilast):</u> <i>Hinweis: Keine der Studien >1 Jahr.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Stat. signifikante Verbesserung der Lungenfunktion bei moderater Heterogenität (FEV1: WMD 45.59 mL; 95% KI: 39.15 - 52.03; I²= 51%) unter der PDE4-Inhibitor Therapie im Vergleich zu Plazebo, unabhängig von dem COPD Schweregrad oder einer begleitenden COPD Therapie mit anderen AM. • Es zeigten sich kleine aber stat. signifikante Vorteile unter der PDE4-Inhibitor Therapie hinsichtlich der allgemeinen Lebensqualität bei moderater Heterogenität (WMD:-1.04; 95%KI -1.66; -0.41; I²= 50%). • Die Behandlung mit PDE4-Inhibitoren ist stat. signifikant assoziiert mit einem reduzierten Risiko der COPD Exazerbationen (OR 0.78; 95% KI 0.72 - 0.85). • Es zeigten sich stat. signifikant mehr nicht ernsthafte Nebenwirkungen wie u.a. gastrointestinale Nebenwirkungen und Kopfschmerzen (OR 1.20; 95% KI 1.11 - 1.28, p < 0.00001). • Es zeigte sich eine stat. signifikante Steigerung der Studienabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen unter sowohl Roflumilast und Cilomilast (OR 1.76; 95% KI 1.58 - 1.96). • Keine stat. signifikanten Unterschiede hinsichtlich schwerer Nebenwirkungen und Mortalität. <p><u>Anmerkungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Teils signifikante Heterogenität zwischen den Studien. • Dauer der Studien meist < 1 Jahr.
<p>Spencer et al. 2011: Inhaled corticosteroids versus long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease.</p>	<p><u>Vergleich:</u> Inhalative Kortikosteroide vs. inhalative langwirksame Beta2-Agonisten (Formoterol vs. Beclomethason; Formoterol vs. Budesonid; Formoterol vs. Ciclesonid; Formoterol vs. Fluticason; Formoterol vs. Mometason; Formoterol vs. Triamcinolon; Salmeterol vs. Beclomethason; Salmeterol vs. Budesonid; Salmeterol vs. Ciclesonid; Salmeterol vs. Fluticason; Salmeterol vs. Mometason; Salmeterol vs. Triamcinolon) <i>Hinweis: langwirksame Anticholonerika wie Tiotropium, waren als Begleitmedikation erlaubt.</i></p> <p><u>Population:</u> Erwachsene COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)</p> <p><u>Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primärer Endpunkt:</u> Exazerbationen, Hospitalisierungen aufgrund von Exazerbationen, Pneumonien • <u>Sekundärer Endpunkt:</u> Gesamtmortalität, leichte Exazerbationen, Lungenfunktion (FEV1), Lebensqualitätsparameter, Symptomatik, Notwendigkeit einer Notfallmedikation, Nebenwirkungen, Hospitalisierungen (jede Ursache), Studienabbrüche <p><u>Ergebnisse (basierend auf 7 RCTs mit N= 5997 Studienteilnehmern):</u></p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Pneumonien: Stat. signifikant mehr Peumonien als Nebenwirkung (OR: 1.38; 95% KI: 1.10-1.73) und als schwere Nebenwirkungen (OR: 1.48; 95%KI: 1.13 - 1.93) unter der Kortikosteroidtherapie, wenn verglichen wird mit Beta2-Agonisten. • FEV1 (Pre-Bronchodilatator): Stat. signifikante Vorteile unter einer Therapie mit Beta2-Agonisten (MD: -18.99 mL; 95% KI: -37.46; -0.52). • Lebensqualität: Stat. signifikant größere Verbesserung unter einer Kortikosteroidtherapie (MD -0.74; 95% CI -1.42 to -0.06). • Andere Endpunkte: Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den Interventionen, hinsichtlich der anderen Endpunkte.
Systematische Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichte (Vergleiche (teilweise) in Cochrane Reviews behandelt)*	
<p>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (HTA; Stand 2007)</p> <p style="text-align: center;">ICS + LABAs vs. LABAs alleine oder Plazebo</p>	<p><u>Intervention:</u> ICS + LABAs vs. LABAs alleine oder Plazebo</p> <p><u>Population:</u> Patienten mit moderater oder schwerer COPD</p> <p><u>Endpunkte:</u> Exazerbationen, Mortalität, Sicherheit (Nebenwirkungen)</p> <p>Ergebnisse: <u>Wirksamkeit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Exazerbationen: Signifikante Reduktion unter der Kombinationstherapie wenn verglichen wird gegenüber LABAs allein (RR: 0.752; 95%KI: 0.742 - 0.762). • Mortalität: Keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen. <p><u>Sicherheit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Insgesamt keine stat. signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeit an Nebenwirkungen zwischen der Kombinationstherapie und einer LABA Monotherapie (17% vs. 19%). • Kein stat. signifikanter Unterschied hinsichtlich schwerer Nebenwirkungen. • Stat. signifikanter Unterschied hinsichtlich nicht ernsthaften Nebenwirkungen zum Nachteil der Kombinationstherapie (Oropharyngeal candidiasis) • Weniger Nebenwirkungen unter der aktiven Therapie im Vergleich zu Plazebo (0.5%-0.6%)
<p>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (HTA; Stand 2010)</p> <p style="text-align: center;">LAMA+ LABAs + ICS vs. SAMA/LAMA + LABA; oder LABA + ICS oder LAMA</p>	<p><u>Intervention:</u> LAMA+ LABAs + ICS vs.</p> <ol style="list-style-type: none"> a.) Kombinationstherapie: SAMA/LAMA + LABA; b.) Kombinationstherapie: LABA + ICS c.) Monotherapie: LAMA <p><i>Hinweis: Alle Vergleiche mit Triple-Therapie und 1 Vergleich Kombinationstherapie (Bronchodilatoren) vs. Monotherapie</i></p> <p><u>Population:</u> Patienten mit moderater bis schwerer COPD</p> <p><u>Ergebnisse (basierend auf 4 Studien):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Triple-Therapie (zwei Arten der Dreierkombination: Tiotropium + Fluticason + Salmeterol / Tiotropium + Budesonid + Formoterol) vs. Tiotropium allein: <ul style="list-style-type: none"> ○ Exazerbationen (Keine gepoolten Ergebnisse): Inkonsistente Ergebnisse hinsichtlich Exazerbationen jeder Art unter der 3er Kombinationstherapie gegenüber der Monotherapie. Eine Triple-Therapie reduziert jedoch stat. signifikant die Anzahl an schweren COPD Exazerbationen, die zu einer Krankenhauseinweisung führen (0.38; 95%KI: 0.25 - 0.57) ○ Lungenfunktion: Alle vier Studien berichteten von einem stat. signifikanten Unterschied zugunsten der Triple-Therapie hinsichtlich der Lungenfunktion (FEV1), wenn verglichen wird gegen die Tiotropium Monotherapie (keine gepoolten Ergebnisse) ○ Lebensqualität (basierend auf drei Studien): Alle Studien berichteten von einer

	<p>stat. signifikanten Verbesserung unter der Triple-Therapie. Zwei der drei Studien berichteten von einer klinisch relevanten Verbesserung (> 4 Einheiten) unter der Triple-Therapie. (Keine gepoolten Ergebnisse).</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Nebenwirkungen</u>: Keine stat. Analyse. ○ <u>Notfallmedikation</u>: Inkonsistente Ergebnisse. ○ <u>Dyspnoe</u>: Inkonsistente Ergebnisse. <ul style="list-style-type: none"> ● <u>Triple- Therapie vs. Anticholinergika + LABA oder LABA + ICS Kombinationstherapie</u>: <ul style="list-style-type: none"> ○ Es wurden keine statistischen Vergleiche hinsichtlich einer Triple-Therapie gegenüber einer Zweikombinationstherapie mit Bronchodilatoren in den Studien durchgeführt. ● <u>Dual- Bronchodilatorenthherapie vs. Monotherapie (basierend auf einem Review; Vergleich: Ipratropium plus Salmeterol vs. Salmeterol allein)</u>: <ul style="list-style-type: none"> ○ Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der Exazerbationsrate und Nebenwirkungen. ○ Hinsichtlich der Lebensqualität wurde ein stat. signifikanter Vorteil unter der Kombinationstherapie gezeigt (MD: -2.00; 95% KI -3.49; -0.51), auch wenn dieser Unterschied nicht klinisch relevant war (>4 Einheiten). ○ Keine Angaben zu anderen Endpunkten. <p><u>Anmerkungen</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Die Studien wiesen ein heterogenes Patientenkollektiv auf und zudem Unterschiede in der Methodik (z.B Messverfahren)
<p>Shukla et al.: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (HTA; Stand 2006)</p> <p>LABAs vs. Anticholinergika (+/- SABAs) oder Plazebo (+/- SABAs)</p>	<p><u>Interventionen</u>: a.) LABAs vs. Anticholinergika (Ipratropium & Tiotropium) +/- SABAs (bei Bedarf)</p> <p>b.) LABAs vs. Plazebo +/- SABAs (bei Bedarf)</p> <p><u>Population</u>: Patienten mit milder bis schwerer COPD (stufenübergreifend)</p> <p><u>Endpunkte</u>: Mortalität; schwere Nebenwirkungen, COPD Exazerbationen, Harnwegsinfektion, Krankenhauseinweisungen, Notfallmedikation, Symptomfreie Tage, Dyspnoe, Lungenfunktion, 6-Minuten Gehstrecke, Lebensqualität</p> <p><u>Ergebnisse (basierend auf 54 Reports mit Ergebnissen von 33 RCTs)</u></p> <p>Salmeterol Studien:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● <u>Salmeterol vs. Plazebo (basierend auf 24 Studien)</u>: <ul style="list-style-type: none"> ○ Salmeterol zeigte eine stat. signifikante Reduktion hinsichtlich COPD Exazerbationen (O: 0.74; 95% KI: 0.62; 0.88; basierend auf 9 Studien) und verbesserte signifikant die Dyspnoerate gemessen anhand dem TDI- Score (OR: 1.70 (95% KI: 1.25-2.31; basierend auf 2 Studien) ○ Salmeterol hat einen vorteilhaften Effekt auf die Lebensqualität, jedoch konnten hier keine Ergebnisse gepoolt werden. <i>Hinweis: Studien die andere Lebensqualitätsinstrumente benutzen, zeigten teils gegensätzliche Ergebnisse.</i> ○ Keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der Mortalität (N= 11 Studien), Therapieabbrüchen aufgrund Nebenwirkungen (N= 7 Studien), Krankenhauseinweisungen (N= Studien) und Atemwegsinfektionen (N=4 Studien) ○ Trotz einiger Inkonsistenzen in den Ergebnissen, berichteten die meisten Studien von einem signifikanten Effekt zugunsten der Salmeteroltherapie hinsichtlich Symptomfreier Tage, Notfallmedikation, Dyspnoe, Lungenfunktion (FEV und PEFR) im Vergleich zu Plazebo. ○ Es wurde kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des 6-Minuten Gehstests gefunden (basierend auf 8 Studien).

	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Salmeterol vs. Ipratropium (basierend auf zwei Studien):</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen beiden Interventionen in allen untersuchten Endpunkten. • <u>Salmeterol vs. Tiotropium (basierend auf 3 Studien):</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Interventionen hinsichtlich der Mortalität, COPD Exazerbationen, Lebensqualität und Dyspnoe. ○ Für den Endpunkt Notfallmedikation zeigte sich eine Verbesserung unter Salmeterol im Vergleich zu Tiotropium (kein p-Wert). ○ Zwei Studien zeigten, dass Tiotropium einen größeren vorteilhaften Effekt auf Lungenfunktion (FEV1 und FEV) hat im Vergleich zu Salmeterol (keine gepoolten Ergebnisse), während für PEFr widersprüchliche Ergebnisse vorliegen. ○ Es traten häufiger Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen unter der Salmeteroltherapie auf im Vergleich zu Tiotropium (OR: 2.16 (95% KI: 1.36; 3.43; basierend auf zwei Studien mit N=807 Patienten). <p>Formoterol Studien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Formoterol vs. Plazebo (basierend auf 7 Studien):</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Formoterol zeigte eine signifikante Reduktion hinsichtlich Krankenhauseinweisungen (N= 2 Studien; OR: 0.39 (95% KI: 0.21; 0.73). ○ Die meisten Studien berichteten, dass Formoterol stat. signifikant die symptomfreien Tage und Nächte erhöht, die Lungenfunktion verbessert und den Einsatz von Notfallmedikation reduziert (keine gepoolten Ergebnisse). ○ Es liegen inkonsistente Ergebnisse hinsichtlich der Lebensqualität und Dyspnoe vor. ○ Es wurden keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Interventionen hinsichtlich der Mortalität, den Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen, der Inzidenz der Atemwegsinfektionen und dem Gehtest gezeigt. • <u>Formoterol vs. Ipratropium (basierend auf 2 Studien):</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen beiden Interventionen in den meisten Endpunkten. • <u>Formoterol vs. Tiotropium (basierend auf einer Studie):</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Tiotropium zeigte eine Verbesserung der COPD Exazerbationen; Lungenfunktion (FEV1 und FEV), wenn auch keine p-Werte angegeben bzw. keine stat. Signifikanz erreicht wurde. <p><u>Anmerkungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Fehlen einer standardisierten Berichterstattung; dadurch poolen der Daten oft nicht möglich. • Klinische Heterogenität aufgrund verschiedener Definitionen für die Patientenselektion, Dauer der Run-in Periode, Beobachtungsdauer. • Unterschiede in Studien hinsichtlich der Gabe von anderen Arzneimitteln während der Studie.
<p>Drummond et al. (2008)</p>	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs</p> <p><u>Population:</u> Patienten mit stabiler COPD (Schweregrad: stufenübergreifend)</p> <p><u>Intervention:</u> ICS vs. Plazebo oder LABA (Salmeterol, Formoterol) oder LAMA (Tiotropium)</p>

<p style="text-align: center;">ICS vs. Plazebo oder LABA oder LAMA</p>	<p><u>Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primärer Endpunkt:</u> Gesamtmortalität (nach einem Jahr) • <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Pneumonierate, Frakturen, Mortalität (nach 6 Monaten, 2 Jahren und 3 Jahren follow-up) <p><u>Ergebnisse (basierend auf 11 Studien; N= 14426):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kein signifikanter Unterschied in der Gesamtmortalität nach 1-Jahr zwischen den Gruppen. • Unter der ICS Therapie zeigte sich ein stat. signifikant vermehrtes Auftreten von Pneumonien im Vergleich zur Kontrollgruppe bei einer hohen Heterogenität (777 von 5405 Patienten vs. 561 von 5371 Patienten ; RR: 1.34; 95% KI, 1.03-1.75; P=0.03; I²=72%). • Keine Unterschiede hinsichtlich der Frakturen zwischen den beiden Gruppen. <p><u>Anmerkungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Fehlen von Mortalitätsdaten der 11 Studien, gepoolte Ergebnisse dadurch möglicherweise nicht ausreichend gepowert um einen signifikanten Unterschied zu zeigen. • Unterschiedliche Definitionen von Pneumonie. • Heterogenität aufgrund Art und Dosierung der ICS in den Studien. • Qualitative Heterogenität aufgrund unterschiedlicher Kriterien für Alter, COPD Schweregrad und Rauchverhalten. • Allgemein geringe Anzahl an Frakturen. • Keine Aussagen zu Lebensqualität und Veränderungen der Symptomatik.
<p style="text-align: center;">Tiotropium vs. Plazebo oder Ipratropium oder LABA</p>	<p>Barr et al. (2006)</p> <p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs</p> <p><u>Intervention:</u> Tiotropium vs. Plazebo oder SAMA (Ipratropium) oder LABA</p> <p><u>Population:</u> Patienten mit einer klinisch stabilen COPD (keine Exazerbationen bis vor einem Monat vor Studienbeginn)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stufenübergreifender Schweregrad der COPD <p><u>Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primäre Endpunkte:</u> COPD Exazerbationen, Krankenhauseinweisungen aufgrund Exazerbationen, Gesamtmortalität • <u>Sekundäre Endpunkte:</u> krankheitspezifische Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Symptomatik, Lungenfunktion (FEV1 und FEV), Nebenwirkungen <p><u>Ergebnisse (basierend auf 9 Studien; N= 8002):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Stat. signifikante Reduktion der COPD Exazerbationen (OR 0.73; 95% KI 0.66 - 0.81) und damit verbundene Krankenhauseinweisungen (OR 0.68; 95% KI 0.54 - 0.84) unter Tiotropium wenn verglichen wird mit Plazebo oder Ipratropium; nicht aber gegenüber LABA. • Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den Interventionen hinsichtlich der pulmonalen Mortalität oder Mortalität durch jede Ursache. • Stat. signifikante Verbesserung hinsichtlich der Lebensqualität unter Tiotropium, wenn verglichen wird mit Plazebo oder Ipratropium (WMD: 23.3; 95% KI 24.7 - 22.2); nicht aber gegenüber LABA. • Tiotropium zeigte einen stat. signifikant größeren Anstieg der FEV1 und FVC (vom Ausgangswert bis 6/12 Monate) wenn verglichen wird gegen Plazebo (WMD: 129.54 ; 95%KI: 110.27, 148.83; p<0.00001) oder Ipratropium (WMD: 150.00; 95%KI: 106.16, 193.84; p<0.00001) oder LABA (WMD: 28.97; 95%KI: 6.45, 51.49;

	<p>p=0.01).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinsichtlich des FEV1 Rückganges nach einem Jahr zeigte Tiotropium ein stat. signifikant langsameren Rückgang gegenüber Plazebo und Ipratropium (30 ml;95% KI 7 - 53); keine Daten zu LABA. • Nebenwirkungen wie der „trockene Mund“ und „Harnwegsinfekte“, traten vermehrt unter Tiotropium auf, verglichen zur Kontrolle (bei LABAs keine Daten zu Harnwegsinfektionen). <p><u>Anmerkungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Möglicherweise Doppelzählung aufgrund überschneidender Publikationen. • Möglicherweise Publikationsbias. • Möglicherweise Selektionsbias.
<p>Cope et al. (2011)</p> <p>Indacaterol vs. Formoterol + Budesonide oder Salmeterol + Fluticasone oder Plazebo</p>	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs</p> <p><u>Population:</u> Erwachsene mit COPD (Schweregrad: schwere oder sehr schwere COPD)</p> <p><u>Intervention:</u> Indacaterol (150 µg & 300 µg) vs. Formoterol + Budesonide oder Salmeterol + Fluticasone oder Plazebo</p> <p><u>Endpunkte:</u> Lungenfunktion (FEV1); Lebensqualität; TDI Score</p> <p><u>Ergebnisse</u> (basierend auf 15 Studien; N= 10,211):</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Indacaterol Dosierung 150 µg:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Stat. signifikant größere Veränderung vom Ausgangswert in FEV1 nach 12 Wochen im Vergleich zu Formoterol/Budenosid (9/160 µg: 0.13 / 9/320 µg: (0.09 L; 95%KI: 0.06, 0.11) und war vergleichbar mit Salmeterol/Fluticason. ○ Indacaterol ist hinsichtlich der Lebensqualität nach 6 Monaten vergleichbar mit Salmeterol/Fluticason 50/500 µg • <u>Indacaterol Dosierung 300 µg:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Ähnliche Ergebnisse wie bei der Indacaterol Dosierung mit 150 µg indem es einen vorteilhaften Effekt hinsichtlich des FEV1 im Vergleich zu beiden Formoterol/Budenosid Dosierungen zeigt und vergleichbar ist gegenüber der Kombination Salmeterol/Fluticason (beide Dosierungen). ○ Indacaterol 150 µg und 300 µg zeigten eine Vergleichbarkeit im TDI Score gegenüber Salmeterol/Fluticason (beide Dosierungen). <p><u>Anmerkungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • In den Studien zu Indacaterol durften die Patienten weiter begleitend ICS einnehmen, dies war in den Formoterol/Budenosid Studien nicht der Fall. • Unterschiede hinsichtlich des Alters, Geschlechts, der Raucher und Patienten mit schwerer oder sehr schwerer COPD in den Studien mit Indacaterol im Vergleich zu anderen Studien.

<p>Kilber et al. (2010)</p> <p>ICS + LABA oder der Monotherapie: Tiotropium, Formoterol, Salmeterol allein</p>	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs</p> <p><u>Intervention:</u> ICS + LABA (Formoterol/Budesonid, Salmeterol/Fluticason) oder der Monotherapien: Tiotropium, Formoterol, Salmeterol alleine</p> <p><u>Population:</u> COPD Patienten mit stufenübergreifenden Schweregraden der COPD</p> <p><u>Endpunkte:</u> Mortalität (jede Ursache)</p> <p><u>Ergebnisse (basierend auf 27 Studien; N= 30.495):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Kombinationstherapie ICS/LABA:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Es traten signifikant weniger Todesfälle (269) unter der Kombinationstherapie auf im Vergleich zu der Referenzgruppe (333) (gepooltes Ergebnis: RR: 0.80; 95%KI: 0.69-0.94; p=0.005) → ca. 20% Reduktion mit Kombinationstherapie hinsichtlich der Gesamtmortalität <i><u>Hinweis:</u> Diese Ergebnisse waren vor allem beeinflusst du die große Studie von Calvery et al (74%). Die Richtung des Ergebnisses veränderte sich jedoch nicht, wenn diese Studie ausgeschlossen wurde (RR: 0.73; 95%KI: 0.54-0.99; p=0.04).</i> ○ Die Ergebnisse blieben weiterhin signifikant, wenn nur verglichen wurde gegenüber Plazebo (RR: 0.83; 95%KI: 0.70-0.98; p=0.03). • <u>Salmeterol vs. Plazebo (basierend auf 5 Studien):</u> Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der Mortalität (222 vs. 254 Todesfälle). • <u>Formoterol vs. Plazebo (basierend auf 4 Studien):</u> Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der Mortalität (19 vs. 24). <i><u>Hinweis:</u> LABAs allgemein zeigten keine stat. signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Gesamtmortalität bei COPD Patienten (p=0.21)</i> • <u>Tiotropium vs. Plazebo (basierend auf 7 Studien):</u> Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der Mortalität (431 vs. 453). • <u>Tiotropium vs. Ipratropium (basierend auf einer Studie):</u> Kein stat. signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der Mortalität. • <u>Tiotropium vs. Salmeterol/Fluticason (basierend auf einer Studie):</u> Stat. signifikanter Unterschied zugunsten der Kombinationstherapie im Vergleich zu Tiotropium (RR: 1.79; 95%KI: 1.06-3.02; p=0.03) <p><u>Allgemein:</u> Keine stat. signifikante Assoziation von Tiotropium und Gesamtmortalität (p= 0.61).</p> <p><u>Anmerkungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Fehlen von individuellen Daten. • Heterogenität hinsichtlich Dosierung und Arzneimitteln in den Studien. • Keine Evaluation hinsichtlich der krankheitsspezifischen Mortalität. • Unterschiede in der Gabe von anderen AM während Studieneinschluss. • Unterschiede in den Drop-out Raten.
--	---

<p>Celli et al. (2010)</p> <p>Tiotropium vs. Plazebo</p>	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs</p> <p><u>Population:</u> COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)</p> <p><u>Intervention:</u> Tiotropium vs. Plazebo</p> <p><u>Ergebnisse (basierend auf 30 Studien; N= 19.545):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Nebenwirkungen (gesamt):</u> Hinsichtlich der Inzidenz von Myokardinfarkten und Herzversagen, zeigte sich unter Tiotropium eine stat. signifikante Reduktion im Vergleich zu Plazebo (Myokardinfarkte: 0.78; 95KI: 0.59-1.02 / Herzversagen:0.82; 95KI: 0.69-0.98); nicht aber hinsichtlich eines Schlaganfalles. • <u>Schwere Nebenwirkungen:</u> Stat. signifikante Reduktion jeglicher schwerer ischämischer Ereignisse unter Tiotropium im Vergleich zu Plazebo (RR: 0.83; 95%KI: 0.73-0.94). • <u>Gesamt mortalität:</u> Stat. signifikante Reduktion unter Tiotropium im Vergleich zu Plazebo (RR: 0.88; 95%KI: 0.77-0.999). • <u>Kombinationsendpunkt (kardiovaskuläre Mortalität, basierend auf Kombination bedeutsamer kardiovaskuläre Ereignisse):</u> Stat. signifikante Reduktion unter Tiotropium im Vergleich zu Plazebo (RR:0.83; 95%KI: 0.71-0.98). <p><u>Anmerkungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterschiede in Studienpopulation, Studiendesign, Dauer der Studien, Datenerfassung.
<p>Halpin et al. (2009)</p> <p>Tiotropium vs. Plazebo</p>	<p>Pooled Patient-level Analysis</p> <p><u>Population:</u> COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)</p> <p><u>Intervention:</u> Tiotropium vs. Plazebo</p> <p><u>Endpunkte:</u> Exazerbationen; Kankenhauseinweisungen aufgrund Exazerbationen</p> <p><u>Ergebnisse (basierend auf 9 Studien >24 Wochen; N=2.862 in Plazebogruppe; 3.309 in Tiotropiumgruppe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wenn verglichen wird mit Plazebo reduziert Tiotropium signifikant (21%) sowohl das Risiko auf COPD Exazerbationen (HR: 0.793; 95%KI: 0.73–0.86; p<0.0001) als auch das Risiko auf Krankenhauseinweisungen aufgrund Exazerbationen (HR: 0.791; 95%KI: 0.65–0.96; p=0.015). • Die Zeit bis zu einer ersten Exazerbation (p<0.001) und einer ersten Krankenhauseinweisung aufgrund einer Exazerbation (p=0.015) wurde unter Tiotropium signifikant gesteigert. <p><i>Hinweis: Der Effekt von Tiotropium war konsistent mit Hinblick auf u.a. Unterschiede in z.B.: Alter, Geschlecht, oder Krankheitsschwere.</i></p> <p><u>Anmerkungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterschiede u.a.in: Zeit zwischen den Visiten, Studiendauer, Definition von Exazerbationen und der Population.
<p>Wang et al. (2011)</p>	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs</p> <p><u>Population:</u> COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)</p> <p><u>Intervention:</u> Salmeterol, Formoterol, Indacaterol vs. Plazebo</p>

<p style="text-align: center;">Salmeterol, Formoterol, Indacaterol vs. Plazebo</p>	<p><u>Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primärer Endpunkt:</u> Exazerbationen („moderate“=(Einsatz von Antibiotika oder systemische Steroide) –„schwere“= Krankenhauseinweisung) ; Therapieabbruch aufgrund Exazerbation) <p><u>Ergebnisse (basierend auf 17 Studien; N=11871)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Salmeterol, Formoterol und Indacaterol reduzierten stat. signifikant COPD Exazerbationen, wenn verglichen wird mit Plazebo (gepooltes Ergebnis: OR: 0.79; 95%KI: 0.65-0.99; p<0.01). • Salmeterol reduzierte stat. signifikant schwere Exazerbationen (0.66;95% KI: 0.49–0.89) und Therapieabbrüche aufgrund Exazerbationen (0.42; 95%KI: 0.21–0.83). • Formoterol führte auch zu einer Verbesserung schwerer Exazerbationen und Therapieabbrüche, jedoch erreichte dies keine stat. Signifikanz. Keine stat. signifikanten Ergebnisse wenn in beiden Studienarmen zusätzlich ICS gegeben wird. • Salmeterol zeigte eine stat. signifikante Reduktion der COPD Exazerbation in beiden Studienarmen, mit oder ohne zusätzliche Gabe von ICS (OR: 0.80; 95%KI: 0.65-0.99; p=0.04). <p><u>Anmerkungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • In den meisten Studien waren Exazerbationen nicht der primäre Endpunkt. • Begleitmedikation in Indacaterol Studien erlaubt. • Heterogenität hinsichtlich Krankenhauseinweisungen aufgrund unterschiedlicher Kriterien der Ärzte. • Publikationsbias hinsichtlich schwerer Exazerbationen und Therapieabbrüche.
<p>Kaplan et al. (2010)</p> <p style="text-align: center;">Tiotropium vs. Plazebo oder Ipratropium oder Salmeterol oder Salme- terol/Fluticason oder Tiotropium plus einem anderen AM oder Tiotropium plus zwei andere AM</p>	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs</p> <p><u>Population:</u> Patienten mit COPD (Schweregrad unklar)</p> <p><u>Interventionen:</u> Tiotropium vs.</p> <ol style="list-style-type: none"> a.) Plazebo b.) Ipratropium c.) Salmeterol d.) Salmeterol/Fluticason e.) Tiotropium plus einem anderen AM f.) Tiotropium plus zwei andere AM <p><u>Endpunkte:</u> Lebensqualität (SGRQ und TDI Score)</p> <p><u>Ergebnisse (basierend auf 24 Studien):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Tiotropium vs. Plazebo:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Die meisten Studien zeigten eine stat. signifikante Verbesserung unter Tiotropium im Vergleich zu Plazebo hinsichtlich der Lebensqualität (gemessen anhand St George’s Respiratory Questionnaire (SGRQ)). <i>Hinweis: Nur in drei Studien wurde eine klinisch relevante Verbesserung von 4 Einheiten erreicht.</i> • Stat. signifikante Verbesserung unter Tiotropium hinsichtlich des TDI- Index. • <u>Tiotropium vs. andere aktive Therapien (Mono- oder Kombinationstherapien)</u> <ul style="list-style-type: none"> • Stat. signifikante Verbesserung hinsichtlich der <u>Lebensqualität</u> (3.3 Einheiten, p=0.004; nicht klinisch relevant) und TDI (0.9 Einheiten; p=0.001) unter Tiotropium gegenüber Ipratropium (3.3 Einheiten, p=0.004) nach einem Jahr,

	<p>nur numerische (nicht signifikante) Verbesserungen unter Tiotropium gegenüber Salmeterol.</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Kombinationstherapie mit Salmeterol/Fluticason zeigt eine stat. signifikante Verbesserung gegenüber Tiotropium (zu TDI keine stat. Vergleiche). <i>Hinweis: Patienten unter Tiotropium erzielten öfter eine klinisch relevante Verbesserung.</i> <u>Tiotropium vs. ein oder zwei AM zusätzlich zu Tiotropium:</u> <ul style="list-style-type: none"> Die zusätzliche Gabe von anderen Therapien (Kombinationstherapie oder 3er-Kombinationstherapie) zu Tiotropium zeigt additive Effekte auf sowohl Lebensqualität als auch auf den TDI-Index. <p><u>Anmerkungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Lebensqualität war in den meisten Studien der sekundäre Endpunkt. Viele Studien berichteten keine Daten zu individuellen SGRQ Domains.
<p>Van den Bruel et al. (2010)</p> <p>Tiotropium vs. Plazebo, Salmeterol, Ipratropium</p>	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs</p> <p><u>Population:</u> COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)</p> <p><u>Intervention:</u> Tiotropium vs. Plazebo, Salmeterol, Ipratropium</p> <p><u>Endpunkte:</u> Anzahl der Exazerbationen und Anzahl der Krankenhauseinweisungen</p> <p><u>Ergebnisse (basierend auf 9 Studien):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <u>Tiotropium vs. Plazebo (N = 6):</u> Tiotropium reduziert stat. signifikant die Anzahl an Exazerbationen (0.31; 95% KI: 0.46- 0.17) und Krankenhauseinweisungen (0.04; 95% KI 0.08- 0.01), wenn verglichen wird mit Plazebo. <u>Tiotropium vs. Ipratropium (N = 1):</u> Tiotropium reduziert stat. signifikant die Anzahl an Exazerbationen (0.23; 95% KI 0.31- 0.15) und Krankenhauseinweisungen (0.06; 95% KI -0.09; -0.03), wenn verglichen wird mit Ipratropium. <u>Tiotropium vs. Salmeterol (N = 1):</u> Es wurde ein stat. signifikanter Unterschied zugunsten der Tiotropiumtherapie hinsichtlich der Anzahl Exazerbation gezeigt, wenn verglichen wird mit Salmeterol (-0.16; 95% KI: -0.29;-0.03); jedoch kein stat. signifikanter Unterschied hinsichtlich Krankenhauseinweisungen. <p><u>Anmerkungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Möglichkeit auf Publikationsbias (Studien mit weniger vorteilhaften Ergebnissen nicht publiziert). Unvollständige Daten (Salmeterol Studien). Keine stratifizierten Ergebnisse hinsichtlich der unterschiedlichen Schweregrade.
<p>Singh & Loke (2009)</p> <p><i>Hinweis: Siehe auch Singh et al.(2008)</i></p>	<p><u>Singh & Loke (2009)</u></p> <p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs.</p> <p><u>Population:</u> COPD Patienten (stufenübergreifende Schweregrade der COPD)</p> <p><u>Interventionen:</u> a.) ICS vs. Plazebo b.) ICS + LABA vs. LABA</p> <p><u>Endpunkte:</u></p>

<p style="text-align: center; color: red;">ICS vs. Plazebo Oder ICS + LBA vs. LABA</p> <p>Singh & Loke. (2010; Update)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Primäre Endpunkte: Jede Pneumonie (als Nebenwirkung) und schwere Pneumonien • Sekundäre Endpunkte: Pneumonie bedingte Mortalität, Gesamtmortalität <i>Hinweis: Der primäre Endpunkt „jede Pneumonie“ beinhaltet auch Pneumonien die als schwere unerwünschte Ereignisse berichtet wurden. Und der primäre Endpunkt „schwere Pneumonien“ umfasst auch Pneumonie assoziierte Mortalität.</i> <p><u>Ergebnisse (basierend auf 18 Studien; N=6.996; Dauer: 24-56 Wochen):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ICS Therapie war stat. signifikant assoziiert mit einem erhöhten allgemeinen Pneumonierisiko (RR: 1.60; 95% KI: 1.33-1.92; p=0.001) und schweren Pneumonien (RR:1.71; 95%KI: 1.46-1.99; p:0.001) gegenüber Plazebo und LABAs, jedoch ohne dabei Einfluss auf die Mortalität zu haben. • ICS Therapie war stat. signifikant assoziiert mit einem erhöhtem Risiko der schweren Pneumonien, wenn verglichen wird mit Plazebo (RR: 1.81; 95% KI: 1.44-2.29; p=0.001). • Auch eine Kombination von ICS mit LBA zeigte gegenüber einer LABA Monotherapie ein stat. signifikant erhöhtes Risiko auf schwere Pneumonien (RR: 1.68; 95%KI: 1.20-2.34; p=0.002). <p><u>Anmerkungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterschiede in der Definition der Pneumonien in den Studien. • Die meisten Studien waren nicht ausreichend gepowert um einen stat. signifikanten Effekt hinsichtlich der Gesamtmortalität und der Pneumonie bedingter Mortalität zu zeigen. • Möglichkeit der Verzerrung, aufgrund fehlender individueller Daten. <p>-----</p> <p><u>Singh & Loke (2010):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Update der Metaanalyse 2009 (siehe oben) basierend auf 24 Langzeitstudien mit N=23,096. <p><u>(primärer) Endpunkt:</u> Pneumonie</p> <p><u>Ergebnis:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Es zeigte sich ein stat. signifikantes Pneumonie-Risiko unter ICS Therapie (RR: 1.57; 95% KI 1.41–1.75, P<0.0001). • Das erhöhte Risiko ging jedoch nicht mit einer erhöhten Mortalität einher. <p><u>Anmerkungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Studien schlossen Patienten ein mit unterschiedlicher ICS Einnahme (Dauer) und Schweregrad der COPD.
<p>Rodrigo et al. (2008)</p>	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs.</p> <p><u>Population:</u> COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)</p> <p><u>Intervention:</u> LABAs oder LABAs + ICS vs Plazebo oder ICS oder Tiotropium (+/- SABAs)</p> <p><u>Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Primäre Endpunkte: schwere COPD Exazerbationen; Mortalität (jede Ursache); respiratorische Todesfälle • Sekundäre Endpunkte: FEV1; Lebensqualität; Notfallmedikation

<p>LABAs oder LABAs + ICS vs Plazebo oder ICS oder Tiotropium (+/- SABAs)</p>	<p><u>Ergebnisse (basierend auf 27 Studien):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • LABAs zeigten eine stat. signifikante Reduktion schwerer Exazerbationen, wenn verglichen wird mit Plazebo (RR: 0.78; 95% KI: 0.67- 0.91). • Kein stat. signifikanter Unterschied zwischen LABAs und Plazebo hinsichtlich respiratorischer Todesfälle. • Die Kombination LABA mit ICS zeigte eine stat. signifikante Reduktion des respiratorischen Mortalitätsrisikos wenn verglichen wird mit LABA allein (RR: 0.35; 95% KI: 0.14 - 0.93). • Unter der LABA Therapie konnte bei teils hoher Heterogenität eine stat. signifikante Verbesserung hinsichtlich der FEV1 ($p=0.0001$), gesundheitsbezogene Lebensqualität (Salmeterol: WMD:-3.26; 95%KI: -4.57;-1.96; $p=0.0001$; $I^2=83\%$) und dem Einsatz von Notfallmedikation (WMD:-1.22; 95% KI:-1.42;-1.02; $p=0.04$) gezeigt werden, wenn verglichen wird gegen Plazebo. <p><i>Hinweis: Größere durchschnittliche Verbesserung der Lebensqualität unter Formoterol im Vergleich zu Salmeterol ($p=0.05$).</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Unter einer Tiotropium Therapie konnte eine Reduktion der Inzidenz schwerer COPD Exazerbationen im Vergleich zu LABAs gezeigt werden (RR: 0.52; 95% KI: 0.31 - 0.87). <p><u>Anmerkungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Einschluss von reversiblen and irreversiblen COPD Patienten. • In den meisten Studien war Begleitmedikation erlaubt.
<p>LABA/ICS vs. LABA allein</p>	<p>Rodrigo et al. (2009)</p> <p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs.</p> <p><u>Population:</u> COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)</p> <p><u>Intervention:</u> LABA/ICS vs. LABA allein</p> <p><u>Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primäre Endpunkte:</u> COPD Exazerbationen und Mortalität • <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Lungenfunktion, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen <p><u>Ergebnisse (basierend auf 18 Studie; N= 12.446):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Kombinationstherapie LABA/ICS zeigte keinen stat. signifikanten Effekt hinsichtlich schwerer Exazerbationen, Mortalität (jede Ursache), respiratorischer Mortalität, und kardiovaskulärer Mortalität, wenn verglichen wird gegen eine LABA Monotherapie. • Es konnte ein stat. signifikanter Effekt unter der Kombinationstherapie LABA/ICS hinsichtlich moderater Exazerbationen (RR:0.84; 95% KI:0.74 -0.96; $I^2=50\%$) und der Lebensqualität (WMD: -1.88; 95%KI: -2.44;-1.33; $I^2=29\%$) gezeigt werden, bei teils moderater Heterogenität, wenn verglichen wird gegen LABA alleine. • Unter der Kombinationstherapie konnte eine stat. signifikante Verbesserung der Lungenfunktion (FEV1: Pre-bronch.: 0.06L & Post-bronch.:0.04 L, $p=0.0001$) gezeigt werden. • LABA/ICS Kombinationstherapie geht mit einem stat. signifikant erhöhtem Pneumonie-Risiko einher (RR: 1.63; 95% KI: 1.35 - 1.98). <p><u>Anmerkungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterschiedliche Definitionen von COPD Exazerbationen und Pneumonien in den Studien. • Die meisten Studien waren nicht ausgelegt um Endpunkte wie Mortalität (jede

	<p>Ursache), respiratorische, oder kardiovaskuläre Mortalität zu untersuchen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 80% der Patienten in den Studien waren Männer.
<p>Tiotropium vs. Plazebo oder einer anderen akti- ven Therapie</p>	<p>Rodrigo et al. (2009)</p> <p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs zum Effekt von Tiotropium</p> <p><u>Vergleiche:</u> Tiotropium vs. Plazebo oder einer anderen aktiven Therapie</p> <p><u>Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primäre Endpunkt:</u> Kombinationsendpunkt aus: bedeutsamen/unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen, kardiovaskulärer Mortalität, und nicht tödlichem Myokardinfarkt oder Schlaganfall während der Behandlungsperiode. • <u>Sekundäre Endpunkt:</u> Gesamtmortalität <p><u>Ergebnisse (19 RCTs mit N=18,111 Patienten):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 15 Studien mit 15,695 Patienten (13 Studien verglichen dabei gegen Plazebo) zeigten kein stat. signifikant erhöhtes Risiko unter Tiotropium im Vergleich zur Kontrolle hinsichtlich des primären Endpunktes (3.6% vs. 4.0%). • Wenn individuelle Bestandteile des Kombinationsendpunktes analysiert wurden, zeigte sich auch hier kein stat. signifikant erhöhtes Risiko unter Tiotropium im Vergleich zur Kontrolle, hinsichtlich des Endpunktes Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses (1.7% vs. 1.9%; basierend auf 10 Studien mit N=13,356 Patienten, davon 9 Studien gegen Plazebo). • Auch kein stat. signifikant erhöhtes Risiko unter Tiotropium hinsichtlich einem Myokardinfarkt im Vergleich zu Plazebo oder Salmeterol oder Salmeterol/Fluticason (1.6% vs. 2.0%), sowie hinsichtlich der Schlaganfall-Inzidenz (1.8% vs. 1,8%). • Tiotropium zeigte kein stat. erhöhtes Risiko hinsichtlich der Gesamtmortalität (Metaanalyse von 16 Studien mit N=17,051 Patienten; RR:0.97; 95% KI, 0.86-1.09; I²=20%, p=0.61). • Eine Studie in der Tiotropium mit Salmeterol/Fluticason verglichen wurde, zeigte eine stat. signifikant höhere Inzidenz der Gesamtmortalität unter Tiotropium (RR=1.87; 95% KI:1.07-3.28, p=0.03). <p><u>Anmerkungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine der Studien waren darauf ausgelegt kardiovaskuläre Ereignisse zu untersuchen. • 80% der Patienten waren Männer.
<p>Inhalatives Budenosid vs. Kontrolle</p>	<p>Sin et al. (2009)</p> <p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs.</p> <p><u>Population:</u> COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)</p> <p><u>Intervention:</u> Inhalatives Budenosid vs. Kontrolle (Plazebo oder Formoterol)</p> <p><u>Endpunkte:</u> Pneumonie als Nebenwirkung oder schwere Nebenwirkung</p> <p><u>Ergebnisse (basierend auf 7 Studien mit N=7042 Patienten)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den Interventionen hinsichtlich der Inzidenz von Pneumonien <p><i>Hinweis: Zunehmendes Alter und abnehmende % des FEV1 waren nur zwei Variablen die signifikant mit einem Auftreten von Pneumonien assoziiert waren.</i></p> <p><u>Anmerkungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine der Studien war ausreichend gepowert um einen Unterschied hinsichtlich der

	<p>Pneumonierate zu zeigen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vermehrte Häufigkeit an Therapieabbrüchen in der Kontrollgruppe im Vergleich zu der Gruppe mit inhalativen Budenosid.
<p>Puhan et a. (2009)</p> <p>Inhalative Arzneimittel vs. Plazebo oder Kombinations-therapien</p>	<p>Systematische Literaturrecherche nach anderen systematischen Reviews und RCTs. (Dauer ≥ 4 Wochen)</p> <p><u>Vergleich:</u> Inhalative Arzneimittel vs. Plazebo oder Kombinationstherapien (Untersuchte Wirkstoffe: Salmeterol, Fluticason, Tiotropium, Formoterol, Budenosid, Beclomethason)</p> <p><u>Population:</u> Patienten mit moderater oder schwerer COPD</p> <p><u>Endpunkte:</u> Exazerbationen</p> <p><u>Ergebnisse (35 Studien mit N=26.786 Patienten):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle Behandlungsweisen zeigten eine statistisch signifikante Reduktion der Exazerbationen, wenn verglichen wird gegen Plazebo (Anticholinergika (OR): 0.71 (95% KI: 0.64-0.80) / ICS (OR): 0.78 (95% KI: 0.70-0.86). • Verglichen mit einer Monotherapie, zeigte sich, dass die kombinierte Behandlung einen additiven Effekt hat (Vergleich mit LABAs: 0.93; 95% KI 0.84 - 1.04 / Vergleich mit Anticholinergika: 1.02; 95% KI 0.90 - 1.16). • Wenn FEV1 ≤ 40% (predicted) lag, zeigte sich eine statistisch signifikante Reduktion der Exazerbationen unter Anticholinergika, ICS und unter einer Kombinationstherapie, wenn verglichen wird mit LABAs alleine; nicht aber wenn der FEV1 > 40% predicted lag. <p><u>Anmerkungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Endpunkt war nur auf Exazerbationen ausgerichtet, andere Endpunkte wie Lebensqualität und Mortalität wurden nicht untersucht. • Fehlen von Patientenindividueller Daten (FEV1).
<p>Wilt et al. (2007)</p> <p>Inhalative Therapien oder nicht pharmakologische Therapien vs. Plazebo oder eine aktive Therapie</p>	<p>Systematische Literaturrecherche nach RCTs und (vorherigen) systematischen Reviews zu inhalativen Therapien, pulmonale Rehabilitation, Disease-Management, und ergänzende Sauerstofftherapie bei Erwachsenen mit COPD.</p> <p><u>Vergleich:</u> Inhalative Therapien oder nicht pharmakologische Therapien vs. Plazebo oder eine aktive Therapie</p> <p><u>Population:</u> COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)</p> <p><u>Endpunkte:</u> Exazerbationen; Mortalität; respiratorischer Gesundheitszustand; Belastungsfähigkeit; Krankenhauseinweisungen; Nebenwirkungen.</p> <p><u>Ergebnisse:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Zur pharmakologischen Therapie:</u> Es wurden 8 Metaanalysen und 42 RCTs identifiziert die inhalative Therapien untersucht haben (SAMA N=7; LAMA N= 10, LABAs N=22; ICS N=14; D2 Dopaminrezeptor N=3; SABAs + SAMA N=3). <ul style="list-style-type: none"> ○ Allgemein zeigte sich, dass langwirksame inhalative Therapien alleine oder in Kombination die Anzahl der Exazerbationen reduziert, wenn verglichen wird mit Plazebo (13% vs. 25%) und zeigten dabei gegeneinander eine ähnliche Effektivität.

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Inhalative Monotherapie reduzierte nicht die Mortalitätsrate. ○ ICS plus LABAs reduzierten Todesfälle, wenn verglichen wird gegenüber Plazebo (RR:0.82; 95% KI, 0.69 - 0.98) und ICS alleine (RR: 0.79; KI, 0.67 - 0.94), jedoch nicht wenn verglichen wird gegen LABAs alleine (RR: 0.82; KI, 0.52 - 1.28). Die absoluten Reduktionen lagen bei 1% oder weniger und waren nicht statistisch signifikant. ● <u>Nicht pharmakologische Therapie</u>: 3 Reviews mit 39 RCTs plus 6 zusätzliche RCTs zur pulmonalen Rehabilitation, 2 Reviews mit 13 RCTs plus 2 zusätzliche RCTs zu Disease Management, und 8 RCTs zur Sauerstofftherapie. <ul style="list-style-type: none"> ○ Pulmonale Rehabilitation verbesserte den Gesundheitszustand und Dyspnoe, jedoch nicht die Gehfähigkeit. ○ Weder Disease-Management noch ambulante Sauerstofftherapie verbesserte die untersuchten Endpunkte. ○ Ergänzende Sauerstofftherapie reduzierte Mortalitätsraten unter symptomatischen Patienten mit Hypoxie (in Ruhe) (RR: 0.61; KI, 0.46 - 0.82). <p><u>Anmerkungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Kurzwirksame Inhalatoren für "Notfalltherapie" wurden nicht evaluiert.
<p>Yohannes et al. (2011)</p> <p>Tiotropium vs. Plazebo, Ipratropium, und LABAs</p>	<p>Systematische Literaturrecherche nach RCTs</p> <p><u>Population:</u> COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)</p> <p><u>Vergleich:</u> Tiotropium vs. Plazebo, Ipratropium, und LABAs</p> <p><u>Endpunkte:</u> Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Dyspnoe, Exazerbationen und Krankenhauseinweisungen</p> <p><u>Ergebnisse (basierend auf 16 RCTs mit N=16,301 Patienten):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Tiotropium zeigte eine stat. signifikante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, wenn verglichen wird mit Plazebo (OR:1.61, 95% KI 1.38–1.88, $P < .001$) und Ipratropium (OR: 2.03, 95% KI: 1.34–3.07, $p = 0.001$). ● Tiotropium verbesserte stat. signifikant die Inzidenz von Dyspnoe wenn verglichen wird mit Plazebo (OR 1.96, 95% KI 1.58–2.44, $p < 0.001$) und Ipratropium (OR: 2.10, 95% KI 1.28–3.44, $p = 0.003$). ● Tiotropium reduzierte stat. signifikant das Risiko auf eine Exazerbation (OR: 0.83, 95% KI 0.72–0.94, $p = 0.004$) und damit assoziierten Krankenhauseinweisungen (OR 0.89; 95% KI 0.80–0.98, $p = 0.02$), jedoch nicht schwere unerwünschte Ereignisse ($p = 0.19$) wenn verglichen wird gegen Plazebo. ● Vermehrtes Auftreten der Nebenwirkung „trockener Mund“ unter Tiotropium (7.4%) verglichen mit Ipratropium (3.9%), Salmeterol (1.6%) und Plazebo (2.0%). <p><u>Anmerkungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Für den Vergleich von Tiotropium und Ipratropium oder LABA, waren oft nur ein oder zwei Studien vorhanden. ● Problem der doppelten Berücksichtigung von Patienten von sich überschneidenden Publikationen. ● Möglicherweise des Publikations-Bias.

<p>Sobieraj et al. (2008)</p> <p>ICS + LABAs oder Tiotropium vs. LABA</p>	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs</p> <p><u>Vergleich:</u> ICS + LABAs oder Tiotropium vs. LABA Monotherapie</p> <p><u>Population:</u> COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)</p> <p><u>Endpunkte:</u> Exazerbationen, Gesamtmortalität, Lebensqualität (SGRQ score), Pneumonie, orale Candidiasis, Studienabbrüche</p> <p><u>Ergebnisse (basierend auf 9 Studien mit N= 7992 Patienten):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Exazerbationen</u> (N= 7 Studien): Stat. signifikanter Vorteil unter der Therapie mit zusätzlicher ICS Gabe (0.82; 95% KI:0.72-0.92). • <u>Gesamtmortalität</u> (N= 8 Studien): Kein stat. signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. • <u>Lebensqualität</u> (basierend auf 6 Studien): Stat. signifikanter Vorteil unter der Therapie mit zusätzlicher ICS Gabe (1.98; 95% KI,-2.56;-1.40). • <u>Pneumonie</u> (N= 5 Studien): Stat. signifikant erhöhtes Risiko unter der Therapie mit zusätzlicher Gabe von ICS (RR, 1.68; 95% KI, 1.28-2.21). • <u>Orale Candidiasis</u> (N= 6 Studien): Stat. signifikant erhöhtes Risiko unter der Therapie mit zusätzlicher Gabe von ICS (RR, 2.93; 95% KI, 1.94-4.42). • <u>Studienabbrüche</u> (N= 8 Studien): Stat. signifikant weniger Studienabbrüche unter der Therapie mit zusätzlicher Gabe von ICS (RR, 0.83; 95% KI, 0.74-0.93). <p><u>Anmerkungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterschiede zwischen den Studien u.a. hinsichtlich Schweregrad der COPD, Dauer der Studie, Definition von Exazerbationen können möglicherweise zu Heterogenität und folglich zu Verzerrungen geführt haben können. • Primärer Endpunkte unterschiedlich in den Studien. • Möglichkeit auf Publikationsbias.
<p>Wang et al. (2011)</p> <p>Tiotropium plus Formoterol oder Arformeterol vs. Tiotropium alleine</p>	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs.</p> <p><u>Vergleich:</u> Tiotropium plus Formoterol oder Arformeterol vs. Tiotropium alleine</p> <p><u>Population:</u> COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)</p> <p><u>Endpunkte:</u> Lungenfunktion, Dyspnoe, Nebenwirkungen, COPD Exazerbationen</p> <p><u>Ergebnisse (bssierend auf 8 Studien mit N=1868 Patienten):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Lungenfunktion:</u> Stat. signifikante Verbesserung der durchschnittlichen Lungenfunktion (FEV1 und FVC) unter der Kombinationstherapie, wenn verglichen wird gegen Tiotropium alleine (FEV1: WMD: 105 mL; 95%KI: 69-142 / FVC: WMD: 135 mL; 95%KI: 96-174). • <u>Dyspnoe:</u> Stat. signifikanter Vorteil unter der Kombinationstherapie, wenn verglichen wird gegen Tiotropium alleine (WMD: 1.50; 95%KI: 1.01-1.00). Zusätzlich zeigten sich ähnliche Unterschiede zwischen beiden Gruppen zum Vorteil der Kombinationstherapie hinsichtlich einer klinisch relevanten Verbesserung (OR: 2.34; 95%KI: 1.58-3.46). • <u>Nebenwirkungen und COPD Exazerbationen:</u> Kein stat. signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. <p><u>Anmerkungen:</u></p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Studiendesign und Arzneiregime der Kombinationstherapien waren unterschiedlich. • Daten zu geeigneten Endpunkten waren teilweise nur eingeschränkt vorhanden. • Studiendauer teilweise sehr kurz.
<p>Salpeter & Buckley. (2006)</p> <p>β2-Agonisten, Anticholinerika, ICS vs. Plazebo oder gegeneinander</p>	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs.</p> <p><u>Vergleich:</u> β2-Agonisten (<i>Albuterol, Formoterol, Metaproterenol, und Salmeterol</i>), Anticholinerika (<i>Ipratropium und Tiotropium</i>), ICS (<i>Beclomethason, Budesonid, Fluticason, und Triamcinolon</i>) vs. Plazebo oder gegeneinander</p> <p><u>Population:</u> COPD Patienten (Schweregrad: nicht angegeben)</p> <p><u>Endpunkte:</u> Exazerbationen die zu einer Krankenhauseinweisung oder einem Studienabbruch führen, respiratorische Todesfälle, Gesamtmortalität</p> <p><u>Ergebnisse (basierend auf 32 Studien):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>β2-Agonisten vs. Plazebo (basierend auf 15 Studien):</u> Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen hinsichtlich schwerer Exazerbationen oder Gesamtmortalität. Es zeigte sich ein 2.5-mal höheres respiratorisches Mortalitätsrisiko unter β-2 Agonisten im Vergleich zu Plazebo (RR: 2.5, KI 1.1–5.5). • <u>Anticholinerika vs. Plazebo (basierend auf 9 Studien):</u> Es zeigte sich ein stat. signifikanter Vorteil hinsichtlich der Inzidenz an Exazerbation und dem respiratorischen Mortalitätsrisiko (RR: 0.3, CI 0.1–0.8) unter Anticholinerika im Vergleich zu Plazebo (RR: 0.6, KI 0.5–0.7). Kein stat. signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der Gesamtmortalität. • <u>β2-Agonisten vs. Anticholinerika (basierend auf 7 Studien):</u> Die Anticholinerikatherapie führte zu 50% weniger schweren Exazerbationen (RR: 0.5, KI 0.4–0.7) und 80% weniger Todesfällen (RR: 0.2, KI 0.1–0.6) wenn verglichen wird gegen β2-Agonisten. Es zeigte sich ein nicht signifikanter Trend hinsichtlich reduzierter respiratorischer Todesfälle unter Anticholinerika im Vergleich zu β2-Agonisten. Vier Studien evaluierten die Kombination der beiden und zeigten, dass die Kombination hinsichtlich der Langzeitendpunkte nicht besser als eine Anticholinerika Monotherapie. • <u>ICS vs. β-2-Agonisten (basierend auf 3 Studien):</u> Kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen hinsichtlich schweren Exazerbationen oder respiratorischen Todesfällen, wenn verglichen wird mit β2-Agonisten. Es zeigte sich eine 5%ige Reduktion in der Gesamtmortalität unter ICS, wenn verglichen wird gegenüber β2-Agonisten (RR:0.5, KI 0.3–1.0]), jedoch bei marginaler Signifikanz. Eine Metaanalyse evaluierte die Kombination aus ICS und β2-Agonisten und verglich diese mit den endsprechenden Monotherapien. Die zusätzliche Gabe von ICS zu β2-Agonisten war effektiver hinsichtlich der Reduktion schwerer Exazerbationen im Vergleich zu β2-Agonisten alleine. Dennoch zeigte sich bei einer zusätzlichen Gabe von β2-Agonisten zu ICS kein signifikanter Effekt.
<p>Rodrigo et al. (2007)</p>	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche bis 2006 nach RCTs.</p> <p><u>Vergleich:</u> Tiotropium vs. Plazebo, Ipratropium, LABAs</p> <p><u>Population:</u> COPD Patienten (Schweregrad stufenübergreifend)</p>

<p>Tiotropium vs. Plazebo, Ipratropium, LABAs</p>	<p><u>Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primäre Endpunkte:</u> COPD Exazerbationen, Krankenhauseinweisungen, Mortalität. • <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Gesundheitszustand, Symptomatik, Lungenfunktion, Belastungsfähigkeit, Notfallmedikation, Nebenwirkungen <p><u>Ergebnisse (basierend auf 13 Studien mit N=6078 Patienten):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Es zeigte sich, dass Tiotropium stat. signifikant das Exazerbationsrisiko (OR: 0.76; 95% KI: 0.68–0.87) und Krankenhauseinweisungen (OR: 0.59; 95% KI: 0.47–0.73) reduziert, wenn verglichen wird gegen Plazebo. • Tiotropium zeigte eine stat. signifikante Verbesserung hinsichtlich der Lungenfunktion (FEV1; FVC), wenn verglichen wird mit Plazebo, Ipratropium und LABA. • Die Gabe von inhalativem Tiotropium führte zu einer stat. signifikanten (30%igen) Reduktion der COPD assoziierten Krankenhauseinweisungen (OR: 0.67; 95% KI: 0.46–0.98), im Vergleich zu LABAs. <p><u>Anmerkungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nur wenige Studien zu Tiotropium und Ipratropium oder LABAs. • 80% der Patienten waren männlich. • Doppelzählung der Patienten aufgrund Mehrfachpublikation.
<p>Loke & Singh (2010)</p> <p>ICS vs. Plazebo oder ICS + LABA vs. LABA alleine</p>	<p>Systematische Literaturrecherche nach RCTs und kontrollierten Beobachtungsstudien.</p> <p><u>Vergleich:</u> ICS vs. Plazebo oder ICS + LABA vs. LABA alleine</p> <p><u>Population:</u> COPD Patienten mit jeglichem Schweregrad wurden eingeschlossen</p> <p><u>Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primäre Endpunkte:</u> Inzidenz tödlicher und nicht tödlicher Myokardinfarkte und kardiovaskulärer Todesfälle; Kombinationsendpunkt kardiovaskuläre Mortalität (tödliche Myokardinfarkte, tödliche Schlaganfälle, plötzlicher Tod, Herzstillstand, tödliche Herzrhythmusstörungen) • <u>Sekundärer Endpunkt:</u> Gesamtmortalität (da keine der RCTs Mortalität als primären Endpunkt untersucht haben). <p><u>Ergebnisse (basierend auf 23 RCTs):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>RCTs:</u> Eine ICS Gabe war nicht mit einer stat. signifikanten Risikoreduktion von Myokardinfarkten, kardiovaskulärer Todesfälle oder Mortalität assoziiert. • <u>Kontrollierte Beobachtungsstudien:</u> Eine ICS Gabe war mit einer stat. signifikanten Reduktion der kardiovaskulären Todesfälle (basierend auf 2 Studien: RR 0.79, 95% KI 0.72–0.86; p = 0.0001, I² = 44%) und Mortalität (basierend auf 11 Studien: RR 0.78, 95% KI: 0.75–0.80; p = 0.001, I² = 33%) assoziiert. <i>Hinweis: Publikationsbias für Mortalität in den Beobachtungsstudien (p = 0.05).</i> <p><u>Anmerkung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Publikationsbias bei den kontrollierten Beobachtungsstudien. • Bei den Beobachtungsstudien war die Studienanzahl beschränkt auf publizierte Studien, während bei den RCTs auch unpublizierte Daten zugezogen wurden.

<p>Stockley et al. (2006)</p> <p>Salmeterol vs. Plazebo (mit oder ohne Standardtherapie)</p>	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs</p> <p><u>Vergleich:</u> Salmeterol vs. Plazebo (mit oder ohne Standardtherapie)</p> <p><u>Population:</u> COPD Patienten (Schweregrad: stufenübergreifend)</p> <p><u>Endpunkte:</u> moderate oder schwere Exazerbationen, Lungenfunktion, Gesundheitszustand, Studienabbrüche</p> <p><u>Ergebnisse (basierend auf 9 RCTs mit N>3500 Patienten):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Stat. signifikant weniger Patienten unter Salmeterol brachen die Studien ab (19% Patienten vs. 25% Patienten, $p < 0.001$), litten unter moderaten/schweren Exazerbationen (34% vs. 39%, $p < 0.0001$) und zeigten eine größere Verbesserung der durchschnittlichen Lungenfunktion (Differenz: FEV1: 73 mL, $p < 0.0001$). • Ähnliche Ergebnisse wurden nach 3 und 6 Monaten gezeigt. Zu allen Zeitpunkten erfuhren die Patienten unter Salmeterol eine größere Verbesserung im Gesundheitszustand wenn verglichen wird gegen Plazebo/derzeitige Therapie. • Es wurden keine Nebenwirkungen unter Salmeterol berichtet.
<p>Donohue et al. 2011: Safety of indacaterol in the treatment of patients with COPD.</p>	<p>Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs.</p> <p>Population: Patienten mit moderater bis schwerer COPD</p> <p>Vergleich: Indacaterol (versch. Dosierungen) vs. Formoterol, Salmeterol, Tiotropium vs. Placebo</p> <p>Endpunkte: Nebenwirkungen, schwere Nebenwirkungen und Todesfälle, Blutglukose, QTc Intervall, andere Vitalparameter</p> <p>Ergebnisse (basierend auf 11 RCTs):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es traten unter Indacaterol vor allem eine COPD Verschlechterung, Nasopharyngitis, und Kopfschmerzen auf (meistens leich oder moderat), jedoch im vergleichbarem Maße gegenüber Plazebo oder anderen aktiven Komparatoren. • Keine stat. signifikanten Unterschiede hinsichtlich der schweren Nebenwirkungen zwischen den aktiven Therapien und Placebo. • Die COPD-Rate aufgrund von Exazerbationen war stat. signifikant niedriger unter allen aktiven Therapien, wenn verglichen wurde gegen Plazebo. • Stat. signifikant niedrigere Anzahl an Todesfällen unter Indacaterol (alle Dosierungen), verglichen mit Plazebo (RR: 0.21; 95% KI: 0.07–0.660, $p = 0.008$). <p><u>Anmerkung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Teils kleiner Stichprobenumfang in den Studien.
<p>Bleecker et al. 2011: Bronchodilator efficacy and safety of indacaterol 150 µg once daily in patients with COPD: an analysis of pooled data.</p>	<p>Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs.</p> <p>Population: Patienten mit moderater bis schwerer COPD</p> <p>Vergleich: Indacaterol (150 µg) vs. Plazebo</p> <p>Endpunkte: Lungenfunktion (FEV1 → primärer Endpunkt in den individuellen Studien), Notwendigkeit von Notfallmedikation, Nebenwirkungen, andere Parameter</p> <p>Ergebnisse (basierend auf 3 RCTs):</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>FEV1 (nach der ersten Dosierung und nach 12 Wochen):</u> Stat. signifikanter Vorteil unter Indacaterol gegenüber Plazebo ($p < 0.001$; Anstieg nach 12 Wochen um 160

	<p>mL; <u>Hinweis</u>: Ein Anstieg über 120 mL nach 12 Wochen, wurde a priori als klinisch relevant definiert).</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Notwendigkeit einer Notfallmediaktion</u>: Patienten unter einer Indacaterol Therapie benötigten stat. signifikant weniger Notfallmedikation, verglichen Placebo (53% der Tage vs. 38% der Tage; p<0.001). • <u>Nebenwirkungen</u>: Nebenwirkungen (meist leicht oder moderat), wurden bei 52% der Patienten unter Indacaterol und bei 46% der Patienten unter Placebo berichtet. Schwere Nebenwirkungen im Verhältnis von 4% (Indacaterol) vs. 5% (Placebo). Darunter war eine COPD Verschlechterung, die häufigste Nebenwirkung (10% Indacaterol vs. 15% Placebo). • <u>Andere Parameter</u>: Indacaterol zeigte einen kleinen Effekt auf den Puls, den Blutdruck oder anderen Messungen der systemischen β_2-systemic β_2-adrenozeptor Aktivität (Blutzucker, QT Intervall etc.).
<p>Rodrigo & Neffen 2012: Comparison of Indacaterol with Tiotropium or twice-daily long-acting beta-agonists for stable COPD: A systematic review.</p>	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs.</p> <p>Population: Patienten mit moderater bis schwerer COPD</p> <p>Vergleich: Indacaterol vs. Tiotropium oder LABA (2x täglich)</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primärer Endpunkt</u>: Lungenfunktion (FEV1) • <u>Sekundäre Endpunkte</u>: Notwendigkeit einer Notfallmedikation, Dyspnoe (TDI Index), Gesundheitszustand (SGRQ), Exazerbationen, Nebenwirkungen (schwere), Studienabbrüche, Mortalität (jede Ursache), andere Vitalparameter <p>Ergebnisse (basierend auf 5 RCTs mit N=5920 Studienteilnehmern):</p> <p><u>Indacaterol vs. Tiotropium</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stat. signifikante und klinisch signifikante Reduktionen hinsichtlich der Notwendigkeit an Notfallmedikation (-0.57 puffs/days, p<0.0001) und Dyspnoe (43% höhere Wahrscheinlich den minimal klinisch relevanten Unterschied zu erreichen) unter Indacaterol, verglichen gegen Tiotropium. • Zusätzlich zeigte sich, dass der MCID hinsichtlich des Gesundheitszustandes eher unter einer Indacaterolgabe erreicht wurde, als mit Tiotropium (OR= 1.43; 95% KI:1.22, 1.68; p= 0.00001). <p><u>Indacaterol vs. LABA</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Lungenfunktion (FEV1), war am Ende der Behandlung stat. signifikant besser in der Indacaterolgruppe, wenn verglichen wird mit einer LABA Therapie (80 ml, p=0.00001). • Stat. signifikante Vorteile unter Indacaterol gegenüber LABAs hinsichtlich der Dyspnoe (61% höhere Wahrscheinlich den minimal klinisch relevanten Unterschied zu erreichen; p = 0.008), und dem Gesundheitszustand (21% höhere Wahrscheinlich den minimal klinisch relevanten Unterschied zu erreichen; p=0.04). <p><u>Allgemein</u>: Vergleichbares Sicherheitsprofil und Verträglichkeit zwischen den Interventionen.</p> <p><u>Anmerkungen</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kleine Anzahl an Studien.

<p>Gaebel et al. 2011: Triple Therapy for the management of COPD: A Review.</p>	<p>Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs.</p> <p>Population: Patienten mit moderate bis schwerer COPD</p> <p>Vergleich: Langwirksame Anticholinerika+langwirksame Beta2-Agonisten+ICS (Dreifachkombinationstherapie) vs. Langwirksame Anticholinerika+langwirksame Beta2-Agonisten (Zweifachkombinationstherapie) oder langwirksame Anticholinerika (Monotherapie)</p> <p>Endpunkte: Hospitalisierung aufgrund von Exazerbationen, Exazerbationen, Lungenfunktion, Lebensqualität, Dyspnoe, Mortalität, Nebenwirkungen</p> <p>Ergebnisse (basierend auf 4 Studien):</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Hinweis:</u> Es konnte nur zu den Endpunkten: Exazerbationen, Lungenfunktion, Lebensqualität, Mortalität und Nebenwirkungen eine gepoolte Analyse durchgeführt werden. • <u>Hospitalisierungen aufgrund von Exazerbationen (basierend auf 2 Studien, keine gepoolte Analyse möglich):</u> Es zeigten sich in beiden Studien stat. signifikante Vorteile (p=0.01) unter der Dreifachkombinationstherapie, wenn verglichen wurde gegen eine Anticholinerika-Monotherapie. Zusätzlich stat. signifikante Unterschiede zwischen einer Dreifachkombinationstherapie und einer Anticholinerika-Monotherapie hinsichtlich der Endpunkte: Lungenfunktion (MD:-0.05L; 95%KI: -0.011;-0.00), Lebensqualität (MD: -3.75; 95%KI: -5.94;-1.56-) und Dyspnoe (p<0.001). • Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen einer Dreifachkombinationstherapie und einer Anticholinerika-Monotherapie hinsichtlich der Mortalität, den Nebenwirkungen und den Exazerbationen. • Auf Basis der vier identifizierten Studien, kann keine Aussage zu einer Dreifachkombinationstherapie gegenüber einer Zweifachkombinationstherapie gemacht werden (keine Vergleiche in den Studien dazu). <p><u>Anmerkungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Teils hohe Abbruchrate in den Studien. • Teils kleiner Stichprobenumfang in den Studien. • Teils sehr kurze Studiendauer. • Teils hohe Heterogenität zwischen den Studien (wenn gepoolt).
<p>Rodrigo et al. 2012: Comparison of three combined pharmacological approaches with tiotropium monotherapy in stable moderate to severe COPD: A systematic review.</p>	<p>Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs.</p> <p>Population: Patienten mit einer moderaten bis schweren COPD</p> <p>Vergleich: Tiotropium+LABA („Dualtherapie“) oder LABA+ICS („Kombinationstherapie“) oder Tiotropium+LABA+ICS („Dreifachkombinationsherapie“) vs. Tiotropium Monotherapie</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primäre Endpunkte:</u> Lungenfunktion (FEV1), Notwendigkeit einer Notfallmedikation, Lebensqualität, Dyspnoe, COPD Exazerbationen • <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Gesamtmortalität, Studienabbrüche, schwere Nebenwirkungen <p>Ergebnisse (basierend auf 20 Studien mit N=6803 Studienteilnehmern):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es zeigte sich ein stat. signifikanter Vorteil sowohl unter einer Dualtherapie als auch

	<p>unter einer Kombinationstherapie, hinsichtlich der Lungenfunktion (FEV1) (Dualtherapie: $p=0.0003$ /Kombinationstherapie: $p=0.01$) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Dualtherapie: $p=0.006$ /Kombinationstherapie: $p=0.0001$), nicht aber hinsichtlich des Risiko an COPD Exazerbationen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stat. signifikante Vorteile hinsichtlich Dyspnoe zeigte sich unter einer Dualtherapie (Dualtherapie: $p=0.0007$). • Unter einer Kombinationstherapie wurde ein stat. signifikant erhöhtes Risiko an schweren Nebenwirkungen identifiziert ($p=0.02$). • Die Dreifachkombinationstherapie war einer Monotherapie stat. signifikant hinsichtlich der Lungenfunktion ($p=0.0001$) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ($p=0.0005$) überlegen. Zusätzlich zeigte sich ein nicht stat. signifikanter Trend hinsichtlich einer Reduktion der COPD Exazerbationen. <p><u>Anmerkungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterschiede zwischen den Studien in: Studiendauer, Stichprobenumfang, Endpunkte (primär/sekundär).
--	---

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

Leitlinien	
<p>IQWiG (Stand 2008): Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP Asthma / COPD</p>	<p><u>Method</u>: Es wurden insgesamt 15 COPD evidenzbasierte Leitlinien eingeschlossen, bewertet und deren Empfehlungen extrahiert (4 der eingeschlossenen COPD-Leitlinien sind in Deutschland entwickelt worden)</p> <p><u>Ergebnis</u>: Die Empfehlungen der eingeschlossenen Leitlinien sind im Vergleich zu denen des DMP COPD überwiegend ausführlicher und detaillierter. <u>Dennoch stimmt der Kern der Empfehlungen der Leitlinien mit den Vorgaben des DMP COPD überein.</u> Es konnten keine neuen Aspekte identifiziert werden, die eine zwingend notwendige Veränderung des DMP COPD implizieren.</p> <p><u>Empfehlungen</u>: <i>Siehe oben (G-BA; 11. RSA-ÄndV 2004 & DMP Chronische obstruktive Atemwegserkrankungen)</i></p>
<p>NVL (2011)</p>	<p><u>Medikamentöse Therapie</u></p> <p>1.) Bronchodilatoren</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei der <u>milden Form der COPD</u>: Empfohlen werden inhalative raschwirksame Bronchodilatoren (β2-Agonisten (Fenoterol, Salbutamol, Terbutalin) oder Anticholinergika (Ipratropium). • Für die <u>Dauertherapie ab Stufe II</u> werden <u>langwirksame Beta-2-Sympathomimetika</u> (Formoterol, Salmeterol) <u>und/oder Tiotropium</u> empfohlen. ↑↑ • Die Kombination aus langwirksamem Beta-2-Sympathomimetikum und raschwirksamem Beta-2 Sympathomimetikum hat gegenüber Einzelsubstanzen einen <u>additiven bronchodilatatorischen Effekt</u>. ↑↑ • Für Theophyllin sind ebenfalls bronchodilatatorische Effekte nachgewiesen worden. Die Gabe von Theophyllin soll wegen der <u>geringeren Effizienz, zahlreicher Interaktionen und der relativ geringen therapeutischen Breite</u> erst nach Einsatz von <u>Anticholinergika und Beta-2-Sympathomimetika</u> erfolgen. ↑↑ <p>2.) Kortikosteroide</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Inhalative Corticosteroide (ICS) sollten bei Patienten verordnet werden, deren FEV1 < 50 % Soll beträgt und die mehr als zwei Exazerbationen pro Jahr haben, welche Antibiotika- und/oder orale Kortikosteroid-Therapie erfordern.</u> ↑ • Eine <u>Langzeit-Therapie</u> mit oralen Kortikosteroiden wird <u>nicht empfohlen</u>. ↑↑ <p>3.) Mukopharmaka</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Einsatz von <u>N-Acetylcystein, Ambroxol und Myrtol zur Sekretelimination</u> wird <u>nicht allgemein empfohlen</u>. ↑ <p>4.) Antitussiva</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei produktivem Husten ist die Einnahme von Antitussiva nicht indiziert; bei nicht-produktivem nächtlichem Husten kann der Einsatz von Antitussiva zeitlich befristet indiziert sein. ↑

<p>NICE (2010)</p>	<p><u>Recommendations</u> (Kommentar: Kein Evidenzgrad = neue Empfehlung nach Update)</p> <p>Inhaled therapy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Short-acting bronchodilators, as necessary, should be <u>the initial empirical treatment</u> for the relief of breathlessness and exercise limitation (GRADE B). • Oral corticosteroid reversibility tests do not predict response to inhaled corticosteroid therapy and <u>should not be used to identify which patients should be prescribed inhaled corticosteroids</u> (GRADE A). • Be aware of the potential risk of developing <u>side effects</u> (including non-fatal pneumonia) in people with COPD treated with <u>inhaled corticosteroids</u> and be prepared to discuss with patients (GRADE A). • <u>Offer once-daily long-acting muscarinic antagonist (LAMA) in preference to four-times-daily short-acting muscarinic antagonist (SAMA) to people with stable COPD who remain breathless or have exacerbations despite using short-acting bronchodilators as required</u>, and in whom a decision has been made to commence regular maintenance bronchodilator therapy with a muscarinic antagonist. • In people with stable COPD who remain breathless or have exacerbations despite using short-acting bronchodilators as required, offer the <u>following as maintenance therapy</u>: <ul style="list-style-type: none"> ○ if FEV1 \geq 50% predicted: <u>either long-acting beta2 agonist (LABA) or LAMA</u> ○ if FEV1 $<$ 50% predicted: <u>either LABA with an inhaled corticosteroid (ICS) in a combination inhaler, or LAMA</u>. • In people with stable COPD and an FEV1 \geq 50% who remain breathless or have exacerbations <u>despite maintenance therapy with a LABA</u>: <ul style="list-style-type: none"> ○ consider <u>LABA+ICS in a combination inhaler</u>. ○ consider <u>LAMA in addition to LABA where ICS is declined or not tolerated</u>. • Offer <u>LAMA in addition to LABA+ICS</u> to people with COPD who remain breathless or have exacerbations <u>despite taking LABA+ICS, irrespective of their FEV1</u>. • Consider <u>LABA+ICS in a combination inhaler in addition to LAMA</u> for people with stable COPD who remain breathless or have exacerbations <u>despite maintenance therapy with LAMA irrespective of their FEV1</u>. <p>Oral Therapy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Oral corticosteroids:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Maintenance use of oral corticosteroid therapy in COPD <u>is not normally recommended</u>. Some patients with advanced COPD may require maintenance oral corticosteroids when these cannot be withdrawn following an exacerbation. In these cases, the dose of oral corticosteroids should be kept as low as possible (GRADE D). ○ Patients treated with long-term oral corticosteroid therapy should be monitored for the development of osteoporosis and given appropriate prophylaxis. Patients over the age of 65 should be started on prophylactic treatment, without monitoring (GRADE D). • <u>Oral theophylline:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Theophylline should <u>only be used after a trial of short-acting bronchodilators and long-acting bronchodilators, or in patients who are unable to use inhaled therapy</u>, as there is a need to monitor plasma levels and interactions (GRADE D) • <u>Oral mucolytics:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Mucolytic drug therapy should be <u>considered in patients with a chronic cough productive of sputum</u> (GRADE B). ○ Mucolytic therapy should be continued if there is symptomatic improvement (for
---------------------------	--

	<p>example, reduction in frequency of cough and sputum production) (GRADE D).</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Do not routinely use mucolytic drugs to prevent exacerbations in people with stable COPD.</u> <ul style="list-style-type: none"> ● Oral anti-oxidant therapy: <ul style="list-style-type: none"> ○ Treatment with <u>alpha-tocopherol and beta-carotene supplements, alone or in combination, is not recommended</u> (GRADE A). ● Anti-tussive therapy: <ul style="list-style-type: none"> ○ Anti-tussive therapy should <u>not be used in the management of stable COPD</u> (GRADE D). <p>Combined oral and inhaled therapy:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● If patients <u>remain symptomatic on monotherapy</u>, their treatment should be <u>intensified by combining therapies from different drug classes</u>. Effective combinations include: beta2 agonist and theophylline; anticholinergic and theophylline (GRADE A)
<p>Canadian Thoracic Society (CTS; Stand 2007 & 2008)</p>	<p>Pharmacotherapy in COPD:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Targeted testing of symptomatic individuals at risk for the development of COPD combined with intensive smoking cessation counselling can slow the progression of disease (level of evidence: 1A). ● Educational intervention of the patient and the family with supervision and support based on disease-specific self-management principles is valuable, and should be part of the continuum of optimal COPD management in Canada (level of evidence: 1A). ● For patients with symptoms that are only noticeable with exertion and who have relatively little disability, initiation of short-acting bronchodilator therapy, as needed, is acceptable. Options would include <u>shortacting beta2-agonists or short-acting anticholinergics</u>, alone or in combination. The choice of <u>first-line therapy in mild symptomatic COPD</u> should be individualized and based on clinical response and tolerance of side effects. Some such patients may benefit from treatment with a long-acting bronchodilator (level of evidence: 3B). ● For patients with more persistent symptoms and moderate to severe airflow obstruction, a long-acting bronchodilator such as tiotropium or SALM should be used to improve dyspnea, exercise endurance and health status and to reduce exacerbation frequency (level of evidence: 1A). Short-acting beta2-agonists should be used as needed for immediate symptom relief. The panel believed that tiotropium was an acceptable first choice long-acting bronchodilator in this group given its proven clinical efficacy, convenient once-daily dosing regimen and safety profile (level of evidence: 3B). ● For patients with moderate to severe COPD with persistent symptoms but infrequent exacerbations (less than one per year, on average, for two consecutive years), a combination of tiotropium once daily and a LABA (ie, SALM) is recommended to maximize bronchodilation and lung deflation (level of evidence: 3B). Lower dose SALM/FP (50/250 µg twice daily) could be substituted for SALM to maximize bronchodilation in patients with persistent dyspnea despite combined long-acting bronchodilators (SALM plus tiotropium) (level of evidence: 3B). Short-acting beta2-agonists may be used as needed for immediate symptom relief. ● For <u>patients with moderate to severe COPD with persistent symptoms and a history of exacerbations</u> (one or more per year, on average, for two consecutive years), a <u>combination of tiotropium plus a LABA and ICS therapy product</u> (eg, SALM/FP 50/500 µg twice daily or FM/BUD 12/400 µg twice daily) <u>is recommended</u> to improve bronchodilation and lung deflation, to reduce the frequency and severity of exacerbations and to improve health status (level of evidence 1A). <u>Shortacting beta2-agonists may be used as needed for immediate symptom relief.</u> ● <u>ICS should not be used as monotherapy in COPD and when used should be combined</u>

	<p><u>with a LABA (level of evidence: 1E).</u></p> <ul style="list-style-type: none"> In <u>patients with severe symptoms despite use of both tiotropium and a LABA/ICS, a long-acting preparation of oral theophylline may be tried</u>, although monitoring of blood levels, side effects and potential drug interactions is necessary (level of evidence: 3B). 			
Institute for clinical systems improvement (ICS; Stand 2011)	COPD Severity	FEV1% Predicted	FEV1/FVC	Therapy
	Mild	≥ 80%	< 0.7	Short-acting bronchodilators as needed for symptoms
	Moderate	50-79%	< 0.7	- Daily long-acting bronchodilators (single or combination of beta-agonists and anticholinergics) - Inhaled corticosteroids are indicated if hospitalized for frequent COPD exacerbations
	Severe	30-49%	< 0.7	- Daily long-acting bronchodilators as above plus inhaled corticosteroids to reduce exacerbations - Oral steroid bursts for Exacerbations - Inhaled corticosteroids are indicated if hospitalized for frequent COPD exacerbations
	Very severe	<30% or <50% Plus chronic respiratory failure	< 0.7	- Combination therapy as above - Oral steroids as needed - Oxygen supplementation
Evidence Based Richtlijnontwikkeling (CBO; Stand 2010)	<p><u>Empfehlungen:</u></p> <p>Bronchodilatoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> Bei Patienten mit selten auftretenden Beschwerden kann die Gabe von <u>kurzwirksamen Bronchodilatoren</u> (β2-Agonisten oder Ipratropium oder die Kombination von beiden) empfohlen werden. <u>Kombinationstherapie mit inhalativen Kortikosteroiden und langwirksamen β2-Agonisten</u> für COPD Patienten der Stufe III-IV und mind. zwei Exazerbationen pro Jahr, einer deutlichen Abnahme der Lebensqualität und Symptomatik und Nachweis, dass langwirksame Bronchodilatoren oder eine inhalative Kortikosteroid Monotherapie nicht ausreichend ist (A1/2 & B). <p>Mukopharmaka und Antioxidantien:</p> <ul style="list-style-type: none"> N-acetylcystein wird nicht empfohlen bei COPD Patienten der Stufe II/III (A2). <p>Theophyllin:</p> <ul style="list-style-type: none"> Effektiv bei COPD, allerdings ist der bronchienerweiternde Effekt kleiner als der unter der Gabe von inhalativen Bronchodilatoren bei gleichzeitig höherer Toxizität. Der Stellenwert von Theophyllin, ist nicht gut untersucht. Theophyllin kann auf Probe gegeben werden, wenn die Kombination von β2-Agonisten und Anticholinergika (und eventuell inhalative Kortikosteroide) einen unzureichenden Effekt hat. Theophyllin hat zudem eine geringe therapeutische Bandbreite und weist (schwere) Nebenwirkungen und Interaktionen mit anderen Medikamenten auf (A1/2). 			

	<p>B).</p> <ul style="list-style-type: none"> Based on efficacy and side effects inhaled bronchodilators are preferred over oral bronchodilators (EVIDENCE: A). Based on evidence of relatively low efficacy and more side effects, treatment with theophylline is not recommended unless other long-term treatment bronchodilators are unavailable or unaffordable (EVIDENCE: B). <p>Corticosteroids and Phosphodiesterase-4 Inhibitors-Recommendations:</p> <ul style="list-style-type: none"> There is no evidence to recommend a short-term therapeutic trial with oral corticosteroids in patients with COPD to identify those who will respond to inhaled corticosteroids or other medications. Long-term treatment with inhaled corticosteroids is recommended for patients with severe and very severe COPD and frequent exacerbations that are not adequately controlled by long-acting bronchodilators (EVIDENCE: A). Long-term monotherapy with oral corticosteroids is not recommended in COPD (EVIDENCE: A). Long-term monotherapy with inhaled corticosteroids is not recommended in COPD because it is less effective than the combination of inhaled corticosteroids with long-acting beta1-agonists (EVIDENCE: A). <p>The phosphodiesterase-4 inhibitors, roflumilast, may also be used to reduce exacerbations for patients with chronic bronchitis, severe and very severe COPD, and frequent exacerbations that are not adequately controlled by long-acting bronchodilators (EVIDENCE: B).</p>
<p>American College of Physicians (ACP; Stand 2011)</p>	<p>Recommendations:</p> <ul style="list-style-type: none"> For stable COPD patients with respiratory symptoms and FEV1 between 60% and 80% predicted, ACP, ACCP, ATS, and ERS suggest that treatment with inhaled bronchodilators may be used (Grade: weak recommendation, low-quality evidence). For <u>stable COPD patients with respiratory symptoms and FEV1 < 60% predicted</u>, ACP, ACCP, ATS, and ERS <u>recommend treatment with inhaled bronchodilators</u> (Grade: strong recommendation, moderate-quality evidence). ACP, ACCP, ATS, and ERS <u>recommend that clinicians prescribe monotherapy using either long-acting inhaled anticholinergics or long-acting inhaled β-agonists for symptomatic patients with COPD and FEV1 < 60% predicted</u>. (Grade: strong recommendation, moderate-quality evidence). Clinicians should base the choice of specific monotherapy on patient preference, cost, and adverse effect profile. ACP, ACCP, ATS, and ERS suggest that clinicians <u>may administer combination inhaled therapies (long-acting inhaled anticholinergics, long-acting inhaled β-agonists, or inhaled corticosteroids)</u> for symptomatic patients with stable COPD and <u>FEV1 < 60% predicted</u> (Grade: weak recommendation, moderate-quality evidence). ACP, ACCP, ATS, and ERS <u>recommend that clinicians should prescribe pulmonary rehabilitation for symptomatic patients with an FEV1 < 50% predicted</u> (Grade: strong recommendation, moderate-quality evidence). Clinicians may consider pulmonary rehabilitation for symptomatic or exercise-limited patients with an FEV1 < 50% predicted. (Grade: weak recommendation, moderate-quality evidence). ACP, ACCP, ATS, and ERS recommend that clinicians should prescribe continuous oxygen therapy in patients with COPD who have severe resting hypoxemia (PaO2 < 55 mm Hg or SpO2 < 88%) (Grade: strong recommendation, moderate-quality evidence).

Autor	Wichtige Einzelstudien
<p>Miravittles & Anzue-to (2009)</p>	<p>Torch Studie: Doppelblinde, multizentrische, randomisierte, plazebokontrollierte Langzeitstudie (3 Jahre)</p> <p><u>Vergleich:</u> Salmeterol plus Fluticason (Kombinationstherapie) oder Salmeterol und Fluticason als Monotherapien vs. Plazebo (SABAs).</p> <p><u>Hinweis:</u> <i>In den Wochen vor Studienbeginn werden Kortikosteroide und langwirksamer inhalative Betamimetika abgesetzt.</i></p> <p><u>Population</u> Patienten mittelschwerer bis schwerer COPD (stufenübergreifend)</p> <p><u>Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primärer Endpunkt:</u> Mortalität • <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Exazerbationsrate, Lungenfunktion, Gesundheitszustand, Nebenwirkungen <p><u>Ergebnisse (N= 6184 Patienten):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Mortalität:</u> Keine stat. signifikanten Unterschied hinsichtlich der Mortalität unter den aktiven Therapien (sowohl Kombinationstherapie, als auch die Monotherapien) (Fixkombination: 12.6%; Salmeterol: 13.5%; Fluticason: 16.0% vs. Plazebo: 15.2%; p=0.052). <i>Hinweis: Unter der Fixkombination sterben weniger Patienten wenn verglichen wird mit Fluticason, bei jedoch Vergleichbarkeit gegenüber Salmeterol.</i> • <u>Exazerbationsrate:</u> Unter einer aktiven Therapie konnte stat. signifikant die jährliche Rate an Exazerbationen, die eine Antibiotika bzw. Kortikosteroidgabe oder Krankenhausaufnahme erfordern, verringert werden (p<0.0001). <i>Hinweis: Zudem ist die Exazerbationsrate signifikant geringer unter der Fixkombination im Vergleich zu den Monotherapien.</i> • <u>Lungenfunktion:</u> Unter einer Therapie mit Salmeterol als auch unter der Therapie mit Fluticason nimmt die Lungenfunktion (FEV1) stat. signifikant weniger ab, im Vergleich zu Plazebo (p=0.003 bzw. p<0.0001). Dabei unter der Kombinationstherapie weniger, wenn verglichen wird gegenüber den Einzelsubstanzen (die günstigen Effekte addieren sich, allerdings nicht stat. signifikant). • <u>Lebensqualität:</u> Auch hinsichtlich der Lebensqualität sind die aktiven Therapien stat. signifikant besser im Vergleich zu Plazebo, wobei die Kombinationstherapie effektiver ist gegenüber den Einzelsubstanzen. <i>Hinweis: Ergebnisse unter der Grenze zu einem klinisch relevanten Unterschied.</i> • <u>Nebenwirkungen:</u> Stat. signifikant mehr Pneumonien unter Fluticason und der Fixkombination im Vergleich zu Salmeterol und Plazebo, jedoch ohne Zusammenhang mit der Mortalität. <hr/> <p>Uplift Studie: Doppelblinde, multizentrische, randomisierte, plazebokontrollierte Langzeitstudie (4 Jahre)</p> <p><u>Hinweis:</u> <i>Begleitmedikation erlaubt, die Patienten nahmen ihre derzeitige Therapie weiter ein (Bronchodilatoren)</i></p> <p><u>Vergleich:</u> Tiotropium vs. Plazebo</p> <p><u>Population:</u> COPD Patienten mit moderater bis schwerer COPD</p> <p><u>Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primärer Endpunkte:</u> Lungenfunktion über 4 Jahre (Abnahme FEV1) • <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Exazerbationen, Krankenhauseinweisungen wegen Exazerbationen, Lebensqualität

	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Sicherheitsendpunkte:</u> kardiovaskuläre Komplikationen, Gesamtmortalität <p><u>Ergebnisse (N= 5993 Patienten):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Lungenfunktion:</u> Keinen stat. signifikanten Unterschiede hinsichtlich einer Minderung der FEV-1 Werte; bei jedoch gleichzeitig anhaltender Steigerung der Lungenfunktion nach 4 Jahren unter Tiotropium($p < 0.001$). • <u>Exazerbationen:</u> Stat. signifikante Reduktion der Exazerbationsrate (0.73 vs. 0.85; RR: ,86; 95%KI: 0.81-0.91), nicht aber hinsichtlich der Rate an Krankenhauseinweisungen aufgrund einer Exazerbation (0.15 vs. 0.16; RR: 0.94; 95%KI: 0.82-1.07). • <u>Lebensqualität:</u> Keinen stat. signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich einer Minderung der Lebensqualität ($p = 0.13$), bei jedoch stat. signifikant anhaltender Steigerung der Lebensqualität nach 4 Jahren unter Tiotropium ($p < 0.0001$). • <u>Mortalität:</u> Eine stat. signifikante Erhöhung der Mortalität ergibt sich nicht, jedoch auch keine stat. signifikante Mortalitätsreduktion (14.9 vs. 16.5%; HR: 0.89; 95%KI: 0.79-1.02). • <u>Hinweis:</u> <i>Wird nur der reine Studienzeitraum betrachtet sind es 14.4% vs. 16.3% (HR: 0.87; 95%KI: 0.76-0.99). Die Studie ist allerdings nicht auf Mortalität ausgelegt.</i> • <u>Kardiovaskuläre und respiratorische Morbidität:</u> Stat. signifikante Reduktion unter Tiotropium ($p < 0.05$).
--	---

Detallierte Recherchestrategie:

Cochrane Library am 04.08.2011

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	MeSH descriptor Pulmonary Disease, Chronic Obstructive, this term only with qualifier: DT	716
#2	(chronic NEXT obstructive NEXT pulmonary NEXT disease):ti,ab,kw or (copd):ti,ab,kw	6008
#3	(#1), from 2005 to 2011	517
#4	(#2), in 2011	57
#5	(#3 OR #4)	550

Cochrane Reviews [35] | Other Reviews [36] | Clinical Trials [447] | Methods Studies [0] | Technology Assessments [7] | Economic Evaluations [25] | Cochrane Groups [0]

15 Cochrane Reviews, 2 Other Reviews, 7 Technology Assessments in Datenbank aufgenommen

MEDLINE (PubMed) am 04.08.2011

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#2	Search "Pulmonary Disease, Chronic Obstructive/drug therapy"[Majr]	2312
#3	Search ("chronic obstructive pulmonary disease"[Title/Abstract]) OR copd[Title/Abstract]	26855
#4	Search ((((((metaanalyses[Title]) OR meta-analysis[Title]) OR metaanalysis[Title]) OR meta analysis[Title]) OR meta analyses[Title]) OR systematic review[Title])	32585
#5	Search (#2) AND #4	54
#6	Search "Pulmonary Disease, Chronic Obstructive/drug therapy"[Majr] Limits: Meta-Analysis	74
#7	Search "Pulmonary Disease, Chronic Obstructive/drug therapy"[Majr] Limits: Systematic Reviews	203
#8	Search ((#5) OR #6) OR #7	206
#9	Search ((#5) OR #6) OR #7 Limits: Publication Date from 2005 to 2011	150
#10	Search (#3) AND #4	224
#11	Search (#3) AND #4 Limits: Publication Date from 2011/05/05 to 2011/08/05	17

#12	Search (#9) OR #11	167
-----	--------------------	-----

#12: 131 in Datenbank aufgenommen

Darüber hinaus wurde in den HTA- und Leitliniendatenbanken AWMF, GIN, NGC und Trip sowie auf den Internetseiten des GBAs und des IQWiGs per Handsuche nach aktuellen Publikationen mit den Suchbegriffen COPD, chronic obstructive pulmonary disease in verschiedenen Variationen gesucht.

Nach Dublettenkontrolle ergab die Recherche insgesamt 181 Quellen.

Update Recherche:

Cochrane Library am 11.04.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	MeSH descriptor <u>Pulmonary Disease, Chronic Obstructive</u> explode all trees	1774
#2	(chronic NEXT obstructive NEXT pulmonary NEXT disease):ti,ab,kw or (COPD):ti,ab,kw	6331
#3	(#1 OR #2)	6514
#17	(chronic NEXT bronchitis):ti,ab,kw or (emphysema):ti,ab,kw or (Chronic NEXT obstructive NEXT airways NEXT disease):ti,ab,kw or (Chronic NEX-Tobstructive NEXT lung NEXT disease):ti,ab,kw or (COAD OR COLD):ti,ab,kw	6363
#18	(#3 OR #17)	12537
#19	(#18), from 2011 to 2012	406

Cochrane Reviews [64] | Other Reviews [15] | Trials [315] | Methods Studies [2] | Technology Assessments [2] | Economic Evaluations [8] | Cochrane Groups [0]

7 Cochrane Reviews, 5 Other Reviews, 2 Technology Assessments in Datenbank aufgenommen

MEDLINE (PubMed) am 10.04.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#47	Search Pulmonary Disease, Chronic Obstructive[MeSH Terms]	17508
#48	Search (chronic obstructive pulmonary disease[Title/Abstract]) OR COPD[Title/Abstract]	28864
#49	Search (chronic bronchitis[Title/Abstract]) OR emphysema[Title/Abstract]	23949
#50	Search (Chronic obstructive airways disease[Title/Abstract]) OR COAD[Title/Abstract]	525

#51	Search (Chronic obstructive lung disease[Title/Abstract]) OR COLD[Title/Abstract]	76095
#52	Search (((#47) OR #48) OR #49) OR #50) OR #51	129134
#53	Search technology assessment*[Title/Abstract]	2991
#54	Search technology report*[Title/Abstract]	13
#55	Search hta[Title/Abstract]	1145
#56	Search (meta[Title/Abstract]) AND analysis[Title/Abstract]	38217
#57	Search (meta[Title/Abstract]) AND analyt*[Title/Abstract]	3339
#58	Search meta-analyt*[Title/Abstract]	2836
#59	Search meta-analysis[Title/Abstract]	35013
#60	Search (systematic[Title/Abstract]) AND review[Title/Abstract]	41644
#61	Search ((((((#53) OR #54) OR #55) OR #56) OR #57) OR #58) OR #59) OR #60	75039
#62	Search (#52) AND #61	729
#63	Search (((#47) OR #48) OR #49) OR #50) OR #51 Limits: Meta-Analysis, Technical Report	404
#64	Search (((#47) OR #48) OR #49) OR #50) OR #51 Limits: Systematic Reviews	1707
#65	Search ((#62) OR #63) OR #64	1849
#66	Search ((#62) OR #63) OR #64 Limits: Publication Date from 2011/08/01 to 2012	153

#66: 32 in Datenbank aufgenommen

MEDLINE (PubMed) nach Leitlinien am 10.04.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#47	Search Pulmonary Disease, Chronic Obstructive[MeSH Terms]	17508
#48	Search (chronic obstructive pulmonary disease[Title/Abstract]) OR COPD[Title/Abstract]	28864
#49	Search (chronic bronchitis[Title/Abstract]) OR emphysema[Title/Abstract]	23949
#50	Search (Chronic obstructive airways disease[Title/Abstract]) OR CO-AD[Title/Abstract]	525
#51	Search (Chronic obstructive lung disease[Title/Abstract]) OR COLD[Title/Abstract]	76095

#52	Search (((#47) OR #48) OR #49) OR #50) OR #51	129134
#53	Search guideline*[Title]	42037
#54	Search #52 AND #53	399
#55	Search (#52) Limits: Practice Guideline, Guideline	145
#56	Search (#55) OR #55	464
#57	Search (#56) Limits: Publication Date from 2011/08/01 to 2012	33

#57: 3 in Datenbank aufgenommen

Darüber hinaus wurde in den HTA- und Leitliniendatenbanken AWMF, GIN, NGC und Trip sowie auf den Internetseiten des NICE und NHSC per Handsuche nach aktuellen Publikationen mit den Suchbegriffen COPD, chronic obstructive pulmonary disease in verschiedenen Variationen gesucht.

Nach Dublettenkontrolle ergab die Update Recherche insgesamt 55 Quellen.

Referenzliste:

- Appleton S, Jones T, Poole P, Pilotto L, Adams R, Lasserson TJ, Smith B, Muhammad J.** Ipratropium bromide versus short acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. Stand: 2009. Cochrane Database Systematic Reviews 2006; (2): CD001387.
- Appleton S, Jones T, Poole P, Lasserson TJ, Adams R, Smith B, Muhammed J.** Ipratropium bromide versus long-acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. Stand: 2008. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006; (3): CD006101.
- Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, Ram FS.** Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis. Thorax 2006; 61 (10): 854-62.
- Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA.** Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease. Stand: 2008. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005; (2): CD002876.
- Bleecker ER, Siler T, Owen R, Kramer B.** Bronchodilator efficacy and safety of indacaterol 150 mug once daily in patients with COPD: an analysis of pooled data. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2011; 6: 431-8.
- Brady B, Siebert U, Sroczynski G, Murphy G, Huseareau D, Sherman M, Wong W, Mensinkai S.** Long-acting Beta2-agonists (LABA) plus corticosteroids versus LABA alone for chronic obstructive pulmonary disease. [Technology report no 83]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), 2007.
- Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).** Nationale Versorgungs Leitlinie COPD. Version 1.9. Stand: Januar 2012. AWMF Leitlinien-Register Nr. nvl/003. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-003l_S3_COPD_2012_01.pdf, Zugriff am 10.04.2012.
- Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).** Nationale Versorgungs Leitlinie COPD. Version 1.8. Stand: April 2011. AWMF Leitlinien Register Nr. NVL003. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/nvl-003.html>, Zugriff am 09.08.2011.
- Celli B, Decramer M, Leimer I, Vogel U, Kesten S, Tashkin DP.** Cardiovascular safety of tiotropium in patients with COPD. Chest 2010; 137 (1): 20-30.
- Centraal BegeleidingsOrgaan (CBO).** Richtlijn Diagnostiek en behandeling van COPD. Stand: 2010. <http://www.cbo.nl/thema/Richtlijnen/Overzicht-richtlijnen/Respiratoire-aandoeningen/>, Zugriff am 09.08.2011.
- Chong J, Poole P, Leung B, Black PN.** Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. Stand: 2011. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011; (5): CD002309.
- Cope S, Capkun-Niggli G, Gale R, Jardim JR, Jansen JP.** Comparative efficacy of indacaterol 150 mug and 300 mug versus fixed-dose combinations of formoterol + budesonide or salmeterol + fluticasone for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease - a network meta-analysis. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2011; 6: 329-44.
- Donohue JF, Singh D, Kornmann O, Lawrence D, Lassen C, Kramer B.** Safety of indacaterol in the treatment of patients with COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2011; 6: 477-92.
- Drummond MB, Dasenbrook EC, Pitz MW, Murphy DJ, Fan E.** Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2008; 300 (20): 2407-16.

Gaebel K, Blackhouse G, Robertson D, Xie F, Assasi N, Mclvor A, Hernandez P, Goeree R. Triple Therapy for Moderate-to-Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Technology report no 127]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), 2010.

Gaebel K, Mclvor RA, Xie F, Blackhouse G, Robertson D, Assasi N, Hernandez P, Goeree R. Triple therapy for the management of COPD: a review. *Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2011; 8 (3): 206-43.

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patientinnen und Patienten mit chronischen obstruktiven Atemwegserkrankungen Teil II: COPD Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Aktualisierung von Anlage 11 der Elften Verordnung zur Änderung der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung (11. RSA-ÄndV) vom 22. Dezember 2004. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss, 2009.

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: updated 2010.
<http://www.goldcopd.org/Guidelines/guidelines-resources.html> , Zugriff am 09.08.2011.

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (revised 2011).
http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2011_Feb21.pdf , Zugriff am 10.04.2012.

Halpin D, Menjoge S, Viel K. Patient-level pooled analysis of the effect of tiotropium on COPD exacerbations and related hospitalisations. *Prim Care Respir J* 2009; 18 (2): 106-13.

Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP Asthma / COPD. Abschlussbericht. Auftrag V06-04. Version 1.0. Stand: 25.08.2008. Cologne: Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2008.

Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). Diagnosis and Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Eighth edition: March 2011.
http://www.icsi.org/guidelines_and_more/gl_os_prot/respiratory/ , Zugriff am 09.08.2011.

Kaplan A. Effect of tiotropium on quality of life in COPD: a systematic review. *Prim Care Respir J* 2010; 19 (4): 315-25.

Karner C, Cates CJ. Combination inhaled steroid and long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus tiotropium or combination alone for chronic obstructive pulmonary disease. Stand: 2011. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011; (3): CD008532.

Kliber A, Lynd LD, Sin DD. The effects of long-acting bronchodilators on total mortality in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2010; 11: 56.

Loke YK, Kwok CS, Singh S. Risk of myocardial infarction and cardiovascular death associated with inhaled corticosteroids in COPD. *Eur Respir J* 2010; 35 (5): 1003-21.

Miravittles M, Anzueto A. Insights into interventions in managing COPD patients: lessons from the TORCH and UPLIFT studies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2009; 4: 185-201.

Nannini LJ, Cates CJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta-agonist in one inhaler versus long-acting beta-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. Stand: 2010. *Cochrane Database Systematic Reviews* 2007; (4): CD006829.

Nannini LJ, Cates CJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta-agonist in one inhaler versus inhaled steroids for chronic obstructive pulmonary disease. Stand: 2010. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007; (4): CD006826.

Nannini LJ, Cates CJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta-agonist in one inhaler versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. Stand: 2010. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007; (4): CD003794.

National Clinical Guideline Centre. Chronic obstructive pulmonary disease: management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. London: National Clinical Guideline Centre, 2010.

Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG). NHG Standaard M26: COPD. Stand: 2007.
http://nhg.artsennet.nl/kenniscentrum/k_richtlijnen/k_nhgstandaarden/Samenvattingskaartje-NHGStandaard/M26_svk.htm, Zugriff am 09.08.2011.

O'Donnell DE, Aaron S, Bourbeau J, Hernandez P, Marciniuk DD, Balter M, Ford G, Gervais A, Goldstein R, Hodder R, Kaplan A, Keenan S, Lacasse Y, Maltais F, Road J, Rocker G, Sin D, Sinuff T, Voduc N. Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease - 2007 update. Can Respir J 2007; (14 Suppl B): 5B-32B.

O'Donnell DE, Hernandez P, Kaplan A, Aaron S, Bourbeau J, Marciniuk D, Balter M, Ford G, Gervais A, Lacasse Y, Maltais F, Road J, Rocker G, Sin D, Sinuff T, Voduc N. Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease - 2008 update - highlights for primary care. Can Respir J 2008; (15 Suppl A): 1A-8A.

Poole P, Black PN. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. Stand: 2010. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010; (2): CD001287.

Puhan MA, Bachmann LM, Kleijnen J, Ter RG, Kessels AG. Inhaled drugs to reduce exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a network meta-analysis. BMC Med 2009; 7: 2.

Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE, Hanania NA, Criner G, van der Molen T, Marciniuk DD, Denberg T, Schunemann H, Wedzicha W, MacDonald R, Shekelle P. Diagnosis and Management of Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Clinical Practice Guideline Update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. Ann Intern Med 2011; 155 (3): 179-91.

Ram F, Jones P, Jardim J, Castro AA, Atallah AN, Lacasse Y, Goldstein R, Cendon S. Oral theophylline for chronic obstructive pulmonary disease. Stand: 2009. Cochrane Database of Systematic Reviews 2002; (3): CD003902.

Rodrigo GJ, Nannini LJ. Tiotropium for the treatment of stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review with meta-analysis. Pulm Pharmacol Ther 2007; 20 (5): 495-502.

Rodrigo GJ, Nannini LJ, Rodriguez-Roisin R. Safety of long-acting beta-agonists in stable COPD: a systematic review. Chest 2008; 133 (5): 1079-87.

Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA, Nannini LJ, Plaza M, V, Schiavi EA. Tiotropium and risk for fatal and nonfatal cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review with meta-analysis. Respir Med 2009; 103 (10): 1421-9.

Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA, Plaza V. Safety and efficacy of combined long-acting beta-agonists and inhaled corticosteroids vs long-acting beta-agonists monotherapy for stable COPD: a systematic review. Chest 2009; 136 (4): 1029-38.

Rodrigo GJ, Neffen H. Comparison of indacaterol with tiotropium or twice-daily long-acting beta-agonists for stable COPD: a systematic review. Chest 2012; [Epub ahead of print].

Rodrigo GJ, Plaza V, Castro-Rodriguez JA. Comparison of three combined pharmacological approaches with tiotropium monotherapy in stable moderate to severe COPD: a systematic review. Pulm Pharmacol Ther 2012; 25 (1): 40-7.

Salpeter SR, Buckley NS. Systematic review of clinical outcomes in chronic obstructive pulmonary disease: beta-agonist use compared with anticholinergics and inhaled corticosteroids. *Clin Rev Allergy Immunol* 2006; 31 (2-3): 219-30.

Sestini P, Renzoni E, Robinson S, Poole P, Ram F. Short-acting beta2-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. Stand: 2009. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002; (3): CD001495.

Shukla VK, Chen S, Boucher M, Mensinkai S, Dales R. Long-acting beta2 agonists for the maintenance treatment of chronic obstructive pulmonary disease in patients with reversible and non-reversible airflow obstruction: a systematic review of clinical effectiveness [Technology report no 65]. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA), 2006.

Sin DD, Tashkin D, Zhang X, Radner F, Sjobring U, Thoren A, Calverley PM, Rennard SI. Budesonide and the risk of pneumonia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2009; 374 (9691): 712-9.

Singh S, Amin AV, Loke YK. Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2009; 169 (3): 219-29.

Singh S, Loke YK. Risk of pneumonia associated with long-term use of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a critical review and update. *Curr Opin Pulm Med* 2010; 16 (2): 118-22.

Sobieraj DM, White CM, Coleman CI. Benefits and risks of adjunctive inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Clin Ther* 2008; 30 (8): 1416-25.

Spencer S, Karner C, Cates CJ, Evans DJ. Inhaled corticosteroids versus long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. Stand: 2011. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011; (12): CD007033.

Stockley RA, Whitehead PJ, Williams MK. Improved outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with salmeterol compared with placebo/usual therapy: results of a meta-analysis. *Respir Res* 2006; 7: 147.

Van den Bruel A, Gailly J, Neyt M. Does tiotropium lower exacerbation and hospitalization frequency in COPD patients: results of a meta-analysis. *BMC Pulm Med* 2010; 10: 50.

Walters JA, Walters EH, Wood-Baker R. Oral corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Systematic Reviews* 2005; (3): CD005374.

Wang J, Nie B, Xiong W, Xu Y. Effect of long-acting beta-agonists on the frequency of COPD exacerbations: a meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 2011; Epub 2011 Jul 11.

Wang J, Jin D, Zuo P, Wang T, Xu Y, Xiong W. Comparison of tiotropium plus formoterol to tiotropium alone in stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Respirology* 2011; 16 (2): 350-8.

Welsh EJ, Cates CJ, Poole P. Combination inhaled steroid and long-acting beta2-agonist versus tiotropium for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010; (5): CD007891.

Wilt TJ, Niewoehner D, MacDonald R, Kane RL. Management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2007; 147 (9): 639-53.

Yang IA, Fong K, Sim Esther HA, Black PN, Lasserson TJ. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. Stand: 2009. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007; (2): CD002991.

Yohannes AM, Willgoss TG, Vestbo J. Tiotropium for treatment of stable COPD: a meta-analysis of clinically relevant outcomes. *Respir Care* 2011; 56 (4): 477-87.