

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

*Acridiniumbromid
(Eklira[®] Genuair[®] / Bretaris[®] Genuair[®])*

AstraZeneca GmbH
Modul 4 A

*Bronchodilatatorische Dauertherapie zur Befreiung von
Symptomen bei Erwachsenen mit COPD*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	2
Tabellenverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	10
Abkürzungsverzeichnis	11
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	15
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	16
4.2 Methodik.....	20
4.2.1 Fragestellung.....	20
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	21
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	23
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	23
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	23
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	24
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	25
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	26
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	27
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	27
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	28
4.2.5.2.1 Herleitung der bewertungsrelevanten Patientenpopulation.....	29
4.2.5.2.2 Patientencharakteristika.....	32
4.2.5.2.3 Patientenrelevante Endpunkte.....	32
4.2.5.2.4 Grundsätzliches Vorgehen bei der Darstellung von Endpunkten.....	39
4.2.5.2.4.1 Populationsdefinition.....	41
4.2.5.2.4.2 Vorgehen bei der Analyse von Wirksamkeitsendpunkten.....	41
4.2.5.2.4.3 Vorgehen bei der Analyse von Sicherheitsendpunkten.....	43
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	44
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	46
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	46
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	48
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	51
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	51
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	51
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	51
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	57
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	58
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	60
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	69

4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	70
4.3.1.3.1	Endpunkte – RCT.....	72
4.3.1.3.1.1	Endpunkt – Mortalität.....	73
4.3.1.3.1.2	Endpunkt – TDI-Responder.....	76
4.3.1.3.1.3	Endpunkt – E-RS-Responder.....	81
4.3.1.3.1.4	Endpunkt – Anzahl an Patienten mit moderaten COPD- Exazerbationen (HCRU).....	86
4.3.1.3.1.5	Endpunkt – Anzahl an Patienten mit schweren COPD- Exazerbationen (HCRU).....	94
4.3.1.3.1.6	Endpunkt – SGRQ-Responder.....	99
4.3.1.3.1.7	Endpunkt – Unerwünschte Ereignisse.....	105
4.3.1.3.1.8	Endpunkt – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	109
4.3.1.3.1.9	Endpunkt – Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen.....	114
4.3.1.3.2	Darstellung der Verlängerungsstudie LAC-MD-36.....	117
4.3.1.3.3	Subgruppenanalysen – RCT.....	117
4.3.1.3.3.1	Subgruppenanalyse – Mortalität.....	118
4.3.1.3.3.2	Subgruppenanalyse – TDI Responder	118
4.3.1.3.3.3	Subgruppenanalyse – E-RS Responder	119
4.3.1.3.3.4	Subgruppenanalyse – Anzahl an Patienten mit moderaten COPD-Exazerbationen (HCRU).....	122
4.3.1.3.3.5	Subgruppenanalyse – Anzahl an Patienten mit schweren COPD- Exazerbationen (HCRU).....	122
4.3.1.3.3.6	Subgruppenanalyse – SGRQ-Responder.....	123
4.3.1.3.3.7	Subgruppenanalyse – Unerwünschte Ereignisse	124
4.3.1.3.3.8	Subgruppenanalyse – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	126
4.3.1.3.3.9	Subgruppenanalyse – Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	128
4.3.1.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	131
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	134
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	134
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	134
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	135
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	135
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	135
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	138
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	138
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	138
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	139
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	139
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	139
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	140
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	141
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	141

4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	141
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	142
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	142
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	142
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	142
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	144
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	144
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	144
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	147
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	149
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	149
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	149
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	149
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	149
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	151
4.7	Referenzliste.....	151
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		156
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		160
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		162
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....		165
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		180
E.1 : ACLIFORM (M/40464/30)		181
E.2 : AUGMENT (LAC-MD-31).....		196
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		210

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Patientenrelevante Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung.....	21
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien	22
Tabelle 4-3: Übersicht der Operationalisierung und Darstellung der eingeschlossenen patientenrelevanten Endpunkte	33
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	52
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
Tabelle 4-6: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	59
Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
Tabelle 4-10: Vormedikation der bewertungsrelevanten Studienpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
Tabelle 4-12: Exazerbationshistorie der bewertungsrelevanten Patientenpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
Tabelle 4-13: BDI - Focal Score – Werte zu Studienbeginn.....	67
Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
Tabelle 4-16: Operationalisierung des Endpunktes ‚Mortalität‘	73
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
Tabelle 4-18: Ergebnisse für Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74
Tabelle 4-19: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
Tabelle 4-20: Operationalisierung des Endpunktes ‚TDI-Responder‘	76
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für TDI-Responder in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
Tabelle 4-22: Ergebnisse für TDI-Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78

Tabelle 4-23: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für TDI-Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Tabelle 4-24: Operationalisierung des Endpunktes ‚E-RS-Responder‘	81
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für E-RS-Responder in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82
Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt E-RS-Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
Tabelle 4-27: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für den Endpunkt E-RS-Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
Tabelle 4-28: Operationalisierung des Endpunktes moderate COPD-Exazerbationen.....	86
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für moderate COPD-Exazerbationen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	87
Tabelle 4-30: Anzahl an Patienten mit mindestens einer moderaten COPD-Exazerbation (HCRU) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Tabelle 4-31: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die Anzahl an Patienten mit mindestens einer moderaten COPD-Exazerbation (HCRU) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
Tabelle 4-32: Operationalisierung von Endpunkt schwere Exazerbationen	94
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für schwere Exazerbationen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
Tabelle 4-34: Anzahl an Patienten mit mindestens einer schweren COPD-Exazerbationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
Tabelle 4-35: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die Anzahl an Patienten mit mindestens einer schweren COPD-Exazerbationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	98
Tabelle 4-36: Operationalisierung des Endpunktes ‚SGRQ-Responder‘	99
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SGRQ-Responder in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	100
Tabelle 4-38: Ergebnisse für SGRQ-Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102
Tabelle 4-39: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für SGRQ-Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	104
Tabelle 4-40: Operationalisierung des Endpunktes ‚unerwünschte Ereignisse‘	105
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	105
Tabelle 4-42: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	106
Tabelle 4-43: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	108
Tabelle 4-44: Operationalisierung des Endpunktes ‚schwerwiegende unerwünschte Ereignisse‘	109

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	110
Tabelle 4-46: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	111
Tabelle 4-47: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	113
Tabelle 4-48: Operationalisierung des Endpunktes ‚Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen‘	114
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	114
Tabelle 4-50: Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	115
Tabelle 4-51: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	116
Tabelle 4-52: Ergebnisse für Interaktionstest bzgl. Subgruppen für TDI-Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	119
Tabelle 4-53: Ergebnisse für Interaktionstest bzgl. Subgruppen für E-RS-Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	120
Tabelle 4-54: Ergebnisse für Subgruppenanalyse der E-RS-Responder aus AUGMENT (LAC-MD-31) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – bzgl. Alter	121
Tabelle 4-55: Ergebnisse für Interaktionstest bzgl. moderater Exazerbationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	122
Tabelle 4-56: Ergebnisse für Interaktionstest bzgl. schwerer Exazerbationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	123
Tabelle 4-57: Ergebnisse für Interaktionstest bzgl. Subgruppen für SGRQ-Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	123
Tabelle 4-58: Ergebnisse für Interaktionstest bzgl. unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	124
Tabelle 4-59: Ergebnisse für die Subgruppenanalyse der unerwünschten Ereignisse der Studienpopulation aus ACLIFORM aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – bzgl. Region	125
Tabelle 4-60: Ergebnisse für Interaktionstest bzgl. schwerwiegender unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	126
Tabelle 4-61: Ergebnisse für die Subgruppenanalyse der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse der Studienpopulation aus ACLIFORM aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – bzgl. Region.....	127
Tabelle 4-62: Ergebnisse für Interaktionstest bzgl. Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	128
Tabelle 4-63: Ergebnisse für die Subgruppenanalyse der Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse der Studienpopulation aus AUGMENT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – bzgl. Alter	129

Tabelle 4-64: Ergebnisse für die Subgruppenanalyse der Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen der Studienpopulation aus ACLIFORM aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – bzgl. Geschlecht.....	130
Tabelle 4-65: Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte aus RCTs für Acridinium.....	133
Tabelle 4-66: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	135
Tabelle 4-67: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	136
Tabelle 4-68: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	136
Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	137
Tabelle 4-70: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	137
Tabelle 4-71: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	139
Tabelle 4-72: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	139
Tabelle 4-73: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	140
Tabelle 4-74: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	142
Tabelle 4-75: Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte.....	147
Tabelle 4-76: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	148
Tabelle 4-77: Liste der eingeschlossenen Studien	151
Tabelle 4-78 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie in MEDLINE	157
Tabelle 4-79 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie in der Cochrane Library	158
Tabelle 4-80 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie in EMBASE	159
Tabelle 4-81 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie in clinicaltrials.gov.....	160
Tabelle 4-82 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie in EUCTR	160
Tabelle 4-83 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie in ICTRP.....	161
Tabelle 4-84 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie in PharmNet.Bund.....	161
Tabelle 4-85 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien (bibliografische Literaturrecherche).....	162
Tabelle 4-86 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien (Suche in Studienregistern)....	165
Tabelle 4-87 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ACLIFORM (M/40464/30)	181
Tabelle 4-88 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie AUGMENT (LAC-MD-31).....	196
Tabelle 4-89 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ACLIFORM	218

Tabelle 4-4-90 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten
für Studie AUGMENT 242

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Bildung der bewertungsrelevanten Patientenpopulation	31
Abbildung 4-2: Entscheidungsbaum zur Darstellung von Subgruppenergebnissen	40
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	58
Abbildung 4-4: Forest-Plot für moderate Exazerbationen (Stufe III mit < 2 Exazerbationen), Ergebnisse der Random-Effects-Meta-Analyse.....	92
Abbildung 4-5: Flow-Chart ACLIFORM (M/40464/30) - Studienpopulation	194
Abbildung 4-6: Flow-Chart ACLIFORM (M/40464/30) - Relevante Patientenpopulation ..	195
Abbildung 4-7: Flow-Chart AUGMENT (LAC-MD-31) - Studienpopulation	208
Abbildung 4-8: Flow-Chart AUGMENT (LAC-MD-31) - Relevante Patientenpopulation..	209

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACL	Acclidinium
ACLIFORM	ACLIdinium/FORMoterol fumarate combination for investigative use in the treatment of moderate to severe COPD Study (M/40464/30)
AUC	Area under the curve
AUGMENT	Acclidinium/formoterol fUmurate combination for investiGative use in the TreatMENT of Moderate to Severe COPD Study (LAC-MD-31)
BDI	Baseline Dyspnoea Index
BMI	Body Mass Index
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
CC	Complete Case
CEE	Central and Eastern Europe (Zentral- und Osteuropa)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung)
CRF	Case Report Form
CTD	Common Technical Document
d. h.	das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
eCRF	Electronic Case Report Form
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EMSCI	Early Morning Symptoms of COPD Instrument
EQ-5D	European Quality of Life Scale 5-Dimension
E-RS	EXACT Respiratory Symptoms
etc.	et cetera
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EXACT	Exacerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool

FAS	Full Analysis Set
FDA	Food and Drug Administration
FDC	Fixed Dose Combination (Wirkstoffkombination)
FEV ₁	Forcierte Einsekundenkapazität (Forced Expiratory Volume in 1 second)
FOR	Formoterol
FRI	Forest Research Institute, Inc.
FVC	Forcierte Vitalkapazität (Forced Vital Capacity)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	gegebenenfalls
GLIMMIX	Generalized Linear Mixed Models
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
HCRU	Health Care Resource Utilization
HEOR	Health Economics and Outcomes Research
I ²	I ² – Maß der Heterogenität
ICF	Informed Consent Form
ICH	<i>International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use</i>
ICS	Inhalative Corticosteroide
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IPD	Individual Patient Data
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-To-Treat
IWRS	Interactive-Web-Response-System
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
LABA	Langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum (Long-Acting Beta-2-Agonist)
LAMA	Langwirksames Anticholinergikum (Long-Acting Muscarinic Antagonist)
LOCF	Last Observation Carried Forward (Statistik)
lt.	laut
m	männlich
M	Mittelwert

m ²	Quadratmeter
MACE	Major Adverse Cardiac Events
MAR	Missing at Random
MCID	Minimal Clinically Important Difference (minimale klinisch relevante Differenz)
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MMRM	Mixed Effect Model Repeated Measures
MTC	Mixed Treatment Comparison
N	Anzahl der Patienten in der Auswertung
n	Anzahl der Patienten mit Ereignis
NiSCI	Nighttime Symptoms of COPD Instrument
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
o. g.	oben genannte/r
OR	Odds Ratio
p	Signifikanzwert
Pbo	Placebo
PGIC	Patients' Global Impression of Change
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized Controlled Trial
RD	Risiko-Differenz
RR	Risk Ratio/Relatives Risiko
RS	Respiratory Symptoms
RW	Restliche Welt
SABA	Kurzwirksames Beta-2-Sympathomimetikum (Short-Acting Beta-2-Agonist)
SAE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (Serious Adverse Event)
SAMA	Kurzwirksames Anticholinergikum (Short-Acting Muscarinic Antagonist)
SAP	Statistical Analysis Plan
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SE	Standard Error (Standardfehler)
SGB	Sozialgesetzbuch
SGRQ	St. George's Respiratory Questionnaire
sog.	sogenannte/r

SOP	Standard Operating Procedure
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TDI	Transition Dyspnoea Index
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Event
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
u. a.	unter anderem
UE	Unerwünschtes Ereignis
USA	United States of America
VAS	Visual Analog Scale
VerfO	Verfahrensordnung
vgl.	vergleiche
vs.	versus
w	weiblich
WEU	Western Europe (Westeuropa)
WHO	World Health Organization
z. B.	zum Beispiel
ZN	Zusatznutzen
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie
z. T.	zum Teil
µg	Mikrogramm

Acclidiniumbromid wird in Deutschland unter dem Markennamen „Eklira® Genuair® 322 µg Pulver zur Inhalation“ durch den pharmazeutischen Unternehmer AstraZeneca GmbH vertrieben. Zusätzlich ist Acclidiniumbromid unter dem Markennamen „Bretaris® Genuair® 322 µg Pulver zur Inhalation“ vom Mitvertreiber Berlin-Chemie AG erhältlich. Zur besseren Lesbarkeit wird im nachfolgenden Text nur noch Eklira® beschrieben und die Fachinformation des Präparates zitiert.

Innerhalb des Dossiers wird zur Vereinfachung die Bezeichnung Acclidinium für den Wirkstoff Acclidiniumbromid verwendet, da das die Darstellung und Lesbarkeit erleichtert. Analog wird mit anderen Wirkstoffen verfahren.

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Im vorliegenden Dossier wird der Zusatznutzen von Acridinium als bronchodilatatorische Dauertherapie zur Befreiung von Symptomen bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Formoterol bewertet.

Die Patientenpopulation umfasst Patienten der COPD-Stufe II und Patienten der COPD-Stufe III mit weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr.

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität und Lebensqualität sowie unerwünschter Ereignisse. Alle Endpunkte wurden in direkt vergleichenden, randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) mit einer Dauer von mindestens 24 Wochen erhoben.

Datenquellen

Für die Bewertung des Zusatznutzens der Substanz Acridinium im Vergleich zu Formoterol wurden RCTs des pharmazeutischen Herstellers berücksichtigt, die in unternehmenseigenen Quellen sowie öffentlich zugänglichen Studienregistern und Literaturdatenbanken identifiziert wurden. Dabei handelt es sich um die Studien ACLIFORM und AUGMENT (M/40464/30 und LAC-MD-31), die als pivotale Studien zur Nutzenbewertung des Kombinationspräparates Acridinium und Formoterol herangezogen wurden (vgl. Nutzenbewertungsverfahren zur Kombination der Wirkstoffe Acridinium und Formoterol; Vorgangsnummer 2015-02-01-D-155).

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Eingeschlossen wurden RCTs, die die Wirksamkeit der Substanz Acridinium im Vergleich zu Formoterol bei Erwachsenen mit einer COPD der Schweregrade II bis III ($30\% \leq FEV_1 < 80\%$ vom Soll) untersucht haben. Weitere Voraussetzungen sind die Erfassung patientenrelevanter Endpunkte, eine Mindestdauer von 24 Wochen und ein niedriges Verzerrungspotential. Die Ergebnisse potentiell relevanter Studien müssen als Volltextpublikation bzw. Studienbericht zur Verfügung stehen.

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

Die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse wurden für die eingeschlossenen Studien getrennt beschrieben und bewertet. Die Bewertung der einzelnen Aspekte erfolgte zusätzlich einzeln für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Die Ergebnisse wurden in den zur Dossier-Vorlage gehörigen Bewertungsbögen in Anhang 4-F dokumentiert.

Die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus den identifizierten RCTs wurden für jeden der patientenrelevanten Endpunkte tabellarisch

gegenübergestellt, analysiert und zusammenfassend beschrieben. Bei Vorliegen eines Hinweises oder eines Beleges für Interaktionen wurden separate Subgruppenanalysen durchgeführt (zur Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.2.4).

Ebenso wurden die Daten der Verlängerungsstudie LAC-MD-36, die über 28 Wochen im Anschluss an die LAC-MD-31 lief, nur in Modul 5 dargestellt. Aufgrund einer (relativ) hohen Abbruchquote der Studienteilnehmer sind ihre Ergebnisse verzerrt und daher nicht für die Bewertung des Zusatznutzens geeignet.

Für jeden Endpunkt werden die Ergebnisse der Einzelstudien und der *a priori* geplanten IPD-Meta-Analyse dargestellt. Dieses Vorgehen ermöglicht Aussagen zum Zusatznutzen von Aclidinium auf der Evidenzstufe 1a. Zudem wird der COPD-Schweregrad als potentieller Effektmodifikator untersucht. Wurde eine Effektmodifikation ($p < 0,2$) bezüglich des Schweregrades festgestellt, wird das Regressionsmodell um diesen Effektmodifikator erweitert. Die Ergebnisse daraus wurden sowohl für die Gesamtpopulation (Stufen II und III) als auch im direkten Anschluss für die Subgruppen unterteilt nach Schweregrad (Stufe II bzw. Stufe III mit < 2 Exazerbationen) dargestellt.

Für den Endpunkt ‚Anzahl der Patienten mit moderaten Exazerbationen‘ (im Folgenden ‚moderate Exazerbationen‘), bei dem sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Aclidinium ergab, wurde im Anschluss an die *a priori* geplanten Auswertungen zusätzlich eine *post hoc* definierte Random-Effects-Meta-Analyse nach der Methode von DerSimonian und Laird vorgenommen. Das Ergebnis wird mit dem dazugehörigen Forest-Plot abgebildet.

Abschließend wird zur Beschreibung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens eine Zusammenfassung und Bewertung der vorliegenden Ergebnisse vorgenommen. Dabei werden die Validität des herangezogenen Endpunktes, die Studienqualität sowie die Evidenzstufe der vorliegenden Informationen berücksichtigt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Im patientenrelevanten Endpunkt ‚moderate Exazerbationen‘ ist Aclidinium der zVT Formoterol in der Population der Patienten mit COPD-Stufe III mit < 2 Exazerbationen im Jahr in der Meta-Analyse statistisch signifikant überlegen.

Das Risiko, unter der Behandlung mit Aclidinium eine moderate Exazerbation zu erleiden, ist bei diesem Schweregrad um 66 % geringer als unter der Behandlung mit Formoterol (4,2 % vs. 13,4 %; RR = 0,34; 95%-KI: [0,12; 0,93]; $p = 0,0351$). Dies ergibt sich aus der Random-Effects-Meta-Analyse. Beide in die Analyse einbezogenen pivotalen Studien zeigen die gleiche, für Aclidinium günstige Effektrichtung. Bei $I^2 = 0$ % und einem Ergebnis des Interaktionstests von $p = 0,3294$ sind die Studienergebnisse als homogen anzusehen. Damit führen die signifikanten Ergebnisse der Meta-Analyse zur Ableitung eines Zusatznutzens für die Patienten mit Schweregrad III mit < 2 Exazerbationen im Jahr.

Von den Patienten unter Aclidinium erleiden in der Gesamtpopulation der beiden Zulassungsstudien nur 6,4 % der Behandelten eine moderate Exazerbation ($n = 23$), während

im Behandlungsarm mit Formoterol 10,2 % der Patienten (n = 39) eine Verschlimmerung in Form einer moderaten Exazerbation erfahren (Ergebnisse der IPD-Metaanalyse: OR = 0,509; 95%-KI: [0,288; 0,90]; p = 0,0210). Aufgrund des Ergebnisses des Interaktionstests nach Schweregrad (p = 0,0691) ist eine getrennte Betrachtung der Subgruppen dieser Analyse erforderlich.

Die Gruppe der Patienten mit COPD-Stufe II erfährt in der Studie ACLIFORM ebenso ein signifikant geringeres Risiko für moderate Exazerbationen (OR = 0,301 [0,101; 0,896], p = 0,0309), wohingegen die Ergebnisse der Studie AUGMENT für diese Patienten nicht statistisch signifikant sind (p = 0,2787).

Mit der Reduktion der Häufigkeit der moderaten Exazerbationen wird mit Acclidinium ein durch Leitlinien definiertes Therapieziel bei den Patienten in Stufe III signifikant häufiger als durch Formoterol erreicht.

Das Risiko, eine folgenschwere Exazerbation zu erleiden, steigt mit der Krankheitsprogression: so haben Patienten in Stufe III ein zwei- bis dreifach erhöhtes Risiko einer Hospitalisierung aufgrund einer Exazerbation gegenüber den Patienten in Stufe II. Mit der Reduktion der Häufigkeit der moderaten Exazerbationen wird mit Acclidinium ein durch Leitlinien definiertes Therapieziel bei den Patienten in Stufe III signifikant besser als durch Formoterol erreicht. Außerdem tragen die Patienten mit schwerer COPD ein 15%iges Risiko, binnen drei Jahren nach einer Exazerbation zu versterben.

Weitere Auswertungen, die ausschließlich signifikante Ergebnisse zugunsten von Acclidinium erbracht haben, stützen diese Ergebnisse: in der Subgruppenauswertung nach Alter im patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkt ‚E-RS-Responder‘ wurde ein signifikanter Vorteil bei den älteren Patienten (≥ 65 Jahre; p = 0,0255) in der Studie AUGMENT gefunden.

In den Sicherheitsendpunkten waren folgende Auswertungen signifikant zugunsten von Acclidinium: in den Subgruppenergebnissen der unerwünschten Ereignisse in der Studie ACLIFORM zeigt sich ein signifikanter Vorteil in der Region ‚Rest der Welt‘ (RW1) (p(RR) = 0,029), ferner erlitten die Patienten in der Region ‚Westeuropa‘ (WEU) signifikant weniger schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (p(RD) = 0,040).

Es wurden weder für die Wirksamkeits- noch für die Sicherheitsendpunkte signifikante Ergebnisse zugunsten Formoterols ermittelt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Acclidinium zeigt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Formoterol einen **Beleg** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** in der Population der Patienten mit COPD-Stufe III mit < 2 Exazerbation pro Jahr.

In der ‚Random-Effects‘- Meta-Analyse der beiden RCTs wird für die Population ein relatives Risiko von 0,34 (95%-KI: [0,12; 0,93]; p = 0,0351) ermittelt. Das Risiko, unter der Behandlung mit Acclidinium eine moderate Exazerbation zu erleiden, ist also um 66 %

geringer als unter der Behandlung mit Formoterol. Unter Berücksichtigung des statistischen Tests wie auch des Konfidenzintervalls liegt ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Acclidinium auf dem üblichen Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$ vor. Daher ist ein beträchtlicher Zusatznutzen abzuleiten. Zur Bestimmung des Ausmaßes des beanspruchten Zusatznutzens wird die Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung herangezogen, welche einen beträchtlichen Zusatznutzen postuliert, „wenn eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie relevanten Nutzens ... erreicht wird, insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, [...], eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung, [...]“ [1]. Die Klassifikation der Ergebniswahrscheinlichkeit als ‚Beleg‘ resultiert aus der Meta-Analyse der beiden RCTs auf dem Evidenzlevel I a.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Für die Substanz Acclidinium ergibt sich in der Zusammenfassung der Ergebnisse gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Formoterol ein **Beleg** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** für die Patienten mit COPD-Schweregrad III und < 2 Exazerbationen im Jahr, weil für sie das relative Risiko einer moderaten Exazerbation gegenüber der Behandlung mit Formoterol um 66 % geringer ist. Exazerbationen bedeuten einen plötzlichen, stark spürbaren Eingriff in das Leben der Patienten – einschließlich Antibiose und/oder systemische Corticosteroide. Ferner korreliert die Häufigkeit von Exazerbationen mit dem Fortschreiten der Erkrankung. Die Vermeidung von moderaten Exazerbationen ist daher von hoher Patientenrelevanz.

Gleichzeitig zeigt Acclidinium im Vergleich zur zVT ein gutes und vergleichbares Sicherheitsprofil im Hinblick auf für den Patienten wichtige Sicherheitsendpunkte wie unerwünschte und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.

In der Gesamtschau lässt sich damit ein klarer Zusatznutzen von Acclidinium im Vergleich zu Formoterol ableiten.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

Im vorliegenden Dossier wird der medizinische Nutzen und Zusatznutzen der Substanz Aclidinium im Vergleich zu Formoterol dargelegt. In die Bewertung eingeschlossene Patienten haben eine chronisch-obstruktive Lungenerkrankung mit einem der folgenden Schweregrade bzw. Begleitfaktoren:

- Stufe II (mittlere Stufe; $50 \% \leq FEV_1 < 80 \%$ Soll) und
- Stufe III (schwerere Stufe; $30 \% \leq FEV_1 < 50 \%$ Soll) mit weniger als 2 Exazerbationen im vergangenen Jahr

Das zugrunde liegende Anwendungsgebiet von Aclidinium lautet: „Eklira Genuair wird als bronchodilatatorische Dauertherapie zur Befreiung von Symptomen bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angewendet“ [2].

Für die Frage des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens der Stufe III mit mehr als 2 Exazerbationen wird eine Kombination von Bronchodilatoren und inhalativen Corticosteroiden empfohlen. Diese Patientenpopulation wird entsprechend ausgeschlossen und im Folgenden nicht betrachtet (vgl. Nutzenbewertungsverfahren zur Kombination der Wirkstoffe Aclidinium und Formoterol; Vorgangsnummer 2015-02-01-D-155).

Acclidinium (in der zugelassenen Dosierung 322 µg¹, zweimal täglich) stellt die zu untersuchende Intervention dar. Formoterol (in der zugelassenen Dosierung 12 µg, zweimal täglich) ist die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte (vgl. Tabelle 4-1), die in randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) mit einer Dauer von mindestens 24 Wochen untersucht wurden.

Tabelle 4-1: Patientenrelevante Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung

Endpunktkategorie	Ausprägungen der Endpunktkategorie
Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtmortalität
Morbidität	<ul style="list-style-type: none"> • Dyspnoe (TDI) • COPD-Symptomatik (E-RS) • Exazerbationen (HCRU)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	<ul style="list-style-type: none"> • St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)
Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	<ul style="list-style-type: none"> • unerwünschte Ereignisse (UE) • schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) • Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse

Die in den vorliegenden Studien ebenfalls erhobenen Spirometrieendpunkte (FEV₁ Trough und Peak) und der Endpunkt ‚Verbrauch von Notfallmedikation‘ werden vom IQWiG als nicht patientenrelevant eingestuft [3-5] und sind somit nicht im Dossier dargestellt. Die Ergebnisse der Fragebögen zur frühmorgendlichen und nächtlichen Symptomatik werden ebenfalls nicht zur Bewertung herangezogen, da noch keine anerkannte Validierung vorliegt.

Daten zur körperlichen Belastbarkeit wurden in den herangezogenen Studien nicht erhoben.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden.

¹ Das Präparat „Eklira® Genuair® 322 Mikrogramm Pulver zur Inhalation“ gibt 322 µg Acclidinium pro Sprühstoß über das Mundstück ab, d. h. diese Menge wird an den Patienten verabreicht. Dies entspricht einer Menge von 375 µg Acclidiniumbromid. Die hierfür abgemessene Dosis beträgt 400 µg Acclidiniumbromid und entspricht 343 µg Acclidinium (siehe Fachinformation). Da die Bezeichnung des Arzneimittels sich an der abgegebenen Dosis orientiert, ist im vorliegenden Dossier diese Dosierung angegeben.

Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

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

Aus der in Abschnitt 4.2.1 beschriebenen Fragestellung ergeben sich folgende Ein- und Ausschlusskriterien:

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	
Kurzbezeichnung	Einschlusskriterium
E1	Erwachsene Patienten mit COPD (Stufe II und Stufe III mit weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr)
E2	Intervention: Aclidinium; Dosierung nach Zulassung (322 µg, 2 mal täglich)
E3	Vergleichstherapie: Formoterol, Dosierung nach Zulassung (12 µg, 2 mal täglich)
E4	Studien im RCT-Design
E5	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunktes
E6	Studiendauer: ≥ 24 Wochen
Ausschlusskriterien	
Kurzbezeichnung	Ausschlusskriterium
A1	Studien, die Patienten untersuchen, die der Zulassung entsprechend nicht für eine Behandlung mit Aclidinium in Frage kommen
A2	Intervention nicht wie definiert
A3	Vergleichstherapie nicht wie definiert
A4	Studie nicht im RCT-Design
A5	Keine patientenrelevanten Endpunkte
A6	Studiendauer kürzer als definiert
A7	Keine Volltextpublikation, Studienbericht oder Registereintrag verfügbar
A8	Mehrfachpublikationen ohne (für die Bewertung des Zusatznutzens) relevante Zusatzinformation
A9	Studie ist hoch verzerrt

Nur randomisierte, kontrollierte klinische Studien, die mindestens einen der in Tabelle 4-1 genannten patientenrelevanten Endpunkte einschließen, werden in diese Nutzenbewertung eingeschlossen. Die Studiendauer ist mit ≥ 24 Wochen festgelegt, da sich nach Einschätzung der European Medicines Agency (EMA) bereits nach 12–24 Wochen die Effekte auf die Lungenfunktion und die Symptome bei der Behandlung der COPD demonstrieren lassen können [6]. Die für dieses Dossier relevante Patientenpopulation kann aus der Population der eingeschlossenen Studien generiert werden.

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche nach RCTs für den direkten Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Aclidinium und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Formoterol wurde am 20.07.2015 in den Literaturdatenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane-Datenbank durchgeführt. Dabei wurde eine für die jeweilige Datenbank angepasste Suchstrategie verwendet. Die Suchstrategien bestanden aus verschiedenen Blöcken für Indikation, Intervention und Studientyp. Für die Datenbanken MEDLINE und EMBASE wurden Filter für RCTs verwendet; bei der Cochrane Library wurden alle Treffer aus der Unterkategorie „Trials“ berücksichtigt. Für die Suche wurden keine Einschränkungen bezüglich des Publikationszeitraumes oder der Publikationssprache festgelegt. Die Suchstrategien für die einzelnen Datenbanken befinden sich im Anhang 4-A.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

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

kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in 0 zu dokumentieren.

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

Die Suche nach Studien wurde in folgenden öffentlichen Studienregistern durchgeführt:

- [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov/) (<http://www.clinicaltrials.gov/>)
- EU Clinical Trials Register (EUCTR, <http://www.clinicaltrialsregister.eu/>)
- Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>)
- International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>)

Die Recherche wurde am 13.07.2015 durchgeführt. Die verwendeten Suchstrategien wurden für alle Register separat entwickelt und sind im Anhang 4-B dokumentiert. Bei der Recherche wurden keine generellen Einschränkungen vorgenommen.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 0 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die Selektion relevanter Studien aus der bibliografischen Recherche und der Suche in Studienregistern fand nach der Entfernung von Dubletten anhand der in Abschnitt 4.2.2 festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien in zwei Schritten statt und wurde von zwei voneinander unabhängigen Reviewern vollzogen. Dazu wurde im ersten Schritt ein Titel-/ Abstract-Screening und im zweiten Schritt ein Volltext-Screening durchgeführt. Die

Ausschlussgründe wurden in beiden Schritten dokumentiert. Abweichende Beurteilungen wurden im abschließenden Konsensverfahren durch beide Reviewer geklärt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

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

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

Die Validität der verfügbaren Evidenz wurde in Übereinstimmung mit den oben beschriebenen Anforderungen und den Kriterien in Anhang 4-F bewertet. Dazu wurden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben. Die Bewertung der einzelnen Aspekte wurde zudem für jeden Endpunkt im Bewertungsbogen entsprechend Anhang 4-F dokumentiert.

Die Studien wurden jeweils einzeln evaluiert, um potentielle Ursachen von Verzerrungen auf Studienebene sowie auf Endpunktebene zu identifizieren. Die auf Studienebene berücksichtigten Faktoren waren u. a.: Erstellung der Randomisierungssequenz, Geheimhaltung der Gruppenzuweisung, Verblindung von Patient und Studienpersonal, Vergleichbarkeit der Eigenschaften der Studienarme bei Studienbeginn, ergebnisorientierte oder selektive Berichterstattung und Berücksichtigung von weiteren potentiell verzerrenden Faktoren. Die auf Endpunktebene berücksichtigten Faktoren waren u. a.: Verblindung der Endpunkterheber, Umsetzung des ITT-Prinzips, ergebnisorientierte oder selektive Berichterstattung und andere Faktoren, die zur Verzerrung der Ergebnisse beitragen könnten.

Das Verzerrungspotential wurde entweder als niedrig oder hoch eingestuft. Wenn eine Verzerrung der relevanten Ergebnisse mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, wurde dies als niedriges Verzerrungspotential angesehen. Wenn von der Verzerrungsquelle eine relevante Änderung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden konnte, wurde dies als hohes Verzerrungspotential angesehen.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die

Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der RCTs erfolgte anhand der Kriterien des CONSORT-Statements. Informationen zu den Items 2b bis 14 sowie zum Flow-Chart wurden jeweils dem Studienprotokoll und dessen Amendments der eingeschlossenen RCTs entnommen.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

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

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

4.2.5.2.1 Herleitung der bewertungsrelevanten Patientenpopulation

Zur Bildung der für die Fragestellung bewertungsrelevanten Patientenpopulation der erwachsenen Patienten mit COPD der Stufe II und der Stufe III mit weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr werden die folgenden Schritte unternommen (vgl. Abbildung 4-1):

1. Ausgangspunkt Studiensituation

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Acclidinium gegenüber Formoterol werden die Daten der Studien ACLIFORM (M/40464/30) und AUGMENT (LAC-MD-31) verwendet, auf deren Basis das Kombinationspräparat aus Acclidinium und Formoterol [7; 8] zugelassen wurde.

2. Berücksichtigte Behandlungsgruppen

Die beiden pivotalen Studien über 24 Wochen verfügen über fünf Arme mit den folgenden Behandlungen:

- Acclidinium in der zugelassenen Dosierung von 322 µg
- Formoterol 12 µg
- Kombinationspräparat 400 µg Acclidinium und 12 µg Formoterol
- Kombinationspräparat 400 µg Acclidinium und 6 µg Formoterol
- Placebo

Da nur die beiden erstgenannten Arme für die Nutzenbewertung relevant sind, finden die anderen Arme im weiteren Verlauf keine Betrachtung.

3. Berücksichtigte Schweregrade

Gemäß der Fachinformation des Wirkstoffes Acclidinium umfasst das Anwendungsgebiet ohne Einschränkung alle Stufen der COPD (I–IV): „[...] bronchodilatatorische Dauertherapie zur Befreiung von Symptomen bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD).“

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat bisher in seinen Ausführungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Wirkstoffe zur Behandlung der COPD [9-12] nur die COPD-Stufen II–IV als versorgungsrelevantes Anwendungsgebiet definiert. Dies entspricht auch den Therapieempfehlungen der (z. T. in Bearbeitung befindlichen) Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) bzw. GOLD-Leitlinie [13; 14]. Danach sollten langwirksame Bronchodilatoren nur in diesen Stufen dauerhaft eingesetzt werden, während in Stufe I lediglich kurzwirksame Bronchodilatoren bei Bedarf angewendet werden sollen.

Die in diesem Dossier relevanten Studien ACLIFORM und AUGMENT haben Patienten mit mittlerer bis schwerer COPD eingeschlossen ($FEV_1 \geq 30\%$ bis $< 80\%$) [15; 16]. Dies

entspricht den Stufen II – III der aktuellen GOLD-Leitlinie. Der Einschluss von Patienten mit sehr schwerer COPD (Schweregrad IV) war nicht vorgesehen, es wurden jedoch in beiden Studien vereinzelt Patienten eingeschlossen (< 0,5 %). Aufgrund der sehr geringen Patientenzahl sind jedoch keine nutzenbewertungsrelevanten Aussagen ableitbar und die Patienten werden daher in den folgenden Analysen nicht betrachtet (vergleichbares Vorgehen zum Verfahren Duaklir® Genuair®/Brimica® Genuair®, Vorgangsnummer G-BA 2015-02-01-D-155).

4. Anzahl der Exazerbationen als Kriterium für Begleitmedikation mit ICS

Eine Begleittherapie mit inhalativen Corticosteroiden (ICS) war in den dargestellten Studien grundsätzlich zugelassen, solange die Medikation innerhalb der letzten vier Wochen vor Studieneinschluss hinsichtlich Dosierung und Art der Anwendung stabil geblieben ist. Dies entspricht der Vorgabe des G-BA nur für den Fall, dass Patienten der Stufen III und IV ($30\% \leq FEV_1 < 50\%$ Soll bzw. $FEV_1 < 30\%$ Soll) ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr hatten und deshalb eine Begleitmedikation mit ICS erhalten sollen.

In dem vorliegenden Dossier werden entsprechend der definierten Zielpopulation nur Daten von Patienten der Stufe II und der Stufe III mit weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr zur Bewertung herangezogen, welche mit der entsprechenden Monotherapie leitlinienkonform behandelt werden. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt entsprechend in einer Population ohne ICS-Begleittherapie.

Bewertungsrelevante Patientenpopulation

Das folgende Flussdiagramm in Abbildung 4-1 zeigt eine Zusammenfassung des Vorgehens bei der Herleitung der bewertungsrelevanten Population.

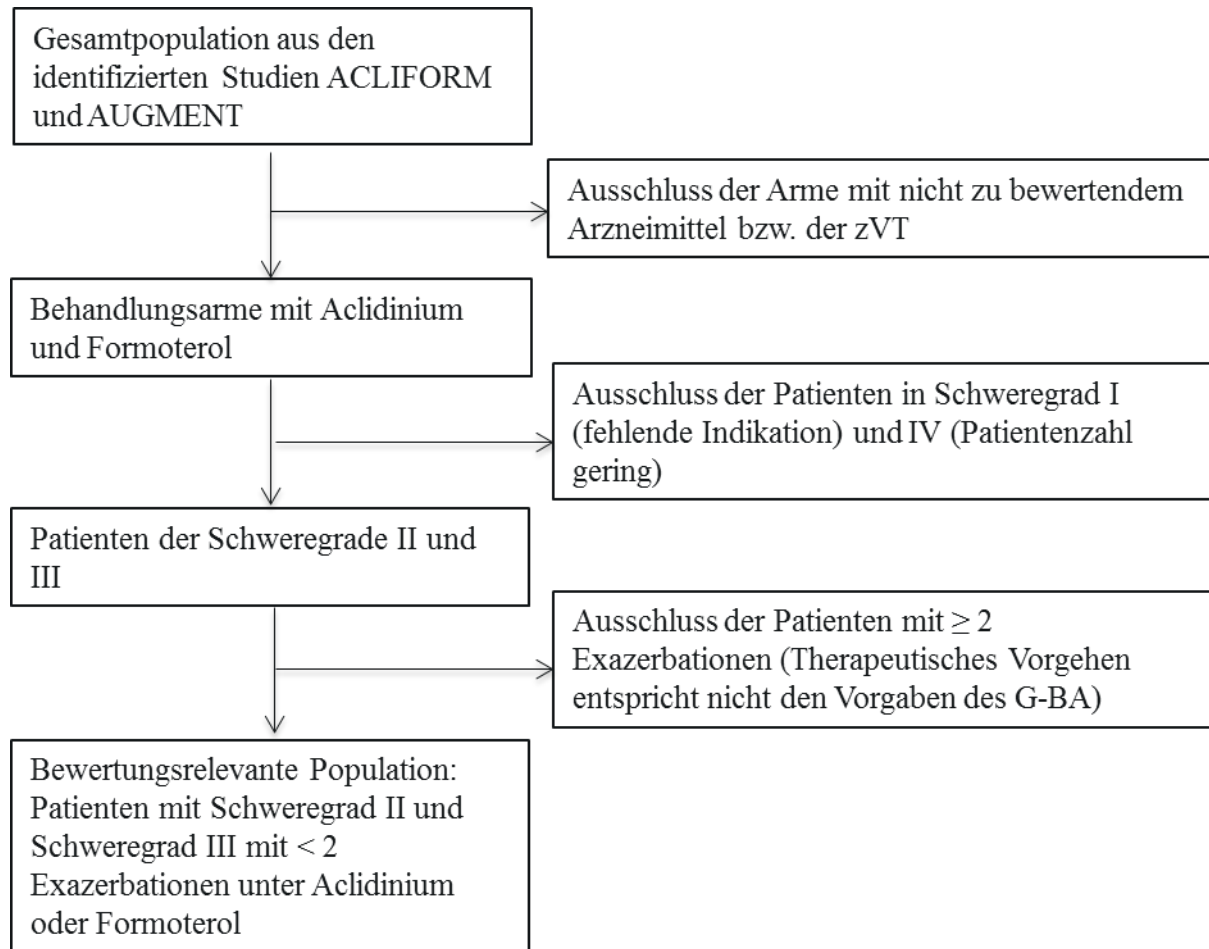


Abbildung 4-1: Bildung der bewertungsrelevanten Patientenpopulation

4.2.5.2.2 Patientencharakteristika

Die Charakterisierung der Patienten erfolgt in Abschnitt 4.3.1.2.1 anhand der folgenden demografischen Merkmale und indikationsspezifischen Baseline-Charakteristika, da diese allesamt von Bedeutung für den Verlauf der COPD sind:

- Alter
- Geschlecht
- Body Mass Index (BMI)
- GOLD-Schweregrad
- Raucherstatus
- Raucherhistorie
- COPD-Schweregrad
- Dauer der COPD-Erkrankung
- Exazerbationshistorie
- Vormedikation

4.2.5.2.3 Patientenrelevante Endpunkte

Die folgende Tabelle 4-3 gibt einen Überblick der patientenrelevanten Endpunkte aus den Zulassungsstudien, wie diese operationalisiert werden und an welcher Stelle im Dossier sie dargestellt werden. Die in Modul 5 dargestellten Ergebnisse sind nur der Vollständigkeit halber an dieser Stelle aufgeführt, werden jedoch nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

Tabelle 4-3: Übersicht der Operationalisierung und Darstellung der eingeschlossenen patientenrelevanten Endpunkte

Patientenrelevante Endpunkte	Operationalisierung	Darstellung
1. Mortalität		
Gesamtmortalität	Todesfälle	Modul 4: Anzahl und Anteil
2. Morbidität		
2.1 Dyspnoe	TDI (Transition Dyspnea Index)	Modul 4: TDI-Responder
		Modul 5: TDI-Gesamtscore
2.2 COPD-Symptome	E-RS (EXACT-Respiratory Symptoms)	Modul 4: E-RS-Responder
		Modul 5: E-RS-Gesamtscore E-RS-Symptomkomplex Subskalen: Atemlosigkeit Brustsymptome Husten und Auswurf
2.3 COPD-Exazerbationen	HCRU (Health Care Resource Utilization)	Modul 4: Patienten mit mindestens einer moderaten Exazerbation Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation
2.4 COPD-Exazerbationen	EXACT	Modul 5: Exazerbationsraten
3. Lebensqualität		
3.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire)	Modul 4: SGRQ-Responder
		Modul 5: SGRQ-Gesamtscore
3.2 Gesundheitszustand	EQ-5D (European Quality of Life Scale 5-Dimension)	Modul 5: EQ-5D Änderung zum Studienende
4. Unerwünschte Ereignisse		
Unerwünschte Ereignisse	Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	Modul 4: Anzahl und Anteil
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis	Modul 4: Anzahl und Anteil
Abbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	Patienten, die aufgrund von unerwünschten Ereignissen die Studie abbrechen	Modul 4: Anzahl und Anteil

Die beiden Studien ACLIFORM und AUGMENT wurden gemeinsam konzipiert, besaßen ein identisches Protokoll und wurden zeitlich parallel durchgeführt. Für alle Endpunkte wurden in beiden Studien die gleichen Operationalisierungen herangezogen. Vor diesem Hintergrund werden die Ergebnisse meta-analytisch betrachtet und gegebenenfalls auftretende Heterogenitäten werden diskutiert.

1. Mortalität

Der Endpunkt Mortalität wird mit Hilfe von Daten zur Gesamtmortalität beschrieben. Dabei handelt es sich um Todesfälle jeglicher Ursache, die im Verlauf der Studie auftreten.

2. Morbidität

2.1. Dyspnoe – TDI

Die Dyspnoe (Atemnot) wird von den Patienten subjektiv als unangenehm und belastend empfunden. Sie führt auch bei der sog. „stabilen“ COPD zu Einschränkungen der Alltagsaktivitäten der Patienten. Damit ist die Änderung der Dyspnoe ein patientenrelevanter Endpunkt.

Die Symptomschwere der Dyspnoe wird mit dem Transition Dyspnea Index (TDI) erhoben. Beim TDI handelt es sich um einen für die COPD validierten Fragebogen zur direkten Ermittlung der Änderung der Dyspnoe gegenüber dem Zustand bei Studienbeginn, welcher mittels des Baseline Dyspnea Index (BDI) erhoben wird [17].

Der TDI misst die Ausprägung der Änderung der Dyspnoe anhand von 3 Subskalen, die Werte von - 3 bis + 3 annehmen können. Insgesamt erstreckt sich die Spanne des TDI damit zwischen - 9 und + 9. Ein Wert von 1 in einer beliebigen Subskala bedeutet eine leichte Verbesserung gegenüber dem mit dem Baseline Dyspnea Index (BDI) erhobenen Zustand zu Studienbeginn und kann bedeuten, dass der Patient z. B. Tätigkeiten aufnehmen kann, die mit größerer Anstrengung verbunden sind, ohne außer Atem zu geraten. Auf Basis dieses Kriteriums ergibt sich die validierte minimale klinisch relevante Änderung (MCID; Minimal Clinically Important Difference) von ≥ 1 Einheit im Gesamtscore (Focal Score) [17]. Patienten, die diese Veränderung aufweisen, werden als Responder ausgewertet und in Modul 4 dargestellt. Auswertungen der Mittelwertdifferenz des TDI-Gesamtscores finden sich in Modul 5.

2.2. COPD-Symptome – E-RS

Weitere häufig auftretende Symptome der Patienten mit COPD sind chronischer Husten, Brustschmerz und eine erhöhte Sputumproduktion [14]. Die Quantifizierung dieser zum Teil sehr ausgeprägten und dadurch stark limitierenden Symptome wird mittels des EXACT Respiratory Symptoms (E-RS) Questionnaire vorgenommen, welcher somit den patientenrelevanten Endpunkt ‚COPD-Symptome‘ erfasst.

Der E-RS ist ein validierter Fragebogen zur Messung des Effektes einer Behandlung auf die Schwere der respiratorischen Symptome bei COPD-Patienten. Er wurde entsprechend der Leitlinien für patientenberichtete Endpunkte der europäischen und US-amerikanischen Zulassungsbehörden entwickelt [18; 19]. Der Fragebogen besteht aus den drei Subskalen ‚Atemlosigkeit‘, ‚Brustsymptome‘ sowie ‚Husten und Auswurf‘ und wird mittels 11 Fragen von den Patienten anhand von 5 Antwortkategorien (Fragen 1 – 8) bzw. 6 Antwortkategorien (Fragen 9 – 11) bewertet. Der Summenscore (E-RS-Gesamtscore) aller 11 Fragen reicht von 0 – 40, wobei höhere Werte für eine größere Symptombelastung stehen.

Neben dem E-RS-Gesamtscore können die Subskalen zu einzelnen Symptomkomplexen auch einzeln ausgewertet werden [20]:

- Atemlosigkeit (RS-Breathlessness score, Frage 7 – 11, Scorerange 0 – 17)
- Brustsymptome (RS-Chest Symptoms score, Frage 1, 5 – 6, Scorerange 0 – 12)
- Husten und Auswurf (RS-Cough and Sputum score, Frage 2 – 4, Scorerange 0 – 11)

Als Responsekriterium ist für den E-RS-Gesamtscore eine Reduktion des Summenscores um $\geq 3,35$ Punkte validiert [21]. Für die drei Subskalen sind folgende verteilungsbasierte Response-Schwellen validiert [20]:

- Symptomkomplex Atemlosigkeit: Reduktion um $\geq 1,85$ Punkte
- Symptomkomplex Brustsymptome: Reduktion um $\geq 1,05$ Punkte
- Symptomkomplex Husten und Auswurf: Reduktion um $\geq 1,15$ Punkte

Während die Darstellung der Ergebnisse der E-RS-Responder in Modul 4 vorgenommen wird, finden sich Auswertungen der Subscores sowie der Mittelwertdifferenz des E-RS-Gesamtscores in Modul 5.

2.3. COPD-Exazerbationen – HCRU

Eine Exazerbation der COPD ist ein akutes und in jedem Falle schwerwiegendes Ereignis, das durch eine über die normalen Schwankungen hinausgehende Verschlechterung der respiratorischen Symptome gekennzeichnet ist. Die Patienten sind konfrontiert mit einer weiteren Zunahme der bereits bestehenden Atemnot, häufig verbunden mit vermehrtem Husten, Zunahme von Menge und Viskosität des Sputums und/oder gelb-grüner Verfärbung des Auswurfs. Sie erfahren zudem ein Engegefühl im Brustraum und gelegentlich Fieber. Unspezifische Zeichen wie Bewusstseinsstrübung bis hin zum Koma, Schlafstörungen und Depressionen können hinzutreten [22]. Der erlebte Symptomkomplex hält über mehr als 24 Stunden an und bedingt in der Regel eine Intensivierung der Therapie. Dieses schwerwiegende akute Ereignis hat naturgemäß einen großen Einfluss auf die Lebensqualität der betroffenen Patienten [13; 14].

Nicht nur die unmittelbaren Entwicklungen, sondern auch die Spätfolgen machen die Exazerbationen patientenrelevant, da sie eine nachhaltige Beschleunigung der Krankheitsprogression mit sich bringen [14; 19]. Als Folge des dynamischen Prozesses wird die Lungenfunktion negativ beeinträchtigt, die spirometrischen Parameter fallen ab und die Patienten spüren mehr und mehr Einschränkungen im Alltag [23; 24]. Die Häufigkeit der Exazerbationen spielt hierbei eine entscheidende Rolle: Untersuchungen zeigen, dass der Abfall der Lungenfunktion mit der Frequenz der Exazerbationen korreliert [24].

Wenn die akuten Symptome im Verlauf einer Exazerbation eine stationäre Behandlung erforderlich machen, haben die Betroffenen zudem eine signifikant erhöhte Mortalitätsrate [14]. All dies begründet die Angst vieler Patienten, Exazerbationen zu erleiden und im weiteren Verlauf auf Hilfe angewiesen zu sein [25]. Es ist daher ein wichtiges therapeutisches Ziel, nicht nur das Ausmaß und die Beeinträchtigung der aktuellen Exazerbation zu behandeln, sondern auch das Auftreten zukünftiger Ereignisse zu verhindern, da diese einen negativen Einfluss auf den Krankheitsverlauf und die Lebensqualität haben und das Mortalitätsrisiko erhöhen [14; 23; 24; 26]. Die Reduktion von Exazerbationen ist somit eindeutig ein patientenrelevanter Endpunkt.

Exazerbationen, die eine Behandlungsänderung erfordern, sind als sogenannte ereignisbasierte Endpunkte anzusehen. Die Erfassung der Exazerbationen, im Dossier ‚Health Care Resource Utilisation (HCRU)‘ genannt, wird als Bewertungskriterium auch durch Leitlinien und Zulassungsbehörden empfohlen [6; 13; 14]. In der wissenschaftlichen Praxis werden folgende Stufen der COPD-Exazerbationen unterschieden [27]:

Leicht: Zunahme der COPD-Symptome an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Tagen, Behandlung durch eigenverantwortliche Erhöhung der gebräuchlichen COPD-Medikation (kurzzeitig wirksamer Bronchodilatator und/oder ICS-Gebrauch).

Moderat: Zunahme der COPD-Symptome an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Tagen, die eine ärztlich angeordnete Behandlung mit Antibiotika und/oder systemischen Corticosteroiden bzw. eine Erhöhung der Dosierung von systemischen Corticosteroiden erforderlich machen.

Schwer: Zunahme der COPD-Symptome an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Tagen, die zu einem Aufenthalt im Krankenhaus führen (Übernachtung im Krankenhaus oder Notaufnahme).

Der Anteil der Patienten mit moderaten und schweren Exazerbationen (HCRU) wird in Modul 4 abgebildet, die um die Studiendauer adjustierten Exazerbationsraten werden ergänzend in Modul 5 gezeigt. Diese werden jedoch nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

2.4. COPD-Exazerbationen – EXACT

Das EXAcerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Tool (EXACT) ist ein validiertes Instrument zur Messung der Effektivität pharmakologischer Behandlungen auf

Exazerbationen bei COPD [14, 34, 35]. Es erfasst ebenfalls die COPD-Leitsymptome (Dyspnoe, Husten, Auswurf).

Der EXACT Fragebogen besteht aus 14 Fragen, zu denen die Antworten der Patienten in einem elektronischen Patiententagebuch in den jeweiligen Sprachen dokumentiert werden. Da die Ergebnisse des Fragebogens jedoch nur schwach mit der vom IQWiG präferierten Erfassung der Exazerbationen nach HCRU korrelieren [28], wird die Auswertung der Exazerbationsraten, die mit diesem Fragebogen generiert wurde, in Modul 5 vorgelegt.

3. Lebensqualität

3.1. Gesundheitsbezogene Lebensqualität – SGRQ

Die krankheitsspezifische Lebensqualität der Patienten ist grundsätzlich patientenrelevant und wird in der COPD mit Hilfe des St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) erhoben. Beim SGRQ handelt es sich um ein validiertes Selbsterhebungsinstrument zur Messung der Lebensqualität von Patienten in der COPD [29].

Der SGRQ besteht aus 50 Fragen, die in drei Sub-Komponenten zusammengefasst sind:

1. Respiratorische Symptome (8 Fragen)
2. Beeinträchtigung der Mobilität oder physischen Aktivität (16 Fragen)
3. Auswirkung der Krankheit auf das psychosoziale Erleben (26 Fragen)

Die Gesamtpunktzahl beträgt 100 Punkte. Die minimale klinisch relevante Änderung des SGRQ-Gesamtscores beträgt ≥ 4 Einheiten (MCID) [29]. Eine Erhöhung des Gesamtwertes lässt auf eine Verschlechterung und eine Reduktion auf eine Verbesserung der Lebensqualität schließen.

In Modul 4 sind Responderanalysen auf Basis der MCID dargestellt und die Ergebnisse der Veränderung des SGRQ-Gesamtscores sind in Modul 5 zu finden.

3.2. Gesundheitszustand – EQ-5D und EQ-5D Visual Analog Scale

Der allgemeine Gesundheitszustand ist ein patientenrelevanter Endpunkt. Die Erhebung der Lebensqualität über den EQ-5D Visual Analog Scale (VAS) erfolgt anhand einer vertikal eingeteilten (0 bis 100), 20 cm hohen Skala, auf welcher der Patient die Frage hinsichtlich seines Gesundheitszustandes zum Zeitpunkt der Messung beantwortet.

Dabei stehen 0 (am unteren Ende der Skala) für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 (am oberen Ende) für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand.

Der EQ-5D ist ein dreistufiges, fünfdimensionales, standardisiertes Instrument, das anerkannt und validiert ist [30].

Der EQ-5D wurde nur in der Studie ACLIFORM erhoben und seine Ergebnisse in Form von Mittelwertsdifferenzen sind in Modul 5 wiedergegeben.

4. Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse sind immer patientenrelevant. Folgende Kategorien werden zur Erhebung und Dokumentation definiert:

- Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis
- Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis
- Patienten, die aufgrund von unerwünschten Ereignissen die Studie abbrachen

Als unerwünschtes Ereignis gilt jedes unerwartet auftretende medizinische Ereignis bei einem Patienten einer klinischen Studie (unabhängig von der Gabe der Studienmedikation und dem kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation).

Als SUE (schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis) wurde im Protokoll jedes unerwünschte Ereignis (UE) gewertet, das einer der folgenden Beschreibungen entspricht:

- Endet mit dem Tod des Patienten
- Bedroht das Leben des Patienten
- Erfordert oder verlängert einen Krankenhausaufenthalt des Patienten
- Führt zu einer anhaltenden Behinderung oder Einschränkung
- Führt zu einer angeborenen Anomalie/einem Geburtsfehler
- Ist ein anderes, wichtiges medizinisches Ereignis, das den Patienten gefährdet oder eine Intervention notwendig macht, um o. g. Ereignisse zu vermeiden

Lebensbedrohlich meint in diesem Kontext, dass das Leben des Patienten durch das Auftreten des Ereignisses akut bedroht war. Es bedeutet nicht, dass das Ereignis eventuell den Tod des Patienten hätte hervorrufen können, wenn es stärker aufgetreten wäre oder länger angehalten hätte.

Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse sind als solche unerwünschten Ereignisse definiert, die zur Beendigung der Studienteilnahme führten, unabhängig davon, ob ein Bezug zur verabreichten Studienmedikation bestand.

4.2.5.2.4 Grundsätzliches Vorgehen bei der Darstellung von Endpunkten

Die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen werden in einer von der Dossievorlage leicht abweichenden Reihenfolge dargestellt. So wird die Auswertung der Subgruppen nach Schweregrad bereits im Hauptergebnisteil gemeinsam mit den Werten für die Gesamtpopulation diskutiert:

- 1) Darstellung der Einzelstudien
 - a) Ergebnisse der Gesamtpopulation
 - b) Effektmodifikation bzgl. COPD-Schweregrad und ggf. Darstellung der Ergebnisse der Subgruppen Stufe II und Stufe III
- 2) Darstellung der IPD-Meta-Analyse
 - a) Ergebnisse der Gesamtpopulation
 - b) Effektmodifikation bzgl. COPD-Schweregrad und ggf. Darstellung der Ergebnisse der Subgruppen Stufe II und Stufe III
- 3) Random-Effects-Meta-Analyse und Forest-Plot bei dem Endpunkt moderate Exazerbationen, für den ein Zusatznutzen abgeleitet wird.
- 4) Fazit

Der Grund für die vorgezogene Darstellung liegt in der Bedeutung des potentiellen Effektmodifikators ‚COPD-Schweregrad‘, der auch Grundlage für die Herleitung der durch den G-BA definierten zVT ist und infolgedessen als Basis für die Ableitung des Zusatznutzens dient.

Die angewandte Systematik wird im Folgenden kurz beschrieben. In den anschließenden Abschnitten wird die Methodik erläutert:

1) Darstellung der Einzelstudien

ad a) Ergebnisse der Gesamtpopulation

Die Ergebnisse der Einzelstudien werden für die definierte Zielpopulation entsprechend der Vorlage zu Beginn des jeweiligen Ergebnisteils gezeigt.

ad b) Effektmodifikation bzgl. COPD-Schweregrad und ggf. Darstellung der Ergebnisse der Subgruppen Stufe II und Stufe III

Direkt im Anschluss folgt das Resultat des Interaktionstests bezüglich des COPD-Schweregrads. Ein zum Niveau $\alpha \leq 0,05$ signifikantes Ergebnis wird als Beleg unterschiedlicher Effekte und ein zum Niveau $0,05 < \alpha \leq 0,2$ signifikantes Ergebnis als Hinweis auf unterschiedliche Effekte in den verschiedenen Schweregraden gewertet. Liegt

mindestens ein Hinweis vor, wird der Schweregrad als zusätzlicher Faktor in das Regressionsmodell aufgenommen.

Die Ergebnisse des erweiterten statistischen Modells werden bei Vorliegen eines Beleges oder Hinweises auf Interaktion ($p \leq 0,2$) für die gesamte Population der betreffenden Studie und für die einzelnen Stufen II und III berichtet. Das Prozedere wird in Abbildung 4-2 visualisiert und gilt gleichermaßen für die Effektmodifikatoren Alter, Geschlecht und Region (vgl. Abschnitt 4.2.5.5).

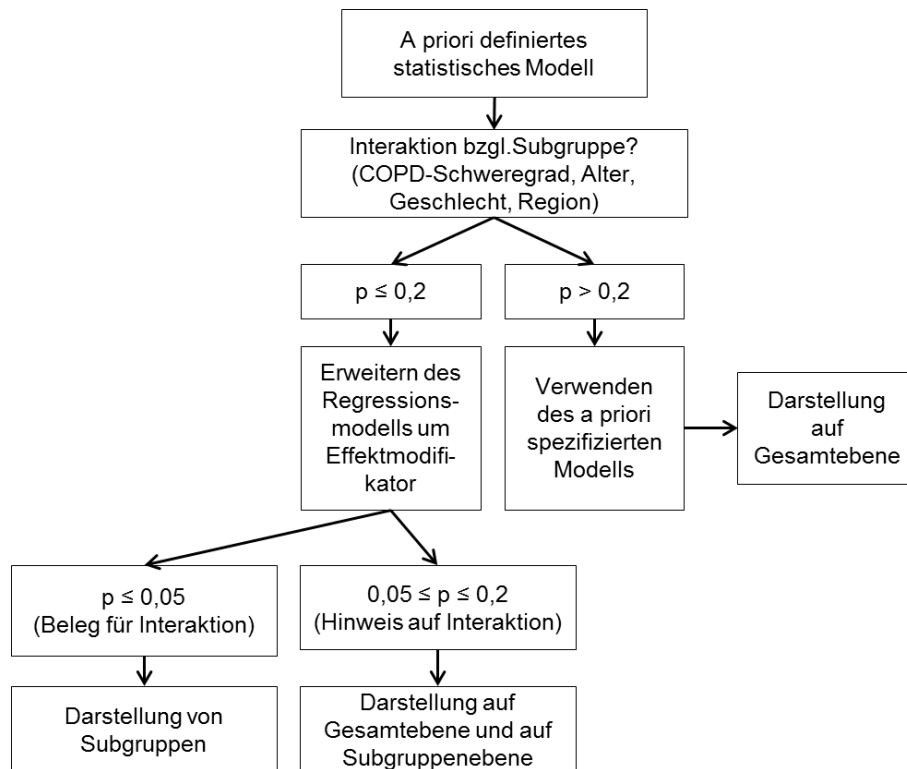


Abbildung 4-2: Entscheidungsbaum zur Darstellung von Subgruppenergebnissen

2) Darstellung der IPD-Meta-Analyse

Vor der Erstellung der IPD-Meta-Analyse werden die Studien ACLIFORM und AUGMENT immer auf Heterogenität getestet. Das genaue Vorgehen ist in Abschnitt 4.2.5.3 beschrieben.

Anschließend werden die meta-analytisch zusammengefassten Ergebnisse für jeden Endpunkt analog zur Darstellung der Einzelstudien gelistet: die erste Zeile fasst die Ergebnisse der Gesamtpopulation zusammen. Nach einem Interaktionstest werden ggf. die Subgruppen nach Schweregrad aufgeführt. Zum methodischen Hintergrund der Meta-Analysen siehe Abschnitt 4.2.5.3.

3) Random-Effects-Meta-Analyse und Forest-Plots

Bei dem Endpunkt moderate Exazerbationen, für den ein Zusatznutzen abgeleitet wird, erfolgt zusätzlich eine Random-Effects-Meta-Analyse nach der Methode von DerSimonian und

Laird. Eine grafische Darstellung der Studieneffekte mittels Forest-Plot schließt sich an. Weitere Informationen finden sich im Abschnitt 4.2.5.3.

4) Fazit

Eine zusammenfassende Interpretation, Diskussion und Bewertung aller Ergebnisse schließt die Darstellung jedes Endpunktes ab.

4.2.5.2.4.1 Populationsdefinition

In den Studien werden *a priori* folgende Populationen unterschieden:

- Die Safety-Population entspricht auch der Intention-to-Treat-Population (ITT) für Exazerbations-Endpunkte und wurde definiert als die Gruppe der randomisierten Patienten, die die Studienmedikation mindestens einmal eingenommen haben.
- Die ITT-Population wurde für alle übrigen Wirksamkeitsendpunkte definiert als Gruppe der randomisierten Patienten, die die Studienmedikation mindestens einmal eingenommen haben und für die darüber hinaus mindestens ein Baseline FEV₁-Wert und ein Post-Baseline-FEV₁-Wert vorliegt.

Die Verwendung der Begriffe im Rahmen dieses Dossiers wurde dem üblichen Sprachgebrauch (ICH-E9 Guideline, „Allgemeine Methoden“ des IQWiG und Dossievorlage des G-BA) angepasst [31; 32]. Entsprechend wird die Safety-Population im Folgenden als FAS (*Full Analysis Set*) bezeichnet.

Für die Darstellung der dichotomen Endpunkte wird zusätzlich eine weitere Population (Complete-Case-Population, CC) definiert und verwendet. Diese Population ist eine Untergruppe der FAS-Population, die sich dadurch auszeichnet, dass für diese Patienten sowohl ein Baseline-Wert als auch ein Wert am Studienende vorliegt. Die CC dient einzig der (in der Vorlage geforderten) Angabe der Anzahl und Anteile pro Gruppe⁵ (z. B. Anteil von Respondern). Dieses Vorgehen kann zu Verzerrungen führen, wenn das Fehlen von Werten informativ ist. Aus diesem Grund wird diese Darstellung im Ergebnisteil auch als *deskriptive* Darstellung gekennzeichnet (*kursiv* unterlegt) und nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen. Die Effektmaße sind auf Basis der ITT mit dem im folgenden Abschnitt beschriebenen Modell berechnet.

4.2.5.2.4.2 Vorgehen bei der Analyse von Wirksamkeitsendpunkten

Die Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte wurde jeweils für die Einzelstudien (ACLIFORM und AUGMENT) und anschließend für die per IPD-Meta-Analyse

⁵ Zu beachten ist hierbei, dass die Prozentangaben in den Ergebnistabellen für die dichotomen Endpunkte auf Basis der Complete-Case-Population N_{CC} abzüglich der jeweiligen Missing Values berechnet wurden (nachzuvollziehen aus den Ergebnistabellen der Zusatzauswertungen, die sich in Modul 5 finden).

zusammengefassten Studien ACLIFORM und AUGMENT durchgeführt. Wenn der Kontext dies erforderlich macht, wird eine Random-Effects-Meta-Analyse vorgenommen und der Forest-Plot dargestellt.

Alle statistischen Tests wurden zweiseitig zum Signifikanzniveau von 5 % durchgeführt. Alle dargestellten Konfidenzintervalle (KI) sind zweiseitig und beziehen sich auf das Konfidenzniveau 95 %.

Gesamtmortalität

Aufgrund der geringen Ereigniszahl ist die Testung auf Effektmodifikation nicht möglich. Daher werden die Ergebnisse ausschließlich auf der Ebene der Gesamtpopulation betrachtet. Dazu wurden auf Basis von Vier-Felder-Tafeln die Effektmaße Odds Ratio (OR), Peto-OR, Relatives Risiko (RR) und Risiko-Differenz (RD) berechnet.

TDI – Transition Dyspnea Index

Für den Endpunkt TDI-Responder werden Patientendaten mit einem logistischen Random-Effects-Modell auf Basis der Generalized Linear Mixed Models (GLIMMIX)-Prozedur ausgewertet. Behandlungseffekte und die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in Woche 24 werden aus der Interaktion von Behandlung und Visite bzw. aus der Interaktion von Behandlung, Subgruppe und Visite (im Fall von Subgruppenanalysen) bestimmt. Responder sind hierbei definiert als Patienten, die zu Woche 24 eine Veränderung im TDI-Gesamtscore ≥ 1 haben.

Für den TDI-Gesamtscore wird die Verbesserung der Dyspnoe bei Woche 24 mit Hilfe eines MMRM-Modells (*Mixed Model for Repeated Measures*) ausgewertet und in Modul 5 dargestellt. Dabei wird die Korrelation der unterschiedlichen Beobachtungszeitpunkte für die einzelnen Patienten (*within-patient correlation*) mit Hilfe der unstrukturierten Kovarianzmatrix modelliert. Die Freiheitsgrade des Zählers werden mit Hilfe der Kenward-Roger-Näherung [33] geschätzt. Die Regression wird über alle Post-Baseline-Werte ohne Ergänzung von fehlenden Werten modelliert. Behandlungseffekte und der Vergleich von Behandlungen wird durch Randmittelwerte (*Least-Square-Means*) und die entsprechenden Mittelwertdifferenzen geschätzt.

Alle Modelle enthalten das Alter und den Baseline Dyspnea Index (BDI) der Patienten als Kovariablen und außerdem die folgenden festen Faktoren: Behandlung, Geschlecht, Raucher-Status, Visite sowie die Interaktion aus Behandlung und Visite. Bei gepoolten Analysen werden darüber hinaus die Studie und die Interaktion aus Behandlung und Studie als feste Faktoren verwendet. Bei Subgruppenanalysen werden zusätzlich die Subgruppe als auch die Interaktion von Behandlung und Subgruppe und die Interaktion von Behandlung, Subgruppe und Visite in das Modell aufgenommen.

E-RS – EXACT-Respiratory Symptoms

Für den Endpunkt E-RS-Responder werden Patientendaten mit einem logistischen Random-Effects-Modell auf Basis der GLIMMIX-Prozedur ausgewertet. Die Veränderung des E-RS

von Baseline zu Woche 24 wird mit Hilfe eines MMRM-Modells ausgewertet. In allen Auswertungen wird der unter dem Endpunkt TDI beschriebenen Vorgehensweise gefolgt.

HCRU – Health Care Resource Utilisation (COPD-Exazerbationen)

Die Anzahl der Patienten mit mindestens einer Exazerbation, definiert nach HCRU, wurde mittels einer adjustierten logistischen Regression mit den Faktoren Behandlungsgruppe, Raucherstatus sowie COPD-Schweregrad zu Baseline analysiert. Diese Auswertung wurde getrennt nach moderaten und schweren Exazerbationen durchgeführt. Behandlungseffekte werden über den Faktor Behandlung bzw. über die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (im Fall von Subgruppenanalysen) geschätzt.

Zur Ableitung des Zusatznutzens wurden, im Sinne der methodischen Vorgaben des IQWiG, neben den IPD-Meta-Analysen auch sogenannte Random-Effects-Meta-Analysen nach der Methode von DerSimonian und Laird durchgeführt. Diese Analysen gehen von der Annahme aus, dass die wahren Effekte zwischen den Studien variieren und die beobachteten Effekte eine Zufallsstichprobe aller möglichen Effekte darstellen. Unter der Addition von zufälligen Termen, welche die ungeklärte Heterogenität zwischen den Studien erklären sollen, wurden die Effektmaße der beiden pivotalen Studien meta-analysiert. Dabei wurden, zwecks grafischer Veranschaulichung und Interpretation, Forest Plots erstellt. Alle vorliegenden Random-Effects-Meta-Analysen wurden mit R 3.0.1 und dem Paket ‚meta‘ durchgeführt [34]. Bei dem Endpunkt schwere Exazerbationen wird auf dieses Vorgehen verzichtet, da die genannte Methode wegen der geringen Anzahl von Ereignissen als nicht geeignet gilt.

SGRQ – St. George´s Respiratory Questionnaire

Für den Endpunkt SGRQ-Responder werden Patientendaten mit einem logistischen Random-Effects-Modell auf Basis der GLIMMIX-Prozedur ausgewertet. Responder sind dabei definiert als Patienten, deren SGRQ-Wert nach Woche 24 eine Verbesserung von mindestens 4 Einheiten zeigt. Behandlungseffekte und die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in Woche 24 werden aus der Interaktion von Behandlung und Visite bzw. aus der Interaktion von Behandlung, Subgruppe und Visite (im Fall von Subgruppenanalysen) bestimmt.

Für den Endpunkt SGRQ-Gesamtscore wurde die Veränderung des SGRQ von Studienbeginn bis Woche 24 mit Hilfe eines MMRM-Modells (wie schon für den Endpunkt TDI beschrieben) ausgewertet.

EQ-5D und EQ-5D Visual Analog Scale

Die Messung der Lebensqualität mittels des EQ-5D-Fragebogens wurde nur in der Studie ACLIFORM durchgeführt. Die Analyse der Veränderung der Werte zur Baseline bis Woche 24 wird mit Hilfe von MMRM-Modellen durchgeführt, äquivalent zum Vorgehen für den oben beschriebenen Endpunkt TDI.

4.2.5.2.4.3 Vorgehen bei der Analyse von Sicherheitsendpunkten

Die Auswertung der Sicherheitsendpunkte ist nach der gleichen Systematik erfolgt, wie sie bei den Wirksamkeitsendpunkten Anwendung fand. Auf Basis von Vier-Felder-Tafeln

werden die Effektmaße OR, Peto-OR, RR und RD berechnet. Die Homogenität zwischen den Studien und zwischen Subgruppen wird mithilfe des Breslow-Day-Tarone-Tests überprüft.

Es wurden grundsätzlich die gleichen Subgruppen wie für die Wirksamkeitsendpunkte ausgewertet, d. h. die Gesamtpopulation zusammen bzw. getrennt nach COPD-Schweregrad, Geschlecht, Altersgruppe und Region.

Die Sicherheitsendpunkte werden im Rahmen dieses Dossiers für die zur Nutzenbewertung relevante Zielpopulation umfassend dargestellt. Daten zur Gesamtpopulation der Studien finden sich in den Studienberichten in Modul 5.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁶ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁷ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest-Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen

⁶ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

⁷ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁸ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Die meta-analytische Zusammenfassung der Studien ACLIFORM und AUGMENT auf der Ebene individueller Patientendaten wurde *a priori* geplant und im Studienprotokoll festgelegt. Die einzelnen Studien wurden gemeinsam konzipiert, besaßen ein identisches Studienprotokoll und wurden zeitlich parallel durchgeführt. Neben der übereinstimmenden Methodik waren insbesondere die Rekrutierungskriterien und -prozeduren gleich und alle Informationen wurden auf dieselbe Weise erfasst. Der Unterschied besteht lediglich in den Studienregionen; die Studie AUGMENT wurde hauptsächlich in den USA, die Studie ACLIFORM größtenteils in Europa durchgeführt.

Nach Nomenklatur des IQWiG handelt es sich bei dieser Art der Meta-Analyse um eine ‚prospektive Meta-Analyse mit individuellen Patientendaten‘ (IPD = Individual Patient Data) oder kurz um eine IPD-Meta-Analyse [31].

Das Zusammenfassen von Studiendaten ist grundsätzlich nur sinnvoll, wenn die Studien homogene Effekte zeigen [31]. Aus diesem Grund wurde für jeden Endpunkt getestet, ob die Ergebnisse aus den Einzelstudien homogen sind. Die Prüfung erfolgte im Rahmen der angewandten linearen Modelle auf der Grundlage von Kontrasten, die für die interessierenden Untersuchungszeitpunkte spezifiziert wurden. Als Schwellenwert für p wurde $< 0,2$ gewählt. Ergibt der Heterogenitätstest einen p -Wert $\geq 0,2$, wird von einer geringen Heterogenität ausgegangen. Die daraufhin dargestellten meta-analytisch zusammengefassten Ergebnisse werden als relevantes Ergebnis zur Ableitung des Zusatznutzens angesehen.

Bei einem $p < 0,2$ werden die Ergebnisse in diesem Dossier ebenfalls zusammengefasst und die Hintergründe für das Vorliegen eines Hinweises ($p < 0,2$) oder Belegs ($p \leq 0,05$) für eine Heterogenität diskutiert und bewertet.

Interaktionstests werden sowohl für die Einzelstudien als auch für die meta-analytisch zusammengefassten Daten berechnet. Wenn die Studien aufgrund hinreichender Homogenität

⁸ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

meta-analytisch zusammengeführt werden, wird dem Interaktionstest aus den zusammengeführten Daten aufgrund der höheren Power Vorrang gegeben.

Bei dem Endpunkt moderate Exazerbationen, für den ein Zusatznutzen abgeleitet wird, erfolgt zusätzlich eine Random-Effects-Meta-Analyse nach der Methode von DerSimonian und Laird. Eine grafische Darstellung der Studieneffekte mittels Forest-Plot schließt sich an. Die Meta-Analyse erfolgt getrennt für die Schweregrade II und III. Bei dem Endpunkt schwere Exazerbationen wird auf dieses Vorgehen verzichtet, da die genannte Methode wegen der geringen Anzahl von Ereignissen als nicht geeignet gilt [35]. Falls die Studien eine Heterogenität in der Form aufweisen, dass die Forest-Plots und die korrespondierenden Effektmaße mittels heterogener Effekte bestimmt werden müssten, wird auf die Darstellung der Random-Effects-Meta-Analyse verzichtet.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Um die in der Dossievorlage geforderten Maße RR, OR und RD angeben zu können, wurden LOCF-Auswertungen auf Basis von Vier-Felder-Tafeln berechnet.

Die Durchführung von Random-Effects-Meta-Analysen zusätzlich zu IPD-Meta-Analysen (beschrieben unter 4.2.5.2.4.2 und 4.2.5.3) stellt ebenfalls eine Form von Sensitivitätsanalysen dar.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel

eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

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

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

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

Subgruppenanalysen wurden für die folgenden Merkmale durchgeführt:

- COPD-Schweregrad (Stufe II und III, bzgl. Darstellung vgl. Abschnitt 4.2.5.2.4)
- Altersgruppe (< 65 und \geq 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Region⁹ (nur Studie ACLIFORM)
 - Zentral- und Osteuropa (CEE): Bulgarien, Tschechien, Ungarn, Polen, Rumänien, Slowakei
 - Westeuropa (WEU): Österreich, Belgien, Dänemark, Finnland, Frankreich, Deutschland, Italien, Niederlande, Spanien, Schweden, Großbritannien

⁹ Zentrums- und Ländereffekte werden aufgrund der großen Anzahl an Zentren und Ländern mit jeweils einer geringen Patientenzahl pro Zentrum/Land in den einzelnen Studien nicht untersucht, da sich daraus keine Aussagen ableiten lassen.

- Rest der Welt (RW1): Kroatien, Russland, Südafrika, Südkorea, Ukraine

Alle Länder der Studie AUGMENT (LAC-MD-31) bilden RW2: USA, Kanada, Neuseeland und Australien. Diese werden durch die direkte Gegenüberstellung und die Durchführung von Heterogenitätstests zwischen den beiden Zulassungsstudien hinreichend betrachtet und charakterisiert.

Die besondere Relevanz des potenziellen Effektmodifikators ‚COPD-Schweregrad‘ bedingt, wie bereits erwähnt, die abweichende und vorgezogene Darstellung der Ergebnisse der Subgruppen Stufe II und Stufe III mit jedem Endpunkt im Hauptteil. Dies vereinfacht nach Ansicht von AstraZeneca die umfassende Diskussion der Daten (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.4).

Untersuchung der Subgruppen: Umgang mit den Effektmodifikatoren Alter, Geschlecht und Region

Das Prozedere für die weiteren Effektmodifikatoren ist kongruent zum Vorgehen beim COPD-Schweregrad (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.4). Der Einfluss potentieller Effektmodifikatoren auf die interessierenden Zielvariablen wird im Rahmen der berechneten linearen Modelle anhand der Interaktion zwischen Behandlung und potentiellm Effektmodifikator untersucht. Ein zum Niveau $\alpha \leq 0,05$ signifikantes Ergebnis wird als Beleg und ein zum Niveau $0,05 < \alpha \leq 0,2$ signifikantes Ergebnis als Hinweis auf unterschiedliche Effekte in den verschiedenen Schweregraden gewertet. Liegt mindestens ein Hinweis auf unterschiedliche Effekte in den Subgruppen vor, so werden neben dem Gesamteffekt auch die Effekte der einzelnen Subgruppen berichtet. Dazu wird der entsprechende Effektmodifikator als zusätzlicher Faktor in das Regressionsmodell aufgenommen.

Wenn mindestens ein Hinweis für unterschiedliche Effekte in den Subgruppen vorliegt, so wird den Ergebnissen aus der Subgruppenanalyse Vorrang gegeben und ggf. ein Zusatznutzen auf dieser Ebene abgeleitet.

Bei der Berechnung von Kontrasten für die Effektmodifikatoren traten in Einzelfällen Konvergenzprobleme bei der Regression auf, die hauptsächlich auf sehr geringe Zellenbesetzungen in den definierten Subgruppen zurückzuführen waren.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethoden dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich¹⁰. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter

¹⁰ Glennly AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“¹¹, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“¹² oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹³, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹⁴.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.[36-39]Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹⁵.

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*

¹¹ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹² Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹³ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

¹⁴ B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

¹⁵ Song F, Loke YK, Walsh T, Glennly AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studien-dauer	Therapiearme
Neue Studien, auf denen dieses Dossier beruht					
ACLIFORM (M/40464/30)	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	FDC Acridiniumbromid 400 µg und Formoterol 12 µg vs. FDC Acridiniumbromid 400 µg und Formoterol 6 µg vs. Acridiniumbromid 322 µg vs. Formoterol 12 µg vs. Placebo
AUGMENT (LAC-MD-31)	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	FDC Acridiniumbromid 400 µg und Formoterol 12 µg vs. FDC Acridiniumbromid 400 µg und Formoterol 6 µg vs. Acridiniumbromid 322 µg vs. Formoterol 12 µg vs. Placebo
Studien mit einmal täglicher Einnahme von Acridiniumbromid					
M/34273/00	nein	ja	abgeschlossen	1 Tag	Acridiniumbromid 50, 300, 600 µg vs. Placebo (via Cycobaler®)
M/34273/01	nein	ja	abgeschlossen	5 Tage	Acridiniumbromid 600-6000 µg vs. Placebo (via Cycobaler®)
M/34273/04	nein	ja	abgeschlossen	1 Woche	Acridiniumbromid 400 µg [phenyl-U-14C] (IV) vs. Acridiniumbromid 400 µg [glycolyl-U-14C] (IV)
M/34273/05	nein	ja	abgeschlossen	1 Woche	Teil I: Acridiniumbromid 25-400 µg (IV) vs. Placebo (IV) Teil II: Acridiniumbromid 200 µg (IV), 200 µg (via Genuair®)
M/34273/06	nein	ja	abgeschlossen	5 Tage	Acridiniumbromid 200, 400, 800 µg vs. Placebo (via Genuair®)
M/34273/08	nein	ja	abgeschlossen	1 Tag	Acridiniumbromid 400 µg (via Genuair®) bei 4 Gruppen mit normaler Nierenfunktion, sowie leichter, mittlerer und schwerer Niereninsuffizienz
M/34273/09	nein	ja	abgeschlossen	3 Tage	Acridiniumbromid 200, 400 µg (via Genuair®)
M/34273/11	nein	ja	abgeschlossen	3 Tage	Acridiniumbromid 200, 800 µg (via Genuair®)

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studien-dauer	Therapiearme
M/34273/21	nein	ja	abgeschlossen	4 Tage	Aclidiniumbromid 100, 300, 900 µg vs. Placebo (via Genuair®)
M/34273/22	nein	ja	abgeschlossen	4 Wochen	Aclidiniumbromid 25, 50, 100, 200, 400 µg vs. Placebo (via Genuair®)
M/34273/24	nein	ja	abgeschlossen	1 Tag	Aclidiniumbromid 200 µg (via Genuair®) vs. Placebo (via Genuair®) vs. Tiotropiumbromid 18 µg (via Handihaler®)
M/34273/25	nein	ja	abgeschlossen	1 Woche	Aclidiniumbromid 200 µg vs. Placebo (via Genuair®)
LAS-MD-26	nein	ja	abgeschlossen	6 Wochen	Aclidiniumbromid 200 µg vs. Placebo (via Genuair®)
M/34273/30 (ACCLAIM I)	nein	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Aclidiniumbromid 200 µg vs. Placebo (via Genuair®)
M/34273/31 (ACCLAIM II)	nein	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Aclidiniumbromid 200 µg vs. Placebo (via Genuair®)
Studien mit der Kombinationstherapie aus Aclidiniumbromid und Formoterol					
M/273FO/23	nein	ja	abgeschlossen	4 Wochen	FDC Aclidiniumbromid 200 µg und Formoterol 6 µg vs. FDC Aclidiniumbromid 200 µg und Formoterol 12 µg vs. FDC Aclidiniumbromid 200 µg und Formoterol 18 µg vs. Aclidiniumbromid 200 µg vs. Formoterol 12 µg vs. Pbo
M/40464/26	nein	ja	abgeschlossen	4 Wochen	FDC Aclidiniumbromid 200 µg und Formoterol 6 µg vs. FDC Aclidiniumbromid 200 µg und Formoterol 12 µg vs. Aclidiniumbromid 200 µg vs. Formoterol 12 µg vs. Placebo

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studien-dauer	Therapiearme
LAC-MD-27	nein	ja	abgeschlossen	4 Wochen	FDC Acridiniumbromid 400 µg und Formoterol 6 µg vs. FDC Acridiniumbromid 400 µg und Formoterol 12 µg vs. Acridiniumbromid 400 µg vs. Formoterol 12 µg vs. Placebo
M/40464/02	nein	ja	abgeschlossen	1 Tag je Zyklus	FDC Acridiniumbromid 400 µg und Formoterol 12 µg vs. Acridiniumbromid 400 µg vs. Formoterol 12 µg
Weitere Studien mit zweimal täglicher Einnahme					
M/34273/23	nein	ja	abgeschlossen	15 Tage	Acridiniumbromid 400 µg (via Genuair®) vs. Placebo (via Genuair®) vs. Tiotropiumbromid 18 µg (via HandiHaler®)
M/34273/29	nein	ja	abgeschlossen	1 Woche	400 µg (via Genuair®) vs. Placebo (via Genuair®) vs. Formoterol 12 µg (via Aerolizer®)
LAS-MD-33 (ACCORD I)	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Acridiniumbromid 200, 400 µg vs. Placebo (via Genuair®)
M/34273/34 (ATTAIN)	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Acridiniumbromid 200, 400 µg vs. Placebo (via Genuair®)
LAS-MD-38 A (ACCORD II)	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Acridiniumbromid 200, 400 µg vs. Placebo (via Genuair®)
M/34273/39	nein	ja	abgeschlossen	6 Wochen	Acridiniumbromid 400 µg (via Genuair®) vs. Placebo (via Genuair®) vs. Tiotropiumbromid 18 µg (via HandiHaler®)
LAS-PK-12	nein	ja	abgeschlossen	7 Tage	Acridiniumbromid 200 µg vs. Acridiniumbromid 400 µg v.s. Acridiniumbromid 800 µg vs. Placebo
M/34273/40	nein	ja	abgeschlossen	3 Wochen	Acridiniumbromid 400 µg vs. Placebo (via Genuair®)
Langzeitstudien					

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studien-dauer	Therapiearme
LAS-MD-35	nein	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Acridiniumbromid 200, 400 µg (via Genuair [®])
LAS-MD-36	nein	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Acridiniumbromid 200, 400 µg (via Genuair [®])
LAS-MD-38 B	nein	ja	abgeschlossen	40 Wochen	Acridiniumbromid 400 µg (via Genuair [®])
LAC-MD-36	ja	ja	abgeschlossen	28 Wochen	Acridiniumbromid 400 µg und Formoterol 12 µg vs. Acridiniumbromid 400 µg und Formoterol 6 µg vs. Acridiniumbromid 400 µg vs. Formoterol 12 µg vs. Placebo
Device-Studien					
M/34273/03	nein	ja	abgeschlossen	1 Tag	Acridiniumbromid 200 µg (via Genuair [®])
M/34273/07	nein	ja	abgeschlossen	1 Tag	Placebo (via Genuair [®]) vs. Placebo (via HandiHaler [®])
M/34273/32	nein	ja	abgeschlossen	1 Tag	Placebo (via Genuair [®]) vs. Placebo (via HandiHaler [®])
FDC: Fixed-Dose-Combination (Fixkombination); IV = Intravenös, µg = Mikrogramm					

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

Stand der Information: 24.07.2015.

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

Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
M/34273/00	Patientenpopulation nicht wie definiert
M/34273/01	Patientenpopulation nicht wie definiert
M/34273/03	Intervention nicht wie definiert
M/34273/04	Patientenpopulation nicht wie definiert
M/34273/05	Patientenpopulation nicht wie definiert
M/34273/06	Patientenpopulation nicht wie definiert
M/34273/07	Intervention nicht wie definiert
M/34273/08	Intervention nicht wie definiert
M/34273/09	Intervention nicht wie definiert
M/34273/11	Patientenpopulation nicht wie definiert
LAS-PK-12	Patientenpopulation nicht wie definiert
M/34273/21	Intervention nicht wie definiert
M/34273/22	Intervention nicht wie definiert
M/34273/23	Studiendauer zu kurz
M/273FO/23	Intervention nicht wie definiert
M/34273/24	Intervention nicht wie definiert
M/34273/25	Intervention nicht wie definiert
M/40464/02	Patientenpopulation nicht wie definiert
M/40464/26	Intervention nicht wie definiert
LAS-MD-26	Intervention nicht wie definiert
LAC-MD-27	Studiendauer zu kurz
LAC-MD-36	Studie hat ein hohes Verzerrungspotential
M/34273/29	Studiendauer zu kurz
M/34273/30	Intervention nicht wie definiert
M/34273/31	Intervention nicht wie definiert
M/34273/32	Intervention nicht wie definiert
LAS-MD-33 (ACCORD I)	Intervention nicht wie definiert
M/34273/34 (ATTAIN)	Intervention nicht wie definiert
LAS-MD-35	Intervention nicht wie definiert
LAS-MD-36	Intervention nicht wie definiert
LAS-MD-38 A (ACCORD II A)	Intervention nicht wie definiert

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
LAS-MD-38 B (ACCORD II B)	Intervention nicht wie definiert
M/34273/39	Vergleichstherapie nicht wie definiert
M/34273/40	Vergleichstherapie nicht wie definiert

Nach Ausschluss der oben gelisteten Studien verbleiben zwei Studien im Studienpool für den direkten Vergleich zur Ableitung eines Zusatznutzens für Acridinium. Dabei handelt es sich um die Zulassungsstudien des Kombinationspräparates ACLIFORM (M/40464/30) und AUGMENT (LAC-MD-31). Der Vollständigkeit halber werden die Ergebnisse der Verlängerungsstudie LAC-MD-36 in Modul 5 vollständig berichtet.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

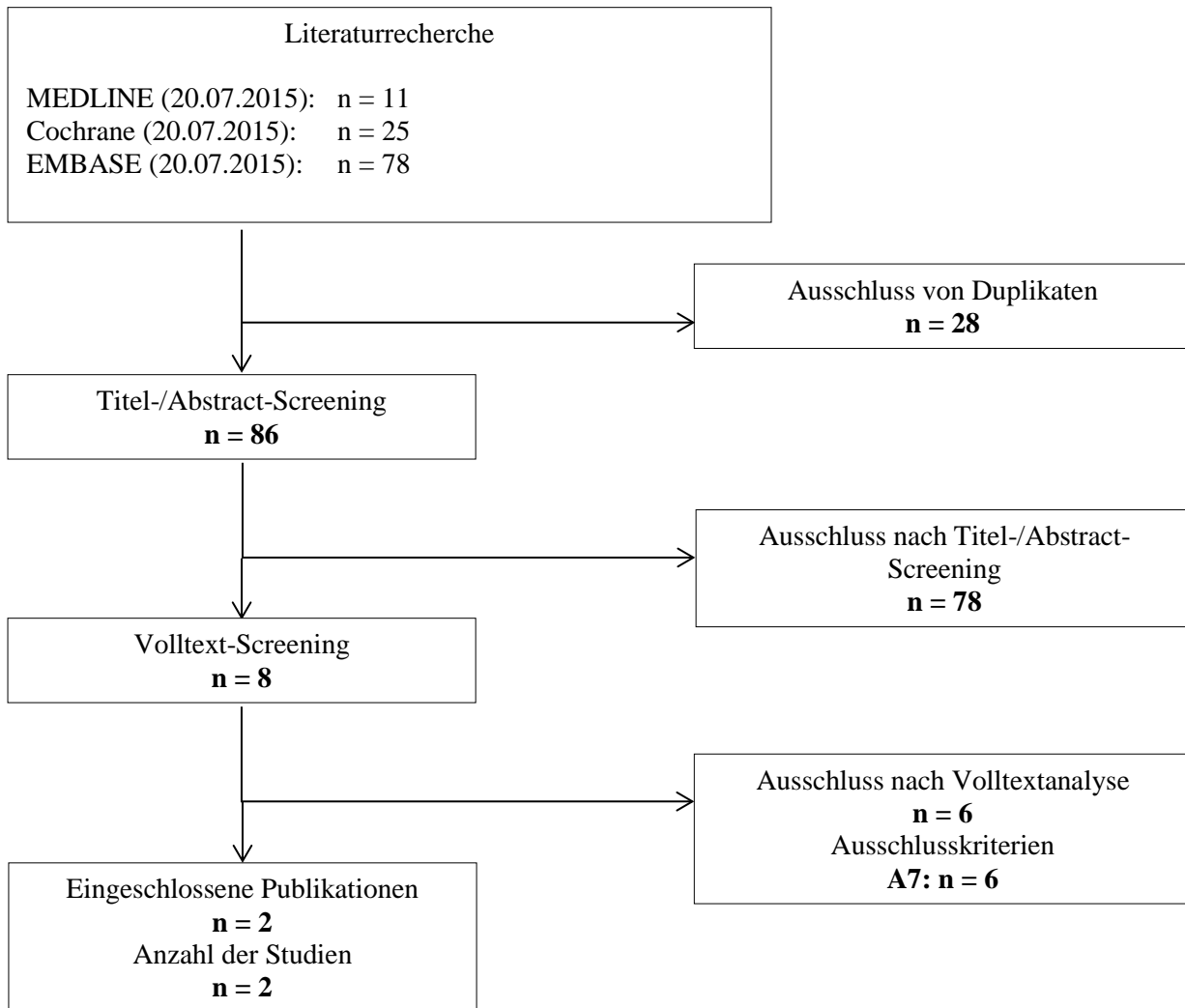


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche wurde am 20.07.2015 in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane-Datenbanken durchgeführt. Es wurden RCTs mit einem direkten Vergleich des zu bewerteten Arzneimittels mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie gesucht. Die Suchstrategie ist in Anhang 4-A dargestellt.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

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

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

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

Tabelle 4-6: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
ACLIFORM (M/40464/30)	NCT01462942 clinicaltrials.gov [40] EU-CTR [41] WHO ICTRP [42] PharmNet.Bund [43]	ja	ja [15]	abgeschlossen
AUGMENT (LAC-MD-31)	NCT01437397 clinicaltrials.gov [44] WHO ICTRP [45]	ja	ja [16]	abgeschlossen

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

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Recherche in den Studienregistern wurde am 13.07.2015 durchgeführt.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige

Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ACLI-FORM (M/40464/30)	nein	ja	nein	ja [46]	ja NCT01462942 clinicaltrials.gov [40] EU-CTR [41] WHO ICTRP [42] PharmNet.Bund [43]	ja [15]
AUG-MENT (LAC-MD-31)	nein	ja	nein	ja [47]	ja NCT01437397 clinicaltrials.gov [44] WHO ICTRP [45]	ja [16]

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, Verblindung/ offen, parallel /cross-over.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung >	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
ACLI-FORM (M/40464/ 30)	RCT, multizentrisch doppelblind, parallel, Placebo- und aktive Kontrolle	Patienten mit mittelschwerer bis schwerer COPD (FEV ₁ /FVC < 70 % FEV ₁ ≥ 30 % bis < 80 % des Sollwerts), ≥ 40 Jahren und einer Raucherhistorie ≥ 10 Packungsjahren	ACL (n=385) FOR (n=384) FDC 400/12 (n=385) FDC 400/ 6 (n=381) Pbo (n= 194) Relevante Teilpopulation ACL (n=174) FOR (n=187)	Run-in: 2–3 Wochen Behandlung: 24 Wochen Follow-Up: 2 Wochen	Europa (Deutschland, Österreich, Belgien, Bulgarien, Tschechien, Großbritannien, Slowakei, Rumänien, Polen, Niederlande, Spanien, Schweden, Ukraine, Finnland, Frankreich, Ungarn, Italien, Russland, Kroatien, Dänemark), Afrika (Südafrika), Asien (Südkorea) 10/2011 – 01/2013	Ko-primärer Endpunkt: FEV ₁ trough und 1-hour post dose; Weitere patientenrelevante Endpunkte: TDI, E-RS, EQ-5D, SGRQ, moderate und schwere Exazerbationen
AUGMENT (LAC-MD- 31)	RCT, multizentrisch, doppelblind, parallel, Placebo- und aktive Kontrolle	Patienten mit mittelschwerer bis schwerer COPD (FEV ₁ /FVC < 70 % FEV ₁ ≥ 30 % bis < 80 % des Sollwerts), ≥ 40 Jahren und einer Raucherhistorie ≥ 10 Packungsjahren	ACL (n= 340) FOR (n=339) FDC 400/12 (n=338) FDC 400/ 6 (n=338) Pbo (n= 337) Relevante Teilpopulation ACL 322 (n=188) FOR 12 (n=194)	Run-in: 2–3 Wochen Behandlung: 24 Wochen Follow-Up: 2 Wochen	USA, Kanada, Neuseeland, Australien 09/2011 – 02/2013	Ko-primärer Endpunkt: FEV ₁ trough und 1-hour post dose; Weitere patientenrelevante Endpunkte: TDI, E-RS, SGRQ, moderate und schwere Exazerbationen
ACL: Acclidinium 322 µg (vergleiche Erklärung Abschnitt 4.2.1.); FOR: Formoterol 12 µg; FDC 400/12: Wirkstoffkombination aus ACL 400 µg und FOR 12 µg; FDC 400/6: Wirkstoffkombination aus ACL 400 µg und FOR 6 µg, Pbo: Placebo Quelle: [46; 47]						

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

Studie	Aclidinium	Formoterol	Begleitmedikation
ACLIFORM (M/40464/30)	Aclidinium (322 µg) 2 mal tägliche Inhalation (morgens und abends) via Genuair®	Formoterol (12 µg) 2 mal tägliche Inhalation (morgens und abends) via Genuair®	<u>Bedarfsmedikation:</u> <ul style="list-style-type: none"> Salbutamol (kurzwirksames Beta-2-Mimetikum), jedoch nicht ≤ 6 Stunden vor Visite <p>Inhalative Corticosteroide waren erlaubt, wenn sie mindestens 4 Wochen vor der ersten Visite initiiert und voraussichtlich während der Studie in einer stabilen Dosis gehalten wurden.</p>
AUGMENT (LAC-MD-31)	Aclidinium (322 µg) 2 mal tägliche Inhalation (morgens und abends) via Genuair®	Formoterol (12 µg) 2 mal tägliche Inhalation (morgens und abends) via Genuair®	<u>Bedarfsmedikation:</u> <ul style="list-style-type: none"> Salbutamol (kurzwirksames Beta-2-Mimetikum), jedoch nicht ≤ 6 Stunden vor Visite <p>Inhalative Corticosteroide waren erlaubt, wenn sie mindestens 4 Wochen vor der ersten Visite initiiert und voraussichtlich während der Studie in einer stabilen Dosis gehalten wurden.</p>
Quelle: [46; 47]			

Tabelle 4-10: Vormedikation¹⁶ der bewertungsrelevanten Studienpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Xanthine n (%)	Sauerstofftherapie n (%)	Systemische Corticosteroide n (%)
ACLIFORM (M/40464/30)				
Aclidinium	173	13 (7,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
Formoterol	187	23 (12,3)	1 (0,5)	2 (1,1)
AUGMENT (LAC-MD-31)				
Aclidinium	188	0 (0,0)	2 (1,1)	2 (1,1)
Formoterol	194	0 (0,0)	9 (4,6)	1 (0,5)
N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population n = Anzahl Patienten in der Kategorie Datenquelle: Zusatzauswertungen T01_GBA_1.pdf (ACLIFORM: Tabelle 1.1.4.2, AUGMENT: Tabelle 1.1.4.3.)				

Es werden ausschließlich jene Therapien gelistet, welche während der Studie weiter eingenommen werden durften (vgl. IQWiG Bericht Nr. 298 [48]). Für weitere Auswertungen siehe Modul 5.

¹⁶ Definiert als Medikation, die 15 Tage vor der Gabe der ersten Studienmedikation eingenommen wurde.

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter	Geschlecht	BMI	Schweregrad	Exazerbationen	Dauer der COPD	Raucherstatus	Raucherhistorie
		<i>Jahre</i>	<i>w/m</i>	<i>(kg/m²)</i>	<i>II/III</i>	<i>0/1/≥2</i> <i>(im Vorjahr)</i>	<i>Jahre</i>	<i>Raucher/ Ex-Raucher</i>	<i>Packungsjahre</i>
		M (SD)	%	M (SD)	%	%	M (SD)	%	M (SD)
ACLIFORM (M/40464/30)									
Aclidinium	173	61,8 (8,0)	32,9/67,1	27,2 (5,0)	71,7/28,3	73,4/20,8/5,8	8,1 (6,1)	52,6/47,4	37,5 (19,1)
Formoterol	187	63,3 (8,3)	31,6/68,4	27,0 (5,8)	70,6/29,4	73,3/22,5/4,3	7,8 (6,4)	50,3/49,7	41,6 (20,5)
AUGMENT (LAC-MD-31)									
Aclidinium	188	64,0(9,2)	40,4/59,6	27,2 (5,4)	62,2/37,8	86,2/10,6/3,2	7,2 (5,4)	57,4/42,6	51,5 (26,9)
Formoterol	194	62,3 (8,8)	46,9/53,1	27,8 (5,6)	67,0/33,0	82,0/13,9/4,1	8,0 (6,1)	60,3/39,7	52,2 (23,1)
M = Mittelwert, SD = Standardabweichung; N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population II/III = Schweregrad nach GOLD 2008 Klassifizierung. Exazerbationen = patientenberichtete Exazerbationshistorie. Datenquelle: Zusatzauswertungen T01_GBA_1.pdf (ACLIFORM: Tabelle 1.1.2.2. und 1.1.3.2., AUGMENT: Tabelle 1.1.2.3. und 1.1.3.3.)									

Tabelle 4-12: Exazerbationshistorie der bewertungsrelevanten Patientenpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Schweregrad	COPD-Exazerbationen im Vorjahr vor Screening		
		n (%)		
Gruppe	N	0	1	≥ 2
ACLIFORM (M/40464/30)				
Stufe II				
Aclidinium	124	91 (73,4)	23 (18,5)	10 (8,1)
Formoterol	132	101 (76,5)	23 (17,4)	8 (6,1)
Stufe III				
Aclidinium	49	36 (73,5)	13 (26,5)	-
Formoterol	55	36 (65,5)	19 (34,5)	-
AUGMENT (LAC-MD-31)				
Stufe II				
Aclidinium	117	100 (85,5)	11 (9,4)	6 (5,1)
Formoterol	130	105 (80,8)	17 (13,1)	8 (6,1)
Stufe III				
Aclidinium	71	62 (87,3)	9 (12,7)	-
Formoterol	64	54 (84,4)	10 (15,6)	-
N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population; n = Anzahl Patienten mit Ereignis Datenquelle: Zusatzauswertungen T05_GBA_2.pdf ; Tabelle 5.1				

Die definierte Zielpopulation aus den Zulassungsstudien ACLIFORM (M/40464/30) und AUGMENT (LAC-MD-31) setzt sich aus Patienten der COPD-Schweregrade II und III zusammen, wobei die Patienten der Stufe III weniger als 2 Exazerbationen im Vorjahr aufwiesen.

Ausgeschlossen wurden Patienten, die eine Exazerbation binnen sechs Wochen oder eine Hospitalisierung aufgrund einer Exazerbation binnen drei Monaten vor dem geplanten Studienbesuch erfahren haben.

BDI-Baseline Daten

Der Baseline Dyspnea Index (BDI) ist eine Momentaufnahme und quantifiziert die Symptomatik der Patienten zu Studienbeginn (vgl. Tabelle 4-13). Es werden drei Kategorien erfasst: funktionelle Beeinträchtigung, Schwere einer Aufgabe und das Ausmaß der Anstrengung. Durch den Fragebogen ermittelte Werte reichen von 0 – 12, wobei 0 für eine schwere Beeinträchtigung steht und 12 bedeutet, dass keine Einschränkungen in diesen Kategorien identifiziert wurden [17]. Es ist erkennbar, dass sich die Responder und Nicht-Responder gleichmäßig auf alle Studienarme und Schweregrade verteilen.

Tabelle 4-13: BDI - Focal Score – Werte zu Studienbeginn

Studie		Nicht-Responder (Wert < 1)		Responder (Wert ≥ 1)	
Schweregrad					
Gruppe	N	n	BDI-Wert (SD)	n	BDI-Wert (SD)
ACLIFORM (M/40464/30)					
Stufe II + III					
Aclidinium	173	73	6,9 (1,9)	87	6,7 (2,0)
Formoterol	187	68	6,7 (2,4)	102	6,9 (2,0)
Stufe II					
Aclidinium	124	52	7,1 (2,0)	62	7,1 (1,9)
Formoterol	132	51	7,0 (2,4)	70	6,8 (2,0)
Stufe III					
Aclidinium	49	21	6,6 (1,8)	25	5,9 (2,1)
Formoterol	55	17	5,8 (2,1)	32	7,0 (1,9)
AUGMENT (LAC-MD-31)					
Stufe II + III					
Aclidinium	188	81	6,7 (2,2)	89	6,7 (2,3)
Formoterol	194	88	6,5 (2,4)	94	6,4 (2,4)
Stufe II					
Aclidinium	117	56	6,9 (2,1)	50	6,5 (2,5)
Formoterol	130	55	6,8 (2,3)	66	6,4 (2,5)
Stufe III					
Aclidinium	71	25	6,4 (2,5)	39	6,8 (2,1)
Formoterol	64	33	6,0 (2,5)	28	6,2 (2,1)
BDI = Baseline Dyspnea Index; N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population; n = Anzahl Patienten in der betreffenden Kategorie; SD = Standardabweichung					
Die Differenz aus den Patientenzahlen der ITT-Population (N) und der Summe der Responder und Nicht-Responder (n + n) liegt darin begründet, dass der BDI-Fragebogen von einigen Patienten nicht beantwortet wurde.					
Datenquelle: Zusatzauswertungen T18_GBA_1.pdf					
(M/40644/30: 18.1.1.2. und 18.1.4.2.; LAC-MD-31: 18.1.1.3. und 18.1.4.3)					

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

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

Die dargestellten multizentrischen, doppelblinden, parallelen, aktiv- und Placebo-kontrollierten Studien schlossen erwachsene Patienten ab 40 Jahren mit mittlerer bis schwerer COPD ein, die eine Raucheranamnese von mindestens zehn Packungsjahren aufwiesen. Es wurden in allen Studien patientenrelevante Endpunkte erfasst, die sich auf die Lungenfunktion und die COPD-Symptome inklusive Exazerbationen fokussierten.

Aclidinium wurde in der zugelassenen Dosierung von 322 µg gegen Formoterol in der zugelassenen Dosierung von 12 µg, jeweils zwei Mal täglich verglichen. Um eine optimale Verblindung zu gewährleisten, wurden alle Wirkstoffe und Placebo mit dem Genuair[®] Inhalator appliziert. Für Formoterol wurde in Bioäquivalenzstudien nachgewiesen, dass es keinen Unterschied zwischen der Anwendung von Formoterol im Genuair[®] oder im handelsüblichen Aerolizer[®] gibt (siehe Studienberichte LAC-PK-01 und M273F022).

Mögliche andere langwirksame Bronchodilatoren (LABA oder LAMA) wurden vor der Studie abgesetzt. Gleiches galt für die Anwendung der meisten kurzwirksamen Bronchodilatoren (SAMA und SABA), lediglich die Einnahme von Salbutamol als Bedarfsmedikation war in allen Studien erlaubt. Eine begleitende Therapie mit Corticosteroiden war grundsätzlich möglich, wenn diese mindestens vier Wochen vor der ersten Visite eingeleitet wurde.

Die dargestellten Populationen enthalten gemäß der Festlegung für dieses Dossier die Patienten der Stufe II und der Stufe III mit weniger als 2 Exazerbationen, die keine ICS-Begleittherapie erhalten oder erhalten haben.

Die eingeschlossenen Patienten sind im Mittel 63 Jahre alt, der größere Teil von ihnen ist männlich (circa 60 %) und zwei Drittel weisen den COPD-Schweregrad II auf. Im Schnitt haben die Patienten eine Raucherhistorie von knapp 40 (in ACLIFORM) bis über 50 Packungsjahren (in AUGMENT). Die mittlere Erkrankungsdauer beträgt acht Jahre. Die überwiegende Mehrzahl der Patienten hatte im Jahr vor dem Screening keine Exazerbation, insgesamt 65,5 % bis 87,3 % über die Studienarme verteilt. Eine Exazerbation im Vorjahreszeitraum hatten 9,4 % bis 18,5 % der Patienten in Stufe II bei Studienbeginn und 12,7 % bis 34,5 % der schwer erkrankten Patienten (entspricht Stufe III). Die definierte Zielpopulation schließt auch Patienten mit COPD-Schweregrad II ein, die zwei oder mehr als zwei Exazerbationen im Vorjahr aufwiesen. Deren Anteil war mit 5,1 % bis 8,1 % gleichmäßig über die Studienarme verteilt.

Das Ausmaß der Atemnot der Patienten zu Studienbeginn wurde mit dem BDI-Wert ermittelt: die Ergebnisse im Rahmen von 5,8 bis 7,1 (von insgesamt 12 möglichen Punkten) in den verschiedenen Studien und Schweregraden zeigen eine mäßige bis deutliche Ausprägung der Atemnot innerhalb der Studienpopulation.

Die erfassten Charakteristika sind gleichmäßig über die Studienarme verteilt. In die beiden Zulassungsstudien über 24 Wochen wurden gemäß den Einschlusskriterien ausschließlich Patienten eingeschlossen, die auch den Diagnosekriterien für COPD der deutschen nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) entsprechen [13]. Die COPD ist eine Erkrankung des Alters und die meisten Betroffenen sind Raucher oder ehemalige Raucher [14].

Die bewertungsrelevante Gesamtpopulation dieses Dossiers hat mit Patienten der Stufe II und der Stufe III mit weniger als 2 Exazerbationen über 90 %¹⁷ aller Patienten abgedeckt, die lt. Leitlinien mit langwirksamen Bronchodilatoren behandelt werden. Der hohe prozentuale Anteil erlaubt die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext in der COPD. Zudem ist durch den hohen Anteil der nach Ethnizität der deutschen Bevölkerung entsprechenden Studienteilnehmer eine Übertragbarkeit gegeben.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
<Studie 1>	<ja/nein / unklar>	<ja/nein / unklar>	<ja/nein / unklar>	<ja/nein / unklar>	<ja/nein / unklar>	<ja/ nein>	<hoch/ niedrig>
ACLIFORM (M/40464/30)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
AUGMENT (LAC-MD-31)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

¹⁷ Die in Modul 3, Tabelle 3-16 dargestellte Anzahl an GKV-Patienten in der Zielpopulation (COPD-Patienten Stufe II und Patienten Stufe III mit weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr) in Höhe von 2 342 790 COPD-Patienten im Mittel entspricht 91,67 % aller COPD-Patienten der Stufen II-IV in der GKV.

Bei den Studien ACLIFORM und AUGMENT lagen eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und eine Verdeckung der Gruppenzuteilung vor. Es gab weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte. Außerdem war die Studienbehandlung für Patient, Behandler und Endpunkterheber vollständig verblindet. Aus den genannten Gründen wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für die Studien ACLIFORM und AUGMENT als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkte	Mortalität	Morbidität			Lebensqualität	Unerwünschte Ereignisse			
		Dyspnoe	COPD Symptome	Exazerbationen					
Operationalisierung	Gesamt mortalität	TDI-Responder	E-RS-Responder	Moderate COPD-Exazerbationen (HCRU)	Schwere COPD-Exazerbationen (HCRU)	SGRQ-Responder	Unerwünschte Ereignisse	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Abbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen
Studie									
ACLIFORM (M/40464/30)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
AUGMENT (LAC-MD-31)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

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

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

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

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

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

4.3.1.3.1.1 Endpunkt – Mortalität

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

Tabelle 4-16: Operationalisierung des Endpunktes ‚Mortalität‘

Studie	Operationalisierung
ACLIFORM (M/40464/30) und AUGMENT (LAC-MD-31)	Der Endpunkt Mortalität ist definiert als Anzahl von Todesfällen jeglicher Ursache, die im Verlauf der Studie oder 30 Tage nach Gabe der letzten Medikation auftraten. Der Endpunkt Mortalität wurde als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis erfasst.

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

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

Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch/niedrig>	<ja/nein / unklar>	<ja/nein / unklar>	<ja/nein / unklar>	<ja/nein>	<hoch/niedrig>
ACLIFORM (M/40464/30)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
AUGMENT (LAC-MD-31)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird für die Studien ACLIFORM und AUGMENT als niedrig eingeschätzt, da alle Endpunkte verblindet erhoben wurden, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte gab.

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

Zur Erläuterung der Vorgehensweise und der zugrunde gelegten Methodik vgl. Abschnitt 4.2.5.2.4.

Tabelle 4-18: Ergebnisse für Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Aclidinium N n (%)	Formoterol N n (%)	Vergleich Aclidinium vs. Formoterol ^a			
			OR [95%-KI] p-Wert	Peto OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
ACLIFORM (M/40464/30)						
Stufe II + III	174 0 (0,0)	187 1 (0,5)	- ^b	0,15 [0,00; 7,33] 0,335	- ^b	-0,005 [-0,016; 0,005] 0,316
AUGMENT (LAC-MD-31)						
Stufe II + III	188 2 (1,1)	194 0 (0,0)	- ^b	7,67 [0,48; 123,1] 0,150	- ^b	0,011 [-0,004; 0,025] 0,155
N = Anzahl der Patienten im Full Analysis Set (FAS); n = Todesfälle. a: Odds Ratio, Peto-OR, Risk Ratio und Risk Difference ermittelt aus Vierfeldertafeln (vgl. 4.2.5.2.4.2). b: Modell weist bei diesen Werten keine Konvergenz auf. Interaktionstests nach Schweregrad sind aufgrund der geringen Ereigniszahl nicht durchführbar. Datenquelle: Zusatzauswertungen T02_GBA_2.pdf (M/40464/30: Tabelle 36.3.1.2.1.; LAC-MD-31: Tabelle 36.3.1.3.1.)						

1) Darstellung der Einzelstudien

a) Ergebnisse der Gesamtpopulation

In der hier dargestellten bewertungsrelevanten Patientenpopulation wurden insgesamt drei Todesfälle beobachtet. In der Studie ACLIFORM verstarb ein Patient im Formoterol-Arm und in AUGMENT zwei Patienten unter Aclidinium.

Die Todesfälle in der gesamten Studienpopulation sind in Modul 5 zu finden.

Aufgrund der sehr geringen Zahl an Ereignissen lassen sich aus dem Endpunkt Mortalität keine Aussagen zum Zusatznutzen ableiten.

b) Effektmodifikation bzgl. COPD-Schweregrad

Der Test auf Interaktion ist aufgrund der sehr geringen Ereigniszahlen nicht durchführbar.

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

2) Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Studien ACLIFORM und AUGMENT

Die Untersuchung der Heterogenität der Studien hinsichtlich der Ergebnisse des betrachteten Endpunktes Mortalität liefert einen p-Wert von 0,0861, was per statistischer Definition einem Hinweis entspricht. Durch die geringe Anzahl an aufgetretenen Ereignissen lässt sich diese Heterogenität jedoch höchstwahrscheinlich mit dem Auftreten natürlicher Schwankungen erklären. Da es im Weiteren keine Hinweise für eine verzerrte Berichterstattung gibt, werden die Ergebnisse zusammenfassend dargestellt (Tabelle 4-19).

Tabelle 4-19: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Acclidinium N n (%)	Formoterol N n (%)	Vergleich Acclidinium vs. Formoterol ^a			
			OR [95%-KI] p-Wert	Peto OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
ACLIFORM (M/40464/30) + AUGMENT (LAC-MD-31)						
<i>Test auf Heterogenität</i>			<i>p = 0,0861</i>			
Stufe II + III	362 2 (0,6)	381 1 (0,3)	2,11 [0,19; 23,38] 0,543	2,05 [0,21; 19,83] 0,533	2,10 [0,19; 23,11] 0,543	0,003 [-0,006; 0,012] 0,537
<i>Interaktionstest Schweregrad^b</i>			<i>p = 0,4013</i>			
N = Anzahl der Patienten im Full Analysis Set (FAS); n = Todesfälle.						
a: Odds Ratio, Peto-OR, Risk Ratio und Risk Difference ermittelt aus Vierfeldertafeln (vgl. 4.2.5.2.4.2).						
b: Interaktion bzgl. COPD-Schweregrad; ermittelt mit Breslow-Day-Tarone-Test.						
Datenquelle: Zusatzauswertungen; T02_GBA_2.pdf (Tabellen 36.3.1.1.1. und 36.3.4.1.1.)						

a) Ergebnisse der Gesamtpopulation

In den Studien ereigneten sich drei Todesfälle, die im oberen Abschnitt beschrieben wurden. Das Ergebnis der Meta-Analyse ist nicht signifikant (p(OR) = 0,543)

b) Effektmodifikation bzgl. COPD-Schweregrad

Der Schweregrad hatte in den Studien keinen Einfluss auf das Auftreten von Todesfällen ($p = 0,4013$). Somit werden keine nach Schweregrad unterteilten Ergebnisse dargestellt.

3) Fazit

Die IPD-Meta-Analyse bestätigt das Ergebnis der Einzelstudien, wonach kein bedeutsamer Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hinsichtlich der Mortalität festzustellen ist.

4.3.1.3.1 Endpunkt – TDI-Responder

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

Tabelle 4-20: Operationalisierung des Endpunktes ‚TDI-Responder‘

Studie	Operationalisierung
ACLIFORM (M/40464/30) und AUGMENT (LAC-MD-31)	<p>Der BDI (Baseline Dyspnea Index) und der TDI (Transition Dyspnea Index) sind Fragebögen, die der Bewertung der Schwere der Atemnot (Dyspnoe) dienen.</p> <p>Der BDI erhebt die Schwere der Atemnot zu Beginn der Studie. Der Score reicht von 0 bis 12. Je niedriger der Wert ist, desto schwerwiegender wird die Atemnot eingeschätzt.</p> <p>Der Transition Dyspnea Index (TDI) misst die Veränderung der Schwere der Atemnot in Bezug zum Studienbeginn. Der Score enthält drei Kategorien, die jeweils von -3 (Verschlechterung) bis +3 (Verbesserung) bewertet werden können.</p> <p>Der aus der Summe aller drei Kategorien ermittelte TDI-Gesamtscore gibt Auskunft über die Verschlechterung (max. -9), keine Änderung (0) oder Verbesserung (max. +9) der Dyspnoe.</p> <p>Zur Ermittlung des BDI bzw. TDI wird der Patient von einem mit der Thematik vertrauten Interviewer mittels standardisierter offener Fragen interviewt. Der Interviewer hat keine Kenntnis über die Zugehörigkeit des Patienten zu einer Behandlungsgruppe.</p> <p>Der BDI und TDI wird jeweils vor der Gabe des Prüfmedikamentes und vor dem Ausfüllen anderer Fragebögen (SGRQ, EQ-5D) ermittelt. Die Erhebung des BDI fand zur Baseline, die Ermittlung des TDI fand in Wochen 4, 12 und 24 statt.</p> <p>Eine Verbesserung der Atemnot wird dann als klinisch relevant angesehen, wenn der TDI-Gesamtscore ≥ 1 ist [49].</p> <p>Entsprechend sind TDI-Responder als Patienten mit einem TDI-Gesamtscore von ≥ 1 definiert.</p> <p>Im Dossier werden Ergebnisse zu den beiden Endpunkten</p> <ul style="list-style-type: none"> • TDI-Responder (direkt im Anschluss) • TDI-Gesamtscore (Modul 5) <p>separat dargestellt.</p> <p>Die Auswertung des Endpunktes TDI-Responder erfolgt mittels eines logistischen Regressionsmodells.</p>

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

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

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für TDI-Responder in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch/niedrig>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein>	<hoch/niedrig>
ACLIFORM (M/40464/30)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
AUGMENT (LAC-MD-31)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird für die Studien ACLIFORM und AUGMENT als niedrig eingeschätzt, da alle Endpunkte doppelt verblindet erhoben wurden, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte gab (Tabelle 4-22).

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

Zur Erläuterung der Vorgehensweise und der zugrunde gelegten Methodik vgl. Abschnitt 4.2.5.2.4.

Tabelle 4-22: Ergebnisse für TDI-Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Acclidinium	Formoterol	Vergleich Acclidinium vs. Formoterol
COPD-Stufe	N_{CC}/N_{FAS} n (%)	N_{CC}/N_{FAS} n (%)	OR ^c [95%-KI] p-Wert
ACLIFORM (M/40464/30)			
Stufe II + III ^a	152/174 82 (53,9)	158/187 100 (63,3)	0,638 [0,366; 1,113] 0,1134
Interaktionstest Schweregrad ^d			$p = 0,7213$
AUGMENT (LAC-MD-31)			
Stufe II + III ^a	150/188 82 (54,7)	154/194 80 (51,9)	1,127 [0,637; 1,994] 0,6806
Interaktionstest Schweregrad ^d			$p = 0,0739$
Stufe II + III ^b	150/188 82 (54,7)	154/194 80 (51,9)	1,325 [0,724; 2,424] 0,3618
Stufe II ^b	94/117 48 (51,1)	105/130 58 (52,2)	0,764 [0,373; 1,562] 0,460
Stufe III ^b	56/71 34 (60,7)	49/64 22 (44,9)	2,298 [0,868; 6,084] 0,0940
<p>N_{CC} = Anzahl Patienten mit einem TDI-Wert nach 24 Wochen. N_{FAS} = Gesamtzahl Patienten im Full Analysis Set (FAS). n = Patienten mit einem TDI-Gesamtscore ≥ 1 (deskriptive Darstellung auf Basis der N_{CC}-Population wird aus Gründen der transparenten Darstellung aufgeführt, dient aber nicht der Kalkulation des Odds Ratios).</p> <p>a: Ergebnisse des <i>a priori</i> definierten logistischen Regressionsmodells (vgl. 4.2.5.2.4.2). b: Ergebnisse des um den Effektmodifikator COPD-Schweregrad erweiterten logistischen Regressionsmodells (vgl. 4.2.5.2.4). c: Odds Ratio, ermittelt durch logistische Regression unter Berücksichtigung fehlender Werte mittels Direct-Likelihood-Methode [50] auf Basis der N_{FAS}-Population (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.4). d: Interaktion bzgl. COPD-Schweregrad; ermittelt mit Breslow-Day-Tarone-Test.</p> <p>Datenquelle: Zusatzauswertungen; T12_GBA_2.pdf (M/40464/30: Tabellen 12.1.3.2.; 12.4.2.1., LAC-MD-31: Tabellen 12.1.4.2.; 12.4.3.1.; 12.4.3.3.)</p>			

1) Darstellung der Einzelstudien

a) Ergebnisse der Gesamtpopulation

In der Studie ACLIFORM ist ein numerischer Vorteil für den Anteil der Responder im Formoterol-Arm zu sehen, der jedoch in der primär geplanten Regressionsanalyse nicht statistisch signifikant ist (63,3 % vs. 53,9 % unter Acclidinium; $p = 0,113$). In der Studie AUGMENT hingegen zeigt sich ein numerischer Vorteil für die Behandlung mit Acclidinium (54,7 % vs. 51,9 % unter Formoterol; $p = 0,681$) (Tabelle 4-23).

b) Effektmodifikation bzgl. COPD-Schweregrad

Die Studie ACLIFORM zeigt keinen Hinweis oder Beleg für eine Interaktion bzgl. des Schweregrades ($p = 0,7213$). Für AUGMENT wurde ein Hinweis auf Effektmodifikation ermittelt ($p = 0,0739$): während die Ergebnisse in der Stufe II mit 51,1 % vs. 52,2 % keinen bedeutsamen Unterschied erkennen lassen, ist in Stufe III ein hoher numerischer Vorteil im Acclidinium-Arm zu erkennen (60,7 % vs. 44,9 % Responder für Acclidinium bzw. Formoterol). Die Ergebnisse sind jedoch nicht signifikant ($p = 0,094$). Es lässt sich insgesamt kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen aus diesen Daten ableiten (Tabelle 4-23).

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

2) Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Studien ACLIFORM und AUGMENT

Die Untersuchung der Heterogenität der Studien hinsichtlich der Ergebnisse des betrachteten Endpunktes liefert einen p-Wert von 0,1438 (Tabelle 4-23). Es ist vorstellbar, dass die Heterogenität der Studien bedingt ist durch die Durchführung in den verschiedenen Zentren, das heißt, dass regionale Effekte eine Rolle spielen. Da es keine Hinweise für eine verzerrte Berichterstattung gibt, werden die Ergebnisse zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 4-23: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für TDI-Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Acclidinium	Formoterol	Vergleich Acclidinium vs. Formoterol
COPD-Stufe	N_{CC}/N_{FAS} n (%)	N_{CC}/N_{FAS} n (%)	OR ^b [95%-KI] p-Wert
ACLIFORM (M/40464/30) und AUGMENT (LAC-MD-31)			
<i>Test auf Heterogenität</i>			$p = 0,1438$
Stufe II + III ^a	302/362 164 (54,3)	312/381 180 (57,7)	0,848 [0,570; 1,261] 0,4149
<i>Interaktionstest Schweregrad^c</i>			$p = 0,2505$
<p>N_{CC} = Anzahl Patienten mit einem TDI-Wert nach 24 Wochen. N_{FAS} = Gesamtzahl Patienten im Full Analysis Set (FAS). n = Patienten mit einem TDI-Gesamtscore ≥ 1 (deskriptive Darstellung auf Basis der N_{CC}-Population wird aus Gründen der transparenten Darstellung aufgeführt, dient aber nicht der Kalkulation des Odds Ratios).</p> <p>a: Ergebnisse des <i>a priori</i> definierten logistischen Regressionsmodells (vgl. 4.2.5.2.4.2). b: Odds Ratio, ermittelt durch logistische Regression unter Berücksichtigung fehlender Werte mittels Direct-Likelihood-Methode [50] auf Basis der N_{FAS}-Population (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.4). c: Interaktion bzgl. COPD-Schweregrad; ermittelt mit Breslow-Day-Tarone-Test.</p> <p>Datenquelle: Zusatzauswertungen T12_GBA_2.pdf (Tabellen 12.1.2.1., 12.1.2.3., 12.4.1.1.)</p>			

a) Ergebnisse der Gesamtpopulation

Die Meta-Analyse zeigt einen numerischen Vorteil für die Behandlung mit Formoterol (57,7 % Responder vs. 54,3 % unter Acclidinium). Das Ergebnis der primär geplanten Auswertung auf Basis der FAS-Population ist nicht signifikant ($p = 0,415$).

b) Effektmodifikation bzgl. COPD-Schweregrad

Der Interaktionstest zeigt mit einem p-Wert von 0,2505 keinen Beleg oder Hinweis auf eine Effektmodifikation bzgl. des COPD-Schweregrades. Aufgrund dessen werden keine Subgruppenanalysen dargestellt.

3) Fazit

Insgesamt ist auf Ebene des Endpunktes TDI-Responder kein relevanter Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen zu erkennen.

4.3.1.3.1.3 Endpunkt – E-RS-Responder

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

Tabelle 4-24: Operationalisierung des Endpunktes ‚E-RS-Responder‘

Studie	Operationalisierung
ACLIFORM (M/40464/30) und AUGMENT (LAC-MD-31)	<p>Der E-RS (EXACT Respiratory Symptoms) ist ein validierter Fragebogen zur Messung des Effektes einer Behandlung auf die Schwere der respiratorischen Symptome bei Patienten mit einer stabilen COPD, der entsprechend der Leitlinien für patientenberichtete Endpunkte der europäischen und US-amerikanischen Zulassungsbehörden entwickelt wurde.</p> <p>Der Fragebogen besteht aus 11 Fragen, die von den Patienten anhand von 5 Antwortkategorien (Fragen 1-8) bzw. 6 Antwortkategorien (Fragen 9-11) bewertet werden. Der Summenscore (E-RS-Gesamtscore) aller 11 Fragen reicht von 0-40, wobei höhere Werte für eine größere Symptombelastung stehen.</p> <p>Die Antworten werden von den Patienten in einem elektronischen Patiententagebuch in ihrer eigenen Sprache dokumentiert. Der Fragebogen wird vom Patienten jeden Tag (beginnend an dem Tag der Eingangsuntersuchung) vor dem zu Bett gehen ausgefüllt.</p> <p>Die gesammelten Daten wurden nach jeder Sitzung an CRF Health übermittelt und waren während der gesamten Studiendauer für das Untersuchungsteam online einsehbar.</p> <p>Eine Reduktion des E-RS-Gesamtscores um mindestens 3,35 Punkte wird als relevante Verbesserung angesehen [21]. Neben dem E-RS-Gesamtscore können auch Subscores zu den Symptomkomplexen gebildet werden, für die die folgenden Responsekriterien validiert sind [21; 28]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Symptomkomplex Atemlosigkeit (Frage 7-11, Scorerange 0-17): Responsekriterium: Reduktion um $\geq 1,85$ Punkte • Symptomkomplex Husten und Auswurf (Frage 2-4, Scorerange 0-11): Responsekriterium: Reduktion um $\geq 1,15$ Punkte • Symptomkomplex Brustsymptome (Frage 1, 5-6, Scorerange 0-12): Responsekriterium: Reduktion um $\geq 1,05$ Punkte <p>Im Dossier werden folgende Endpunkte dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • E-RS-Responder (direkt im Anschluss) • E-RS Gesamtscore, E-RS-Symptomkomplex (Atemlosigkeit, Husten und Auswurf, sowie Brustsymptome: Modul 5)

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

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

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für E-RS-Responder in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch/niedrig>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein>	<hoch/niedrig>
ACLIFORM (M/40464/30)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
AUGMENT (LAC-MD-31)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird für die Studien ACLIFORM und AUGMENT als niedrig eingeschätzt, da alle Endpunkte verblindet erhoben wurden, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte gab.

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

Zur Erläuterung der Vorgehensweise und der zugrunde gelegten Methodik vgl. Abschnitt 4.2.5.2.4.

Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt E-RS-Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Acclidinium	Formoterol	Vergleich Acclidinium vs. Formoterol
COPD-Stufe	N_{CC}/N_{FAS} n (%)	N_{CC}/N_{FAS} n (%)	OR ^b [95%-KI] p-Wert
ACLIFORM (M/40464/30)			
Stufe II + III ^a	171/174 50 (29,2)	184/187 54 (29,3)	0,910 [0,518; 1,599] 0,7417
<i>Interaktionstest Schweregrad^c</i>			$p = 0,7196$
AUGMENT (LAC-MD-31)			
Stufe II + III ^a	184/188 64 (34,8)	191/194 49 (25,7)	1,625 [0,964; 2,739] 0,0682
<i>Interaktionstest Schweregrad^c</i>			$p = 0,9875$
<p>N_{CC} = Anzahl Patienten mit einem E-RS-Wert zum Ende der Studie (nach 24 Wochen). N_{FAS} = Gesamtzahl Patienten im Full Analysis Set (FAS). n = Patienten mit einer Reduktion des E-RS-Gesamtscores $\geq 3,35$ (deskriptive Darstellung auf Basis der N_{CC}-Population wird aus Gründen der transparenten Darstellung aufgeführt, dient aber nicht der Kalkulation des Odds Ratios). a: Ergebnisse des <i>a priori</i> definierten logistischen Regressionsmodells (vgl. 4.2.5.2.4.2). b: Odds Ratio, ermittelt durch logistische Regression unter Berücksichtigung fehlender Werte mittels Direct-Likelihood-Methode [50] auf Basis der N_{FAS}-Population (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.4). c: Interaktion bzgl. COPD-Schweregrad; ermittelt mit Breslow-Day-Tarone-Test. Datenquelle: Zusatzauswertungen T18_GBA_2.pdf (M/40464/30: Tabellen 18.1.1.2.3., 18.1.4.2.1., LAC-MD-31: Tabellen 18.1.1.3.3., 18.1.4.3.1.)</p>			

1) Darstellung der Einzelstudien

a) Ergebnisse der Gesamtpopulation

In der Studie ACLIFORM ist kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen erkennbar (vgl. Tabelle 4-26). Der Anteil an Respondern ist mit 29,2 % und 29,3 % vergleichbar für Acclidinium und Formoterol. In AUGMENT hingegen zeigt der Studienarm mit Acclidinium einen numerischen Vorteil im Endpunkt E-RS-Responder: hier haben 34,8 % der Patienten eine Änderung ≥ 1 im Gesamtscore, im Gegensatz zu Formoterol mit 25,7 % Responderquote. Dieses Ergebnis ist jedoch in der Auswertung der FAS-Population nicht signifikant ($p = 0,068$). An dieser Stelle sei auf die signifikanten Subgruppenergebnisse für die Gruppe der Patienten ≥ 65 Jahren hingewiesen, welche mit 36,0 % vs. 18,1 % Responder einen signifikanten Vorteil von Acclidinium gezeigt haben (Ergebnisse siehe Tabelle 4-54 im Abschnitt 4.3.1.3.3.3).

b) Effektmodifikation bzgl. COPD-Schweregrad

Der Interaktionstest zeigt in keiner Studie einen Beleg ($p \leq 0,05$) oder Hinweis ($p \leq 0,2$) auf eine Effektmodifikation bzgl. des COPD-Schweregrades. Aufgrund dessen werden keine Subgruppenanalysen dargestellt.

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

2) Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Studien ACLIFORM und AUGMENT

Die Untersuchung der Heterogenität der Studien hinsichtlich der Ergebnisse des betrachteten Endpunktes liefert einen p-Wert von 0,1379 (Tabelle 4-27). Es ist vorstellbar, dass die Heterogenität der Studien in den verschiedenen Zentren begründet liegt, das heißt, dass regionale Effekte eine Rolle spielen, weil zum Beispiel die Empfindung der COPD-Symptome verschieden bewertet wird. Da es keine Hinweise für eine verzerrte Berichterstattung oder mögliche inhaltliche Faktoren gibt, welche die Interaktion erklären, werden die Ergebnisse zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 4-27: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für den Endpunkt E-RS-Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studien	Acclidinium	Formoterol	Vergleich Acclidinium vs. Formoterol
COPD-Stufe	N_{CC}/N_{FAS} n (%)	N_{CC}/N_{FAS} n (%)	OR ^b [95%-KI] p-Wert
ACLIFORM (M/40464/30) und AUGMENT (LAC-MD-31)			
Test auf Heterogenität			$p = 0,1379$
Stufe II + III ^a	355/362 114 (32,1)	375/381 103 (27,5)	1,215 [0,830; 1,778] 0,3161
Interaktionstest Schweregrad ^c			$p = 0,8838$
<p>N_{CC} = Anzahl Patienten mit einem E-RS-Wert zum Ende der Studie (nach 24 Wochen). N_{FAS} = Gesamtzahl Patienten im Full Analysis Set (FAS). n = Patienten mit einer Reduktion des E-RS-Gesamtscores $\geq 3,35$ (deskriptive Darstellung auf Basis der N_{CC}-Population wird aus Gründen der transparenten Darstellung aufgeführt, dient aber nicht der Kalkulation des Odds Ratios). a: Ergebnisse des <i>a priori</i> definierten logistischen Regressionsmodells (vgl. 4.2.5.2.4.2). b: Odds Ratio, ermittelt durch logistische Regression unter Berücksichtigung fehlender Werte mittels Direct-Likelihood-Methode [50] auf Basis der N_{FAS}-Population (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.4). c: Interaktion bzgl. COPD-Schweregrad; ermittelt mit Breslow-Day-Tarone-Test. Datenquelle: Zusatzauswertungen T18_GBA_2.pdf (Tabellen 18.1.1.1.1., 18.1.1.1.3., 18.1.4.1.1.)</p>			

a) Ergebnisse der Gesamtpopulation

In der Meta-Analyse zeigt sich ein numerischer Vorteil für die Behandlung mit Acclidinium (32,1 % vs. 27,5 % Responder unter Formoterol), der jedoch in der primär geplanten Regressionsanalyse nicht signifikant ist ($p = 0,316$).

b) Effektmodifikation bzgl. COPD-Schweregrad

Der Interaktionstest zeigt mit einem $p = 0,8838$ keinen Beleg ($p \leq 0,05$) oder Hinweis ($p \leq 0,2$) auf eine Effektmodifikation bzgl. des COPD-Schweregrades. Aufgrund dessen werden keine Subgruppenanalysen dargestellt.

3) Fazit

Der Endpunkt E-RS-Responder zeigt für Acclidinium in der Studie AUGMENT vorteilhafte, aber nur für Patienten ≥ 65 Jahren statistisch signifikante Ergebnisse. In der Studie ACLIFORM ließen sich keine bedeutsamen Unterschiede erkennen. In der Meta-Analyse ist ein numerischer Vorteil zugunsten Acclidiniums zu erkennen ($p = 0,3161$). Das Ansprechen der COPD-Schweregrade war konsistent.

4.3.1.3.1.4 Endpunkt – Anzahl an Patienten mit moderaten COPD-Exazerbationen (HCRU)

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

Tabelle 4-28: Operationalisierung des Endpunktes moderate COPD-Exazerbationen

Studie	Operationalisierung
ACLIFORM (M/40464/30) und AUGMENT (LAC-MD-31)	<p>COPD-Exazerbationen sind durch eine Zunahme bzw. Verschlechterung der COPD-Symptome (Dyspnoe, Husten, Sputumvolumen oder purulentes Sputum) an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Tagen definiert, die eine Änderung der Behandlung erfordern (<i>Health Care Resource Utilisation</i>).</p> <p>Die Exazerbationen wurden von den Studienmitarbeitern bei jeder Untersuchung erfasst. Grundlage hierfür war das durch den Patienten geführte Patiententagebuch. Protokolliert wurden Anfangs- und Enddatum, die erhaltene Behandlung (Antibiotika, systemische Corticosteroide, Erhöhung der Schmerzmedikation), Ergebnis und Krankenhausaufenthalte.</p> <p>Laut Definition trat eine neue COPD-Exazerbation dann auf, wenn der Patient seit seiner letzten Exazerbation mindestens 14 Tage nicht mit oralen Steroiden oder Antibiotika behandelt wurde. Bei weniger als 14 Tagen wurde von einem Rezidiv der vorhergegangenen Exazerbation gesprochen.</p> <p>Es werden folgende Intensitäten von COPD-Exazerbationen unterschieden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leicht: Zunahme der COPD-Symptome an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Tagen, Behandlung durch eigenverantwortliche Erhöhung der gebräuchlichen COPD-Medikation (kurzzeitig wirksamer Bronchodilatator und/oder ICS-Gebrauch). • Moderat: Zunahme der COPD-Symptome an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Tagen, die zwar nicht zu einem Krankenhausaufenthalt führte, aber eine Behandlung mit Antibiotika und/oder systemischen Corticosteroiden bzw. eine Erhöhung der Dosierung von systemischen Corticosteroiden erforderlich machte. • Schwer: Zunahme der COPD-Symptome an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Tagen, die zu einem Aufenthalt im Krankenhaus führten (Übernachtung in Krankenhaus oder Notaufnahme). <p>Im Dossier werden folgende Exazerbationsendpunkte dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl von Patienten mit mindestens einer moderaten COPD-Exazerbation • Anzahl von moderaten COPD-Exazerbationen pro Patientenjahr (Modul 5)

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

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

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für moderate COPD-Exazerbationen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch/niedrig>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein>	<hoch/niedrig>
ACLIFORM (M/40464/30)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
AUGMENT (LAC-MD-31)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird für die Studien ACLIFORM und AUGMENT als niedrig eingeschätzt, da alle Endpunkte doppelt verblindet erhoben wurden, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte gab (Tabelle 4-30).

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

Zur Erläuterung der Vorgehensweise und der zugrunde gelegten Methodik vgl. Abschnitt 4.2.5.2.4.

Tabelle 4-30: Anzahl an Patienten mit mindestens einer moderaten COPD-Exazerbation (HCRU) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Acidinium	Formoterol	Vergleich Acidinium vs. Formoterol
COPD-Stufe	N n (%)	N n (%)	OR ^c [95%-KI] p-Wert
ACLIFORM (M/40464/30)			
Stufe II + III ^a	174 5 (2,9)	187 21 (11,2)	0,258 [0,100; 0,667] 0,0052
<i>Interaktionstest Schweregrad^d</i>			<i>p = 0,5443</i>
Stufe II + III ^b	174 5 (2,9)	187 21 (11,2)	0,214 [0,067; 0,681] 0,0090
Stufe II ^b	125 4 (3,2)	132 13 (9,8)	0,301 [0,101; 0,896] 0,0309
Stufe III ^b	49 1 (2,0)	55 8 (14,5)	0,152 [0,020; 1,172] 0,0707
AUGMENT (LAC-MD-31)			
Stufe II + III ^a	188 18 (9,6)	194 18 (9,3)	1,009 [0,542; 1,877] 0,9782
<i>Interaktionstest Schweregrad^d</i>			<i>p = 0,0669</i>
Stufe II + III ^b	188 18 (9,6)	194 18 (9,3)	0,817 [0,409; 1,631] 0,5665
Stufe II ^b	117 14 (12,0)	130 10 (7,7)	1,530 [0,709; 3,303] 0,2787
Stufe III ^b	71 4 (5,6)	64 8 (12,5)	0,436 [0,138; 1,376] 0,1568
<p>N = Patienten im Full Analysis Set (FAS); n = Patienten mit min. einer mod. Exazerbation. a: Ergebnisse des <i>a priori</i> definierten logistischen Regressionsmodells (vgl. 4.2.5.2.4.2). b: Ergebnisse des um den Effektmodifikator COPD-Schweregrad erweiterten logistischen Regressionsmodells (vgl. 4.2.5.2.4). c: Odds Ratio (OR) ermittelt durch <i>a priori</i> definiertes logistisches Regressionsmodell (vgl. 4.2.5.2.4.2). d: Interaktion bzgl. COPD-Schweregrad; ermittelt mit Breslow-Day-Tarone-Test.</p> <p>Datenquelle: Zusatzauswertungen T07_GBA_2.pdf (M/40464/30: Tabellen 7.1.2.2., 7.4.2.1., 7.4.2.3.; LAC-MD-31: Tabellen 7.1.3.2., 7.4.3.1.; 7.4.3.3.)</p>			

1) Darstellung der Einzelstudien

a) Ergebnisse der Gesamtpopulation

In der Studie ACLIFORM zeigt sich mit 5 vs. 21 Patienten mit mindestens einer moderaten Exazerbation ein signifikanter Vorteil von Acclidinium. So mussten im Verlauf von 24 Wochen nur 2,9 % der mit Acclidinium behandelten Patienten, aber 11,2 % der Patienten aus dem Formoterol-Arm eine über das normale Maß der Krankheitskontrolle hinausgehende ärztliche Betreuung in Anspruch nehmen, bei der Antibiotika und/oder systemische Corticosteroide initiiert bzw. eine Erhöhung der Dosierung von systemischen Corticosteroiden vorgenommen wurden. Der Vorteil von Acclidinium ist mit einem OR von 0,258, 95%-KI: [0,100; 0,667] und dem daraus resultierenden p-Wert von 0,0052 statistisch signifikant.

In der Studie AUGMENT konnte mit 9,6 % vs. 9,3 % für die Gesamtpopulation kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden ($p = 0,9782$).

b) Effektmodifikation bzgl. COPD-Schweregrad

Für die hauptsächlich in Europa durchgeführte Studie ACLIFORM liegt keine Effektmodifikation durch den Schweregrad vor. Zur Verdeutlichung der Ergebnisse werden abweichend von der definierten Methodik die Auswertungen der einzelnen Stufen dargestellt. Es zeigt sich ein konsistent vorteilhafter Behandlungseffekt durch Acclidinium für alle Schweregrade.

Der Interaktionstest zeigt in der Studie AUGMENT einen Hinweis ($p = 0,0669$) auf eine Effektmodifikation bzgl. des COPD-Schweregrades. Für Patienten der Stufe II zeigt sich ein nicht signifikanter leichter Vorteil für Formoterol (7,7 % vs. 12,0 % unter Acclidinium; $p = 0,2787$). In der Stufe III hingegen zeigt sich analog zu den ACLIFORM-Resultaten ein numerischer Vorteil für Acclidinium: mit 4 zu 8 Fällen (5,6 % vs. 12,5 % für Acclidinium vs. Formoterol) hatten die Patienten während der Behandlung mit Acclidinium um etwa die Hälfte weniger moderate Exazerbationen. Dieses Ergebnis ist mit $p = 0,1568$ nicht statistisch signifikant.

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

2) IPD-Meta-Analyse der Studien ACLIFORM und AUGMENT

Die meta-analytische Zusammenfassung der Studien ACLIFORM und AUGMENT auf der Ebene individueller Patientendaten wurde *a priori* geplant und im Studienprotokoll festgelegt. Die einzelnen Studien wurden gemeinsam konzipiert, besaßen ein identisches Protokoll und wurden zeitlich parallel durchgeführt. Neben der gleichen Methodik waren insbesondere die Rekrutierungskriterien und -prozeduren gleich und alle Informationen wurden in der gleichen Weise erfasst. Der Unterschied besteht nur in den Studienregionen; die Studie AUGMENT wurde hauptsächlich in den USA, ACLIFORM größtenteils in Europa durchgeführt.

Der Heterogenitätstest für diesen Endpunkt ist für die Gesamtpopulation mit $p = 0,0122$ (Tabelle 4-31) statistisch signifikant. Dennoch wird zum besseren Verständnis der Ergebnisse im Endpunkt moderate Exazerbationen die Meta-Analyse im Anschluss dargestellt.

Tabelle 4-31: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die Anzahl an Patienten mit mindestens einer moderaten COPD-Exazerbation (HCRU) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Aclidinium	Formoterol	Vergleich Aclidinium vs. Formoterol
COPD-Stufe	N n (%)	N n (%)	OR ^c [95%-KI] p-Wert
ACLIFORM (M/40464/30) und AUGMENT (LAC-MD-31)			
<i>Test auf Heterogenität</i>			$p = 0,0122$
Stufe II + III ^a	362 23 (6,4)	381 39 (10,2)	0,509 [0,288; 0,900] 0,0201
<i>Interaktionstest Schweregrad^d</i>			$p = 0,0691$
Stufe II + III ^b	362 23 (6,4)	381 39 (10,2)	0,512 [0,290; 0,904] 0,0210
Stufe II ^b	242 18 (7,4)	262 23 (8,8)	0,849 [0,470; 1,534] 0,5877
Stufe III ^b	120 5 (4,2)	119 16 (13,4)	0,308 [0,117; 0,815] 0,0177
N = Anzahl der Patienten im Full Analysis Set (FAS). n = Patienten mit mindestens einer moderaten Exazerbation. a: Ergebnisse des <i>a priori</i> definierten logistischen Regressionsmodells für OR (vgl. 4.2.5.2.4.2). b: Ergebnisse des um den Effektmodifikator COPD-Schweregrad erweiterten logistischen Regressionsmodells für OR (vgl. 4.2.5.2.4). c: Odds Ratio (OR) ermittelt durch <i>a priori</i> definiertes logistisches Regressionsmodell (vgl. 4.2.5.2.4.2). d: Interaktion bzgl. COPD-Schweregrad; ermittelt mit Breslow-Day-Tarone-Test. Datenquelle: Zusatzauswertungen T07_GBA_2.pdf (Tabellen: 7.1.1.1., 7.1.1.3., 7.4.1.1., 7.4.1.3.)			

a) Ergebnisse der Gesamtpopulation

In der Auswertung der Gesamtpopulation der Schweregrade II und III zeigt sich mit 23 Patienten im Aclidinium-Arm gegenüber 39 Patienten unter Formoterol ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Aclidinium. Nur 6,4 % der Patienten mit Aclidinium, aber 10,2 % mit Formoterol haben eine moderate Exazerbation im Studienzeitraum erlitten. Dies entspricht einem Odds Ratio von 0,509 und einem 95%-KI: [0,288; 0,900]. Damit ist der Endpunkt moderate Exazerbationen für die gesamte bewertungsrelevante Population mit $p = 0,0201$ statistisch signifikant. Es besteht allerdings Heterogenität zwischen den Studien

($p = 0,0122$). Ferner gibt es einen Hinweis auf eine Effektmodifikation bzgl. COPD-Schweregrad. Deshalb ist die separate Betrachtung der Schweregrade II und III maßgeblich für die Ableitung des Zusatznutzens.

b) Effektmodifikation bzgl. COPD-Schweregrad

Der Interaktionstest zeigt einen Hinweis ($p = 0,0691$) für eine Effektmodifikation bzgl. des COPD-Schweregrades. Die Auswertung der Subgruppen der Patienten in den verschiedenen Schweregraden zeigt eine homogene Effektrichtung: in Stufe II ist das Ergebnis mit 18 vs. 23 Patienten (7,4 % mit Acclidinium vs. 8,8 % mit Formoterol; $p = 0,5877$) numerisch vorteilhaft für Acclidinium, jedoch nicht statistisch signifikant.

Bei den Patienten mit einer schweren COPD (Stufe III) gibt es in der IPD-Meta-Analyse einen starken und statistisch signifikanten Effekt zugunsten von Acclidinium: 4,2 % vs. 13,2 % der Patienten erlitten eine moderate Exazerbation (OR 0,308). Das 95%-Konfidenzintervall beträgt [0,117; 0,815] und der resultierende p-Wert lautet $p = 0,0177$. Wie im Methodenteil beschrieben, wird im Folgenden eine Random-Effects-Meta-Analyse für Patienten der Stufe III vorgenommen, deren Ergebnisse mittels Forest-Plot dargestellt werden.

3) Darstellung der Random-Effects-Meta-Analyse und des Forest-Plots

Die Heterogenität zwischen den Studien ist offenbar verursacht durch die Ergebnisse der Patienten in Stufe II und findet sich in der Random-Effects-Meta-Analyse für die Stufe III nicht ($I^2 = 0\%$; $p = 0,3294$). Deren Durchführung ist daher *lege artis*. Die meta-analytische Betrachtung der Ergebnisse der Patienten in Stufe III mithilfe der Random-Effects-Methode zeigt ebenso wie die *a priori* geplante IPD-Regressionsanalyse einen signifikanten Vorteil für Patienten unter Acclidinium.

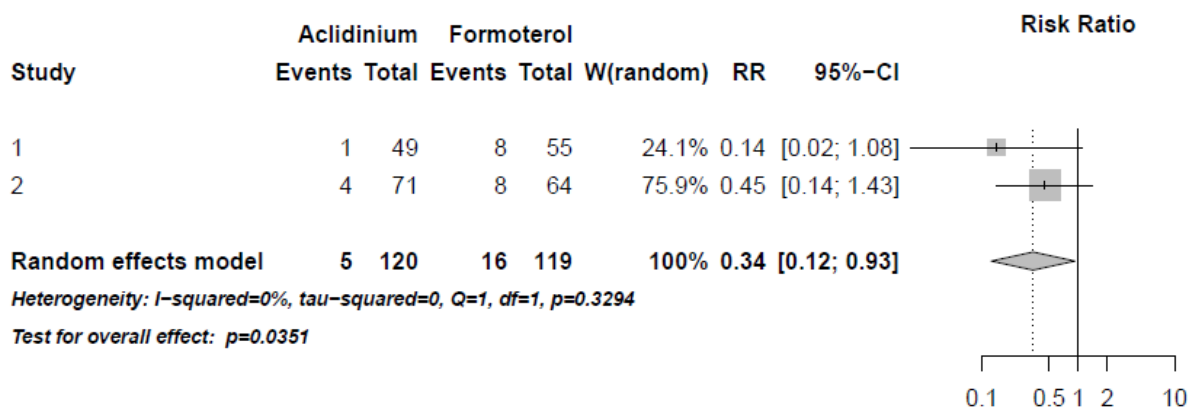


Abbildung 4-4: Forest-Plot für moderate Exazerbationen (Stufe III mit < 2 Exazerbationen), Ergebnisse der Random-Effects-Meta-Analyse

Die Random-Effects-Meta-Analyse ermittelt aus dem Auftreten von 5 vs. 16 Ereignissen (Aclidinium vs. Formoterol) ein relatives Risiko von $RR = 0,34$ und ein 95%-KI: [0,12; 0,93]. Folglich ist dieses Ergebnis mit einem p-Wert von 0,0351 signifikant zugunsten von Aclidinium.

4) Fazit

Die Ergebnisse der *a priori* geplanten Regressionsanalyse werden durch die Random-Effects-Meta-Analyse mit Forest-Plot bestätigt. Aclidinium ist Formoterol überlegen und zeigt bei den Patienten mit schwerer COPD mit < 2 Exazerbationen im Jahr eine 66%ige Reduktion des relativen Risikos, eine moderate Exazerbation zu erleiden. Dieses Ergebnis ist in der Meta-Analyse der beiden pivotalen Studien mit insgesamt 239 Patienten statistisch signifikant.

Exazerbationen bedeuten einen plötzlichen, stark spürbaren Eingriff in das Leben der Patienten – einschl. Antibiose und/oder systemische Corticosteroide. Exazerbationen sind eine Verschlimmerung der Krankheitslast durch die COPD, durch die die Patienten eine Zunahme ihrer persistenten Atemnot erleiden, häufig verbunden mit vermehrtem Husten und einer Zunahme der Menge und Viskosität des Sputums. Die weiteren Symptome sind ein starkes Engegefühl im Brustraum und gelegentlich Fieber und sogar Ödeme [14; 22]. Mit der Häufigkeit des Auftretens der Exazerbationen korreliert zudem der klinisch messbare Abfall der Lungenfunktion [24] und Exazerbationen beschleunigen das Fortschreiten der Erkrankung, für die es noch keine Heilung gibt. Da Exazerbationen auch immer ein Risikofaktor für das Auftreten zukünftiger Exazerbationen sind, wird der Teufelskreislauf der Patienten mit COPD kontinuierlich durchschritten und verschlimmert. Das Risiko eine Exazerbation zu erleiden steigt mit der Krankheitsprogression: so haben Patienten in Stufe III schon ein zwei- bis dreifach erhöhtes Risiko einer Hospitalisierung aufgrund einer Exazerbation gegenüber den Patienten in Stufe II. Außerdem tragen die Patienten mit schwerer COPD ein 15%iges Risiko, binnen drei Jahren nach einer Exazerbation zu versterben [14].

Die Verringerung von Exazerbationen ist für die Patienten unmittelbar spürbar und daher eines der Therapieziele in der Behandlung der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung, die in nationalen und internationalen Leitlinien definiert werden [13; 14]. Damit stellt die Reduktion der Anzahl der moderaten Exazerbationen einen patientenrelevanten Vorteil dar, aus dem ein Zusatznutzen für Aclidinium abgeleitet wird. Aus den genannten Gründen wurden moderate Exazerbationen in den Beschlüssen des G-BA sowohl zur Kombination von Aclidinium mit Formoterol als auch zu Indacaterol mit Glycopyrronium als patientenrelevant angesehen [51; 52].

Die bewertungsrelevante Gesamtpopulation dieses Dossiers hat mit Patienten der Stufe II und der Stufe III mit weniger als 2 Exazerbationen über 90 %¹⁸ der Patienten eingeschlossen, die lt. Leitlinien mit langwirksamen Bronchodilatoren behandelt werden. Dies erlaubt die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungsalltag. Zudem ist durch den hohen Anteil der nach Ethnizität der deutschen Bevölkerung entsprechenden Studienteilnehmer eine Übertragbarkeit gegeben.

4.3.1.3.1.5 Endpunkt – Anzahl an Patienten mit schweren COPD-Exazerbationen (HCRU)

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

Tabelle 4-32: Operationalisierung von Endpunkt schwere Exazerbationen

Studie	Operationalisierung
<p>ACLIFORM (M/40464/30)</p> <p>und</p> <p>AUGMENT (LAC-MD-31)</p>	<p>COPD-Exazerbationen sind durch eine Zunahme bzw. Verschlechterung der COPD-Symptome (Dyspnoe, Husten, Sputumvolumen oder purulentes Sputum) an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Tagen definiert, die eine Änderung der Behandlung erfordern (<i>Health Care Resource Utilisation</i>).</p> <p>Die Exazerbationen wurden von den Studienmitarbeitern bei jeder Untersuchung erfasst. Grundlage hierfür war das durch den Patienten geführte Patiententagebuch. Protokolliert wurden Anfangs- und Enddatum, die erhaltene Behandlung (Antibiotika, systemische Corticosteroide, Erhöhung der Schmerzmedikation), Outcome und Krankenhausaufenthalte.</p> <p>Laut Definition trat eine neue COPD-Exazerbation dann auf, wenn der Patient seit seiner letzten Exazerbation mindestens 14 Tage nicht mit oralen Steroiden oder Antibiotika behandelt wurde. Bei weniger als 14 Tagen wurde von einem Rezidiv der vorhergegangenen Exazerbation gesprochen.</p> <p>Es werden folgende Intensitäten von COPD-Exazerbationen unterschieden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leicht: Zunahme der COPD-Symptome an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Tagen, Behandlung durch eigenverantwortliche Erhöhung der gebräuchlichen COPD-Medikation (kurzzeitig wirksamer Bronchodilatator und/oder ICS-Gebrauch). • Moderat: Zunahme der COPD-Symptome an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Tagen, die zwar nicht zu einem Krankenhausaufenthalt führten, aber eine Behandlung mit Antibiotika und/oder systemischen Corticosteroiden bzw. eine Erhöhung der Dosierung von systemischen Corticosteroiden erforderlich machte. • Schwer: Zunahme der COPD-Symptome an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Tagen, die zu einem Aufenthalt im Krankenhaus führten (Übernachtung in Krankenhaus oder Notaufnahme). <p>Im Dossier werden folgende Exazerbationsendpunkte dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl von Patienten mit mindestens einer schweren COPD-Exazerbation • Anzahl von schweren COPD-Exazerbationen pro Patientenjahr (Modul 5)

¹⁸ Die in Modul 3, Tabelle 3-16 dargestellte Anzahl an GKV-Patienten in der Zielpopulation (COPD-Patienten Stufe II und Patienten Stufe III mit weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr) in Höhe von 2 342 790 COPD-Patienten im Mittel entspricht 91,67 % aller COPD-Patienten der Stufen II-IV in der GKV.

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

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

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für schwere Exazerbationen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch/niedrig>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein>	<hoch/niedrig>
ACLIFORM (M/40464/30)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
AUGMENT (LAC-MD-31)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird für die Studien ACLIFORM und AUGMENT als niedrig eingeschätzt, da alle Endpunkte doppelt verblindet erhoben wurden, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte gab (Tabelle 4-34).

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

Zur Erläuterung der Vorgehensweise und der zugrunde gelegten Methodik vgl. Abschnitt 4.2.5.2.4.

Tabelle 4-34: Anzahl an Patienten mit mindestens einer schweren COPD-Exazerbationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Aclidinium	Formoterol	Vergleich Aclidinium vs. Formoterol
COPD-Stufe	N n (%)	N n (%)	OR ^c [95%-KI] p-Wert
ACLIFORM M/40464/30)			
Stufe II + III ^a	174 1 (0,6)	187 1 (0,5)	- ^d
<i>Interaktionstest Schweregrad^e</i>			<i>p = 0,4328</i>
AUGMENT (LAC-MD-31)			
Stufe II + III ^a	188 3 (1,6)	194 4 (2,1)	0,702 [0,160; 3,081] 0,6391
<i>Interaktionstest Schweregrad^e</i>			<i>p = 0,0595</i>
Stufe II + III ^b	188 3 (1,6)	194 4 (2,1)	- ^d
Stufe II ^b	117 3 (2,6)	130 2 (1,5)	1,705 [0,293; 9,933] 0,5531
Stufe III ^b	71 0 (0,0)	64 2 (3,1)	- ^d
<p>N = Anzahl der Patienten im Full Analysis Set (FAS). n = Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation. a: Ergebnisse des <i>a priori</i> definierten logistischen Regressionsmodells für OR (vgl. 4.2.5.2.4.2). b: Ergebnisse des um den Effektmodifikator COPD-Schweregrad erweiterten logistischen Regressionsmodells für OR (vgl. 4.2.5.2.4). c: Odds Ratio (OR) ermittelt durch <i>a priori</i> definiertes logistisches Regressionsmodell (vgl. 4.2.5.2.4.2). d: Modell weist bei diesen Werten keine Konvergenz auf. e: Interaktion bzgl. COPD-Schweregrad; ermittelt mit Breslow-Day-Tarone-Test.</p> <p>Datenquelle: Zusatzauswertungen T07_GBA_2.pdf (M/40464/30: Tabellen 7.1.2.2., 7.4.2.1., LAC-MD-31: Tabelle 7.1.3.2., 7.4.3.1.; 7.4.3.3.)</p>			

1) Darstellung der Einzelstudien**a) Ergebnisse der Gesamtpopulation**

Bei den schweren Exazerbationen sind insgesamt nur sehr wenige Ereignisse aufgetreten. In ACLIFORM erlitt je Behandlungsgruppe ein Patient eine schwere Exazerbation, hier gibt es keinen bedeutsamen Unterschied (0,6 % vs. 0,5 %, p-Wert nicht ermittelbar). In der Studie AUGMENT sind mit 1,6 % zu 2,1 % unter Acclidinium bzw. Formoterol insgesamt mehr Fälle aufgetreten (p-Wert nicht ermittelbar).

b) Effektmodifikation bzgl. COPD-Schweregrad

Der Interaktionstest zeigt wie bei den moderaten Exazerbationen einen Hinweis ($p = 0,0595$) für eine Effektmodifikation bzgl. des COPD-Schweregrades in der Studie AUGMENT. In der Stufe II sind 3 vs. 2 Ereignisse (2,6 % vs. 1,5 %, $p = 0,5531$) aufgetreten. In Stufe III traten 0 vs. 2 Ereignisse auf (p-Wert nicht ermittelbar).

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

2) IPD-Meta-Analyse der Studien ACLIFORM und AUGMENT

Der Test auf Heterogenität zeigt mit einem p-Wert von 0,8075 (Tabelle 4-35) für die untersuchten Studien keinen Beleg oder Hinweis auf eine Interaktion zwischen den Studien. Daher können die Studien wie prä-spezifiziert meta-analytisch betrachtet werden.

Tabelle 4-35: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die Anzahl an Patienten mit mindestens einer schweren COPD-Exazerbationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Aclidinium	Formoterol	Vergleich Aclidinium vs. Formoterol
COPD-Stufe	N n (%)	N n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert
ACLIFORM (M/40464/30) und AUGMENT (LAC-MD-31)			
<i>Test auf Heterogenität</i>			$p = 0,8075$
Stufe II + III ^a	362 4 (1,1)	381 5 (1,3)	0,898 [0,187; 4,307] 0,8932
<i>Interaktionstest Schweregrad^d</i>			$p = 0,0720$
Stufe II + III ^b	362 4 (1,1)	381 5 (1,3)	- ^e
Stufe II ^b	242 4 (1,7)	262 3 (1,1)	1,500 [0,340; 6,618] 0,5927
Stufe III ^b	120 0 (0,0)	119 2 (1,7)	- ^e
<p>N = Anzahl der Patienten im Full Analysis Set (FAS). n = Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation. a: Ergebnisse des <i>a priori</i> definierten logistischen Regressionsmodells für OR (vgl. 4.2.5.2.4.2). b: Ergebnisse des um den Effektmodifikator COPD-Schweregrad erweiterten logistischen Regressionsmodells für OR (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.4). c: Odds Ratio (OR) ermittelt durch <i>a priori</i> definiertes logistisches Regressionsmodell (vgl. 4.2.5.2.4.2). d: Interaktion bzgl. COPD-Schweregrad; ermittelt mit Breslow-Day-Tarone-Test. e: Modell weist bei diesen Werten keine Konvergenz auf. Datenquelle: Zusatzauswertungen; T07_GBA_2.pdf (Tabellen 7.1.1.1., 7.1.1.3., 7.4.1.1., 7.4.1.3.)</p>			

a) Ergebnisse der Gesamtpopulation

Es ist insgesamt eine sehr geringe Zahl von schweren Exazerbationen in den Studien aufgetreten. In der Gesamtpopulation stehen 4 Ereignisse im Aclidinium-Arm 5 Ereignissen unter Formoterol entgegen (1,1 % vs. 1,3 %, $p = 0,8932$). Hieraus ist kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen abzuleiten.

b) Effektmodifikation bzgl. COPD-Schweregrad

Der Interaktionstest zeigt einen Hinweis ($p = 0,0720$) für eine Effektmodifikation bzgl. des COPD-Schweregrades. In Stufe II stehen 1,7 % Patienten mit einer schweren Exazerbation unter Acclidinium 1,3 % unter Formoterol gegenüber ($p = 0,5927$). Bei den Patienten mit schwerer COPD (Stufe III) hat kein Patient unter Acclidinium vs. 2 Patienten unter Formoterol eine schwere Exazerbation erlitten (p-Wert nicht ermittelbar).

3) Fazit

Insgesamt ist die Anzahl schwerer COPD-Exazerbationen in beiden Behandlungsarmen äußerst gering. Dies liegt an der eingeschlossenen Population der Patienten in COPD-Stufe II und der COPD-Stufe III mit < 2 Exazerbationen im Jahr. In der Gesamtschau lässt sich aus den Ergebnissen zu den schweren Exazerbationen kein Unterschied zwischen den interessierenden Wirkstoffen erkennen, daher wird in diesem Endpunkt kein Zusatznutzen abgeleitet.

4.3.1.3.1.6 Endpunkt – SGRQ-Responder

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

Tabelle 4-36: Operationalisierung des Endpunktes ‚SGRQ-Responder‘

Studie	Operationalisierung
ACLIFORM (M/40464/30) und AUGMENT (LAC-MD-31)	<p>Beim SGRQ handelt es sich um einen krankheitsspezifischen Fragebogen zur Ermittlung der Lebensqualität. Ziel des standardisierten Fragebogens ist es, die körperliche Beeinträchtigung und die subjektive Lebensqualität von Patienten mit Atemwegserkrankungen zu messen.</p> <p>Erstmalig beschrieben wurde der SGRQ 1991 von Jones <i>et. al.</i> [53]. In der vorliegenden Studie wurde eine validierte elektronische Version des Bogens in den relevanten Sprachen verwendet.</p> <p>Der Fragebogen wurde von den Patienten mit Hilfe eines bereitgestellten Tablet PC zu Beginn der Studie und in Woche 4, 12 und 24 ausgefüllt und den Studienleitern online zur Verfügung gestellt. Nach ihrer Randomisierung erhielten die Patienten keine Hinweise bzgl. ihrer bei vorherigen Untersuchungen eingegebenen Daten.</p> <p>Der Fragebogen umfasst 50 Fragen, die in drei Dimensionen gegliedert sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Dimension „Symptome“ beinhaltet Fragen, die sich mit der Schwere der Symptomatik befassen, z. B. Hustenfrequenz, Auswurf, Keuchen, Kurzatmigkeit und der Dauer und Frequenz von Anfällen von Atemnot und Keuchen. • Die Dimension „Aktivität“ beinhaltet Fragen zu durch Kurzatmigkeit verursachten Einschränkungen bei körperlichen Aktivitäten und zum Hervorrufen von Kurzatmigkeit durch das Ausüben von körperlichen Aktivitäten. • Die Dimension „Auswirkung“ umfasst eine Reihe von Fragen, die mit aus der Krankheit resultierenden sozialen und psychischen Aspekten in Verbindung gebracht werden, wie z. B. Erwerbstätigkeit, Kontrolle über den Gesundheitszustand, Panik, Stigmatisierung, Medikamentenbedarf und Nebenwirkungen sowie Gesundheitserwartungen und Einschränkungen im Alltagsleben. <p>Die drei Dimensionen werden separat auf einer Skala von 0 bis 100 gewertet, während die Wertung null (0) für keine Beeinträchtigung der Lebensqualität steht. Die Berechnung des SGRQ-Gesamtscores erfolgt durch die Gewichtung der einzelnen Dimensionen des</p>

	<p>Fragebogens. Ein höherer Score lässt auf eine schlechtere Lebensqualität schließen.</p> <p>Eine Veränderung des SGRQ-Gesamtscores ≥ 4 Einheiten wird als klinisch relevant angesehen [29]. Entsprechend sind SGRQ-Responder als Patienten mit einer Reduktion um ≥ 4 Einheiten definiert.</p> <p>Im vorliegenden Dossier werden Ergebnisse zu den beiden Endpunkten</p> <ul style="list-style-type: none"> • SGRQ-Responder (Modul 4) • SGRQ-Gesamtscore (Modul 5) <p>separat dargestellt.</p>
--	---

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

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

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SGRQ-Responder in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch/niedrig>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein>	<hoch/niedrig>
ACLIFORM (M/40464/30)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
AUGMENT (LAC-MD-31)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird für die Studien ACLIFORM und AUGMENT als niedrig eingeschätzt, da alle Endpunkte verblindet erhoben wurden, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte gab (Tabelle 4-38).

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

Zur Erläuterung der Vorgehensweise und der zugrunde gelegten Methodik vgl. Abschnitt 4.2.5.2.4.

Tabelle 4-38: Ergebnisse für SGRQ-Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Acclidinium	Formoterol	Vergleich Acclidinium vs. Formoterol
COPD-Stufe	N_{CC}/N_{FAS} n (%)	N_{CC}/N_{FAS} n (%)	OR ^d [95%-KI] p-Wert
ACLIFORM (M/40464/30)			
Stufe II + III ^a	151/174 78 (51,7)	159/187 91 (57,2)	0,756 [0,421; 1,356] 0,3480
Interaktionstest Schweregrad ^c			$p = 0,6315$
AUGMENT (LAC-MD-31)			
Stufe II + III ^a	145/188 77 (53,1)	151/194 72 (47,7)	1,401 [0,769; 2,552] 0,2704
Interaktionstest Schweregrad ^c			$p = 0,1037$
Stufe II + III ^b	145/188 77 (53,1)	151/194 72 (47,7)	1,637 [0,869; 3,087] 0,1273
Stufe II ^b	91/117 44 (48,4)	101/130 51 (50,5)	0,968 [0,457; 2,050] 0,9320
Stufe III ^b	54/71 33 (61,1)	50/64 21 (42,0)	2,770 [0,998; 7,691] 0,0505
<p>N_{CC} = Anzahl der Patienten mit SGRQ-Wert zum Ende der Studie (nach 24 Wochen). N_{FAS} = Anzahl der Patienten im Full Analysis Set (FAS). n = Patienten mit einer Reduktion des SGRQ-Gesamtscores ≥ 4 (deskriptive Darstellung auf Basis der N_{CC}-Population wird aus Gründen der transparenten Darstellung aufgeführt, dient aber nicht der Kalkulation des Odds Ratios).</p> <p>a: Ergebnisse des <i>a priori</i> definierten logistischen Regressionsmodells (vgl. 4.2.5.2.4.2). b: Ergebnisse des um den Effektmofikator COPD-Schweregrad erweiterten logistischen Regressionsmodells. c: Interaktion bzgl. COPD-Schweregrad; ermittelt mit Breslow-Day-Tarone-Test. d: Odds Ratio, ermittelt durch logistische Regression unter Berücksichtigung fehlender Werte mittels Direct-Likelihood-Methode [50] auf Basis der N_{FAS}-Population (vgl. 4.2.5.2.4.2).</p> <p>Datenquelle: Zusatzauswertungen T09_GBA_2.pdf (M/40464/30: Tabellen 9.1.3.2., 9.4.2.1., LAC-MD-31: Tabellen 9.1.4.2, 9.4.3.1.; 9.4.3.3.)</p>			

1) Darstellung der Einzelstudien

a) Ergebnisse der Gesamtpopulation

In der Studie ACLIFORM zeigt sich ein numerischer, jedoch nicht signifikanter Vorteil für die Patienten mit Formoterol in der Complete-Case-Population (51,7 % Responder unter Acclidinium vs. 57,2 % im Kontrollarm; p-Wert der Analyse im FAS = 0,3480).

In AUGMENT hingegen ist die Quote der Responder unter Acclidinium mit 77 gegenüber 72 Patienten mit Formoterol numerisch erhöht (53,1 % vs. 47,7 %), erreicht jedoch keine statistische Signifikanz ($p = 0,2700$) in der *a priori* geplanten Auswertung (Tabelle 4-39).

b) Effektmodifikation bzgl. COPD-Schweregrad

Während für ACLIFORM keine Interaktion bezüglich der Schweregrade gezeigt wurde ($p = 0,6315$), zeigt AUGMENT einen Hinweis ($p = 0,1037$) auf differierende Ergebnisse in den COPD-Stufen: in Stufe II unterscheiden sich die Anteile der Responder in den Studienarmen kaum (48,4 % mit Acclidinium vs. 50,5 % mit Formoterol). Der p-Wert aus der Regressionsanalyse beträgt 0,932.

Die gefundene Interaktion resultiert aus den Ergebnissen in der Patientengruppe der Stufe III: hier zeigt sich mit 33 vs. 21 Respondern ein Vorteil für Acclidinium (61,1 % vs. 42,0 % mit Formoterol). Das Ergebnis liegt in der *a priori* geplanten Analyse mit einem OR von 2,77 und dem 95%-Konfidenzintervall [0,998; 7,691] in der *a priori* geplanten Analyse auf der Signifikanzgrenze ($p = 0,0505$) der Gesamtpopulation (FAS) (Tabelle 4-39).

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

2) IPD-Meta-Analyse der Studien ACLIFORM und AUGMENT

Die Untersuchung der Heterogenität der Studien hinsichtlich der Ergebnisse des betrachteten Endpunktes liefert einen p-Wert = 0,1402 (Tabelle 4-39). Es ist vorstellbar, dass die Heterogenität der Studien in den verschiedenen Zentren begründet liegt, das heißt, dass regionale Effekte eine Rolle spielen. Da es keine Hinweise für eine verzerrte Berichterstattung gibt, werden die Ergebnisse zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 4-39: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für SGRQ-Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Aclidinium	Formoterol	Vergleich Aclidinium vs. Formoterol
COPD-Stufe	N_{CC}/N_{FAS} n (%)	N_{CC}/N_{FAS} n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert
ACLIFORM (M/40464/30) und AUGMENT (LAC-MD-31)			
<i>Test auf Heterogenität</i>			$p = 0,1402$
Stufe II + III	296/362 155 (52,4)	310/381 163 (52,6)	1,030 [0,679; 1,565] 0,8879
<i>Interaktionstest Schweregrad^b</i>			$p = 0,3349$
<p>N_{CC} = Anzahl der Patienten mit SGRQ-Wert zum Ende der Studie (nach 24 Wochen). N_{FAS} = Anzahl der Patienten im Full Analysis Set (FAS). n = Patienten mit einer Reduktion des SGRQ-Gesamtscores ≥ 4 (deskriptive Darstellung auf Basis der N_{CC}-Population wird aus Gründen der transparenten Darstellung aufgeführt, dient aber nicht der Kalkulation des Odds Ratios). a: Odds Ratio, ermittelt durch logistische Regression unter Berücksichtigung fehlender Werte mittels Direct-Likelihood-Methode [50] auf Basis der N_{FAS}-Population (vgl. 4.2.5.2.4.2). b: Interaktion bzgl. COPD-Schweregrad; ermittelt mit Breslow-Day-Tarone-Test. Datenquelle: Zusatzauswertungen T09_GBA_2.pdf (Tabellen 9.1.2.1; 9.1.2.3; 9.4.1.1.)</p>			

a) Ergebnisse der Gesamtpopulation

In der Gesamtpopulation sind keine Unterschiede bezüglich der Responderquote im SGRQ festzustellen (52,4 % mit Aclidinium vs. 52,6% mit Formoterol). Die primär geplante Auswertung mittels Regressionsanalyse ergibt einen p-Wert = 0,8879.

b) Effektmodifikation bzgl. COPD-Schweregrad

Der Interaktionstest zeigt mit $p = 0,3349$ keinen Hinweis ($p \leq 0,2$) oder Beleg ($p \leq 0,05$) für eine Effektmodifikation bzgl. des COPD-Schweregrades. Aufgrund dessen werden keine Subgruppenanalysen dargestellt.

3) Fazit

Die Auswertungen zur Lebensqualität in den Studien ACLIFORM und AUGMENT zeigen keinen bedeutsamen Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Das Ergebnis der Patienten mit Schweregrad III liegt in der Studie AUGMENT auf der Signifikanzgrenze (vgl. Tabelle 4-38).

4.3.1.3.1.7 Endpunkt – Unerwünschte Ereignisse

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

Tabelle 4-40: Operationalisierung des Endpunktes ‚unerwünschte Ereignisse‘

Studie	Operationalisierung
ACLIFORM (M/40464/30) und AUGMENT (LAC-MD-31)	<p>Als unerwünschtes Ereignis (UE) gilt jedes unerwartet auftretende medizinische Ereignis bei Patienten einer klinischen Studie (unabhängig von der Gabe der Studienmedikation und dem kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation).</p> <p>Alle unerwünschten Ereignisse, die die Definitionskriterien erfüllten, wurden von den Studienmitarbeitern gemeldet und im eCRF protokolliert. Die Dokumentation der Ereignisse begann mit der Abgabe der Einverständniserklärung und endete 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation. COPD-Exazerbationen wurden nicht als unerwünschte Ereignisse gezählt, da die Erfassung dieser einen Wirksamkeitsendpunkt darstellt.</p> <p>Im Dossier wird der Endpunkt ‚unerwünschte Ereignisse‘ wie folgt dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> Anzahl und Anteil von Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis

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

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

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch/niedrig>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja / nein>	<hoch/niedrig>
ACLIFORM (M/40464/30)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
AUGMENT (LAC-MD-31)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird für die Studien ACLIFORM und AUGMENT als niedrig eingeschätzt, da alle Endpunkte doppelt verblindet erhoben wurden, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte

Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte gab (Tabelle 4-42).

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

Zur Erläuterung der Vorgehensweise und der zugrunde gelegten Methodik vgl. Abschnitt 4.2.5.2.4.

Tabelle 4-42: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Acclidinium N n (%)	Formoterol N n (%)	Vergleich Acclidinium vs. Formoterol ^a			
			OR [95%-KI] p-Wert	Peto-OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
ACLIFORM (M/40464/30)						
Stufe II + III	174 81 (46,6)	187 102 (54,5)	0,73 [0,48; 1,10] 0,129	0,73 [0,48; 1,10] 0,130	0,85 [0,69; 1,05] 0,132	-0,080 [-0,183; 0,023] 0,128
<i>Interaktionstest Schweregrad^b</i>					<i>p = 0,8255</i>	
AUGMENT (LAC-MD-31)						
Stufe II + III	188 110 (58,5)	194 104 (53,6)	1,22 [0,81; 1,83] 0,335	1,22 [0,81; 1,83] 0,335	1,09 [0,91; 1,30] 0,335	0,049 [-0,050; 0,148] 0,334
<i>Interaktionstest Schweregrad^b</i>					<i>p = 0,7896</i>	
N = Anzahl der Patienten im Full Analysis Set (FAS). n = Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis. a: Odds Ratio, Peto-OR, Risk Ratio und Risk Difference ermittelt aus Vierfeldertafeln (vgl. 4.2.5.2.4.3). b: Interaktion bzgl. COPD-Schweregrad; ermittelt mit Breslow-Day-Tarone-Test. Datenquelle: Zusatzauswertungen T01_GBA_2.pdf (M/40464/30: Tabellen 35.1.2.1., 35.4.2.1.; LAC-MD-31: Tabellen 35.1.3.1., 35.4.3.1.)						

1) Darstellung der Einzelstudien

a) Ergebnisse der Gesamtpopulation

In der Studie ACLIFORM ist der Anteil der Patienten in der gesamten Zielpopulation mit mindestens einem unerwünschten Ereignis (UE) unter Acclidinium im Vergleich zu Formoterol numerisch geringer (46,6 % vs. 54,4 %). Dieser Unterschied ist für die Gesamtpopulation nicht signifikant; alle betrachteten Effektmaße weisen einen p-Wert > 0,05 auf (p(RR) = 0,132). In der Auswertung nach Regionen (Subgruppenanalyse) zeigt sich in Westeuropa ein numerisch vorteilhaftes und für die Region RW1 ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Acclidinium (p(RR) = 0,029; vgl. Tabelle 4-59).

In AUGMENT ist der Anteil der Patienten mit mindestens einem UE unter Acridinium im Vergleich zu Formoterol numerisch leicht erhöht (58,5 % vs. 53,6 %). Dieser Effekt ist nicht signifikant; alle betrachteten Effektmaße weisen einen p-Wert $> 0,05$ auf ($p(RR) = 0,335$) (Tabelle 4-43).

b) Effektmodifikation bzgl. COPD-Schweregrad

Der Interaktionstest ergibt in keiner der Studien einen Beleg ($p \leq 0,05$) oder Hinweis ($p \leq 0,2$) auf eine Effektmodifikation bzgl. des COPD-Schweregrades. Aufgrund dessen werden keine weiteren Analysen (Erweiterung des Regressionsmodells, Subgruppenanalyse) dargestellt.

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

2) Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Studien ACLIFORM und AUGMENT

Die Untersuchung der Heterogenität der Studien hinsichtlich der Ergebnisse des betrachteten Endpunktes liefert einen p-Wert von $p = 0,0784$ (Tabelle 4-43). Es ist vorstellbar, dass die Heterogenität der Studien in den verschiedenen Zentren begründet liegt, das heißt, dass regionale Effekte eine Rolle spielen. Da es keine Hinweise für eine verzerrte Berichterstattung gibt, werden die Ergebnisse zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 4-43: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Acclidinium N n (%)	Formoterol N n (%)	Vergleich Acclidinium vs. Formoterol ^a			
			OR [95%-KI] p-Wert	Peto-OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
M/40464/30 + LAC-MD-31						
<i>Test auf Heterogenität</i>			<i>p = 0,0784</i>			
Stufe II + III	362 191 (52,8)	381 206 (54,1)	0,95 [0,71; 1,27] 0,721	0,95 [0,71; 1,27] 0,722	0,98 [0,85; 1,12] 0,721	-0,013 [-0,085; 0,059] 0,721
<i>Interaktionstest Schweregrad^b</i>			<i>p = 0,8755</i>			
N = Anzahl der Patienten im Full Analysis Set (FAS). n = Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis. a: Odds Ratio, Peto-OR, Risk Ratio und Risk Difference ermittelt aus Vierfeldertafeln (vgl. 4.2.5.2.4.3). b: Interaktion bzgl. COPD-Schweregrad; ermittelt mit Breslow-Day-Tarone-Test. Datenquelle: Zusatzauswertungen T01_GBA_2.pdf (Tabellen 35.1.1.1., 35.4.1.1.)						

a) Ergebnisse der Gesamtpopulation

Der Anteil der Patienten mit mindestens einem UE unter Acclidinium im Vergleich zu Formoterol ist in der IPD-Meta-Analyse mit 52,8 % vs. 54,1 % geringer. Dieser Effekt ist jedoch nicht signifikant; alle betrachteten Effektmaße weisen einen p-Wert > 0,05 auf (p(RR) = 0,721) (Tabelle 4-44).

b) Effektmodifikation bzgl. COPD-Schweregrad

Der Interaktionstest zeigt keinen Beleg ($p \leq 0,05$) oder Hinweis ($p \leq 0,2$) auf eine Effektmodifikation bzgl. des COPD-Schweregrades. Aufgrund dessen werden keine Subgruppenanalysen dargestellt.

3) Fazit

Insgesamt hat ungefähr jeder zweite Patient in den Studien mindestens ein unerwünschtes Ereignis gemeldet. Die dargestellten Ergebnisse zeigen keinen signifikanten Unterschied zwischen Acclidinium und Formoterol.

4.3.1.3.1.8 Endpunkt – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

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

Tabelle 4-44: Operationalisierung des Endpunktes ‚schwerwiegende unerwünschte Ereignisse‘

Studie	Operationalisierung
<p>ACLIFORM (M/40464/30)</p> <p>und</p> <p>AUGMENT (LAC-MD-31)</p>	<p>Als unerwünschtes Ereignis (UE) gilt jedes unerwartet auftretende medizinische Ereignis bei Patienten einer klinischen Studie (unabhängig von der Gabe der Studienmedikation und dem kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation).</p> <p>COPD-Exazerbationen wurden nicht als unerwünschte Ereignisse gezählt, da ihre Erfassung einen Wirksamkeitsendpunkt darstellt.</p> <p>Als SUE (schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis) wurde jedes unerwünschte Ereignis (UE) gewertet, das einer der folgenden Beschreibungen entspricht:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Endet mit dem Tod des Patienten • Bedroht das Leben des Patienten • Erfordert oder verlängert einen Krankenhausaufenthalt des Patienten • Führt zu einer anhaltenden Behinderung oder Einschränkung • Eine angeborene Anomalie, ein Geburtsfehler oder ein anderes, wichtiges medizinisches Ereignis das den Patienten gefährdet oder eine Intervention notwendig macht um o. g. Ereignisse zu vermeiden <p>Lebensbedrohlich meint in diesem Kontext, dass das Leben des Patienten durch das Auftreten des Ereignisses akut bedroht war. Es bedeutet nicht, dass das Ereignis eventuell den Tod des Patienten hätte hervorrufen können, wenn es stärker aufgetreten wäre oder länger angehalten hätte.</p> <p>Alle unerwünschten Ereignisse, die die Definitionskriterien erfüllten, wurden von den Studienmitarbeitern gemeldet und im eCRF protokolliert. Ereignisse, die die Bedingungen für ein SUE erfüllten, wurden zusätzlich in einem speziellen SUE-Datenblatt dokumentiert. Die Dokumentation der Ereignisse begann mit der Abgabe der Einverständniserklärung und endete 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation.</p> <p>Im Dossier wird der Endpunkt ‚schwerwiegende unerwünschte Ereignisse‘ wie folgt dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl und Anteil von Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis

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

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

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch/niedrig>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein>	<hoch/niedrig>
ACLIFORM (M/40464/30)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
AUGMENT (LAC-MD-31)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird für die Studien ACLIFORM und AUGMENT als niedrig eingeschätzt, da alle Endpunkte verblindet erhoben wurden, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte gab (Tabelle 4-46).

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

Zur Erläuterung der Vorgehensweise und der zugrunde gelegten Methodik vgl. Abschnitt 4.2.5.2.4.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Acclidinium N n (%)	Formoterol N n (%)	Vergleich Acclidinium vs. Formoterol ^a			
			OR [95%-KI] p-Wert	Peto-OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
ACLIFORM (M/40464/30)						
Stufe II + III	174 5 (2,9)	187 10 (5,3)	0,52 [0,18; 1,56] 0,246	0,54 [0,19; 1,51] 0,240	0,54 [0,19; 1,54] 0,248	-0,025 [-0,065; 0,016] 0,233
<i>Interaktionstest Schweregrad^b</i> <i>p = 0,0307</i>						
Stufe II	125 2 (1,6)	132 9 (6,8)	0,22 [0,05; 1,05] 0,058	0,28 [0,08; 0,94] 0,039	0,23 [0,05; 1,06] 0,060	-0,052 [-0,100; -0,004] 0,034
Stufe III	49 3 (6,1)	55 1 (1,8)	3,52 [0,35; 35,02] 0,283	3,17 [0,43; 23,22] 0,257	3,37 [0,36; 31,32] 0,286	0,043 [-0,033; 0,119] 0,266
AUGMENT (LAC-MD-31)						
Stufe II + III	188 10 (5,3)	194 4 (2,1)	2,67 [0,82; 8,66] 0,102	2,51 [0,86; 7,29] 0,091	2,58 [0,82; 8,08] 0,104	0,033 [-0,005; 0,070] 0,091
<i>Interaktionstest Schweregrad^b</i> <i>p = 0,6036</i>						
N = Anzahl der Patienten im Full Analysis Set (FAS). n = Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis. a: Odds Ratio, Peto-OR, Risk Ratio und Risk Difference ermittelt aus Vierfeldertafeln (vgl. 4.2.5.2.4.3). b: Interaktion bzgl. COPD-Schweregrad; ermittelt mit Breslow-Day-Tarone-Test. Datenquelle: Zusatzauswertungen T02_GBA_2.pdf (M/40464/30: Tabellen 36.1.1.2.1., 36.1.4.2.1.; LAC-MD-31: Tabellen 36.1.1.3.1., 36.1.4.3.1.)						

1) Darstellung der Einzelstudien

a) Ergebnisse der Gesamtpopulation

Insgesamt ist die Anzahl der aufgetretenen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) gering. In der Studie ACLIFORM ist ein numerischer Vorteil für Acclidinium zu sehen, der jedoch nicht signifikant ist (2,9 % vs. 5,3 %; $p(\text{RR}) = 0,248$). Alle betrachteten Effektmaße weisen einen p -Wert $> 0,05$ auf. In der Subgruppenanalyse zeigt sich ein in der Region Westeuropa signifikantes Ergebnis zugunsten von Acclidinium auf ($p(\text{RD}) = 0,040$ und $p(\text{Peto-OR}) = 0,046$; vgl. Tabelle 4-61).

In AUGMENT sind die Ergebnisse mit 5,3 % unter Acclidinium vs. 2,1 % mit Formoterol den Ergebnissen der Studie ACLIFORM entgegengerichtet, wobei auch hier für die Gesamtpopulation keine Signifikanz besteht ($p(\text{RR}) = 0,104$) (Tabelle 4-47).

b) Effektmodifikation bzgl. COPD-Schweregrad

Die Studie ACLIFORM zeigt einen Beleg für Interaktion bzgl. des Schweregrades ($p = 0,0307$). Die Listung zeigt, dass der Effekt in Stufe II numerisch dem Effekt in Stufe III entgegengerichtet ist, ohne jedoch Signifikanz zu erzielen. Insgesamt zeigen die Ergebnisse eine sehr geringe Ereignisrate (2 vs. 9 in Stufe II ($p(RR) = 0,060$) und 3 vs. 1 in Stufe III ($p(RR) = 0,286$)) (Tabelle 4-47).

Für die Studie AUGMENT liegt kein Hinweis oder Beleg für eine Interaktion vor ($p = 0,6036$).

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

2) Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Studien ACLIFORM und AUGMENT

Die Untersuchung der Heterogenität der Studien hinsichtlich der Ergebnisse des betrachteten Endpunktes liefert einen p-Wert von 0,0417 (Tabelle 4-47). Es ist vorstellbar, dass die Heterogenität der Studien in den verschiedenen Zentren begründet liegt, das heißt, dass regionale Effekte eine Rolle spielen. Da es keine Hinweise für eine verzerrte Berichterstattung gibt, werden die Ergebnisse zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 4-47: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Aclidinium N n (%)	Formoterol N n (%)	Vergleich Aclidinium vs. Formoterol ^a			
			OR [95%-KI] p-Wert	Peto-OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
ACLIFORM (M/40464/30) + AUGMENT (LAC-MD-31)						
<i>Test auf Heterogenität</i>			<i>p = 0,0417</i>			
Stufe II + III	362 15 (4,1)	381 14 (3,7)	1,13 [0,54; 2,38] 0,742	1,13 [0,54; 2,38] 0,742	1,13 [0,55; 2,30] 0,742	0,005 [-0,023; 0,033] 0,742
<i>Interaktionstest Schweregrad^b</i>			<i>p = 0,1784</i>			
Stufe II	242 8 (3,3)	262 11 (4,2)	0,78 [0,31; 1,97] 0,600	0,78 [0,31; 1,96] 0,599	0,79 [0,32; 1,92] 0,600	-0,009 [-0,042; 0,024] 0,597
Stufe III	120 7 (5,8)	119 3 (2,5)	2,40 [0,60; 9,49] 0,214	2,28 [0,64; 8,06] 0,202	2,31 [0,61; 8,74] 0,216	0,033 [-0,017; 0,084] 0,199
N = Anzahl der Patienten im Full Analysis Set (FAS). n = Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis. a: Odds Ratio, Peto-OR, Risk Ratio und Risk Difference ermittelt aus Vierfeldertafeln (vgl. 4.2.5.2.4.3). b: Interaktion bzgl. COPD-Schweregrad; ermittelt mit Breslow-Day-Tarone-Test. Datenquelle: Zusatzauswertungen T02_GBA_2.pdf (Tabellen 36.1.1.1.1., 36.1.4.1.1.)						

a) Ergebnisse der Gesamtpopulation

Die Meta-Analyse bestätigt die geringen Ereignisraten und erreicht ebenso für keinen der Studienarme eine Signifikanz. Der Anteil der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis ist in der Gruppe der Aclidinium-Patienten mit 4,1 % leicht höher als im Vergleichsarm (3,7 %; $p = 0,742$) (Tabelle 4-48).

b) Effektmodifikation bzgl. COPD-Schweregrad

Der Interaktionstest zeigt einen Hinweis ($p = 0,1784$) für eine Effektmodifikation bzgl. des COPD-Schweregrades. Die Differenzierung zeigt entgegengerichtete Ergebnisse: Insgesamt sind mit 8 vs. 11 Patienten mit mindestens einem SUE in Stufe II und 7 vs. 3 Patienten mit mindestens einem SUE in Stufe III sehr wenige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aufgetreten. Die Unterschiede erreichen keine Signifikanz (Tabelle 4-48).

3) Fazit

Die Häufigkeit schwerwiegender unerwünschter Ereignisse war in beiden Studien relativ gering. Es traten keine signifikanten Unterschiede auf. Somit kann aus den Ergebnissen zur

Häufigkeit von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen kein Unterschied zwischen Acclidinium und Formoterol abgeleitet werden.

4.3.1.3.1.9 Endpunkt – Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

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

Tabelle 4-48: Operationalisierung des Endpunktes ‚Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen‘

Studie	Operationalisierung
ACLIFORM (M/40464/30) und AUGMENT (LAC-MD-31)	Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse sind als solche unerwünschten Ereignisse definiert, die zur Beendigung der Studienteilnahme führten, unabhängig davon, ob ein Kausalzusammenhang zur erhaltenen Behandlung bestand. Im Dossier wird der Endpunkt ‚Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen‘ wie folgt dargestellt: <ul style="list-style-type: none"> Anzahl und Anteil von Therapieabbrüchen

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

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

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch/niedrig>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein>	<hoch/niedrig>
ACLIFORM (M/40464/30)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
AUGMENT (LAC-MD-31)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird für die Studien ACLIFORM und AUGMENT als niedrig eingeschätzt, da alle Endpunkte doppelt verblindet erhoben wurden, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte gab (Tabelle 4-50).

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

Zur Erläuterung der Vorgehensweise und der zugrunde gelegten Methodik vgl. Abschnitt 4.2.5.2.4.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Aclidinium N n (%)	Formoterol N n (%)	Vergleich Aclidinium vs. Formoterol ^a			
			OR [95%-KI] p-Wert	Peto-OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
ACLIFORM (M/40464/30)						
Stufe II + III	174 3 (1,7)	187 5 (2,7)	0,64 [0,15; 2,71] 0,543	0,65 [0,16; 2,62] 0,541	0,64 [0,16; 2,66] 0,544	-0,009 [-0,040; 0,021] 0,537
<i>Interaktionstest Schweregrad^b</i>			<i>p = 0,6419</i>			
AUGMENT (LAC-MD-31)						
Stufe II + III	188 7 (3,7)	194 6 (3,1)	1,21 [0,40; 3,67] 0,734	1,21 [0,40; 3,66] 0,734	1,20 [0,41; 3,52] 0,734	0,006 [-0,030; 0,043] 0,734
<i>Interaktionstest Schweregrad^b</i>			<i>p = 0,2879</i>			
N = Anzahl der Patienten im Full Analysis Set (FAS). n = Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen. a: Odds Ratio, Peto-OR, Risk Ratio und Risk Difference ermittelt aus Vierfeldertafeln (vgl. 4.2.5.2.4.3). b: Interaktion bzgl. COPD-Schweregrad; ermittelt mit Breslow-Day-Tarone-Test. Datenquelle: Zusatzauswertungen T02_GBA_2.pdf (M/40464/30: Tabellen 36.2.1.2.1., 36.2.4.2.1.; LAC-MD-31: Tabellen 36.2.1.3.1., 36.2.4.3.1.)						

1) Darstellung der Einzelstudien

a) Ergebnisse der Gesamtpopulation

In der Studie ACLIFORM ist der Anteil von Therapieabbrüchen in der Zielpopulation unter Aclidinium im Vergleich zu Formoterol mit 1,7 % gegenüber 2,7 % leicht geringer. Dieser Effekt ist nicht signifikant ($p(\text{RR}) = 0,544$). In AUGMENT ist der Anteil von Therapieabbrüchen in der gesamten Zielpopulation unter Aclidinium im Vergleich zu

Formoterol minimal erhöht (3,7 % vs. 3,1 %). Dieser Effekt ist nicht signifikant; der p-Wert aller Effektmaße ist $p = 0,734$ (Tabelle 4-51).

b) Effektmodifikation bzgl. COPD-Schweregrad

Der Interaktionstest zeigt keinen Beleg ($p \leq 0,05$) oder Hinweis ($p \leq 0,2$) auf eine Effektmodifikation bzgl. des COPD-Schweregrades. Aufgrund dessen werden keine Subgruppenanalysen dargestellt.

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

2) IPD-Meta-Analyse der Studien ACLIFORM und AUGMENT

Es ist keine Heterogenität bezgl. des Endpunktes festzustellen ($p = 0,4889$; vgl. Tabelle 4-51).

Tabelle 4-51: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Acclidinium N n (%)	Formoterol N n (%)	Vergleich Acclidinium vs. Formoterol ^a			
			OR [95%-KI] p-Wert	Peto-OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
ACLIFORM (M/40464/30) + AUGMENT (LAC-MD-31)						
<i>Test auf Heterogenität</i>			$p = 0,4889$			
Stufe II + III	362 10 (2,8)	381 11 (2,9)	0,96 [0,40; 2,28] 0,918	0,96 [0,40; 2,28] 0,918	0,96 [0,41; 2,23] 0,918	-0,001 [-0,025; 0,023] 0,918
<i>Interaktionstest Schweregrad^b</i>			$p = 0,7201$			
N = Anzahl der Patienten im Full Analysis Set (FAS).						
n = Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen.						
a: Odds Ratio, Peto-OR, Risk Ratio und Risk Difference ermittelt aus Vierfeldertafeln (vgl. 4.2.5.2.4.3).						
b: Interaktion bzgl. COPD-Schweregrad; ermittelt mit Breslow-Day-Tarone-Test.						
Datenquelle: Zusatzauswertungen T02_GBA_2.pdf, (Tabellen 36.2.1.1.1., 36.2.4.1.1.)						

a) Ergebnisse der Gesamtpopulation

Es sind keine Unterschiede bezüglich der Quote der Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse festzustellen. Insgesamt haben 10 vs. 11 Patienten unter Acclidinium bzw. Formoterol die Studien vorzeitig beendet (2,8 % vs. 2,9 %; $p = 0,918$) (Tabelle 4-52).

b) Effektmodifikation bzgl. COPD-Schweregrad

Der Interaktionstest zeigt mit $p = 0,7201$ keinen Hinweis ($p \leq 0,2$) oder Beleg ($p \leq 0,05$) für eine Effektmodifikation bzgl. des COPD-Schweregrades. Aufgrund dessen werden keine Subgruppenanalysen dargestellt.

3) Fazit

Insgesamt sind sehr ähnliche und sehr wenige Ergebnisse bezüglich des Endpunktes Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse ermittelt worden. Beide Substanzen zeigen sich als sichere Behandlungsmethoden. Es kann kein bewertungsrelevanter Unterschied zwischen den untersuchten Behandlungsarmen festgestellt werden.

4.3.1.3.2 Darstellung der Verlängerungsstudie LAC-MD-36

Die LAC-MD-36 ist eine Verlängerungsstudie der Zulassungsstudie AUGMENT (LAC-MD-31). Sie lief über 28 Wochen. Die zugrunde gelegte Randomisierung der Patienten entspricht derjenigen aus der Lead-in-Studie LAC-MD-31.

Das Studienziel lag in der Erfassung der Sicherheit in der Langzeitanwendung. Die Wirksamkeitsendpunkte der Lead-in-Studie LAC-MD-31 wurden weiterhin erhoben.

Aufgrund der hohen Abbruchrate und der post random Selektion der Patienten der AUGMENT Studie bei der Überführung in die Studie LAC-MD-36 wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene jedoch als hoch eingestuft.

Bei keinem der erhobenen Endpunkte ergab sich aus der Verlängerungsstudie eine geänderte Bewertung hinsichtlich des Zusatznutzens. Daher werden die Ergebnisse nicht an dieser Stelle, sondern in Modul 5 dargestellt.

4.3.1.3.3 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

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

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

Es wurden die Subgruppen Alter (< 65 bzw. ≥ 65 Jahre), Geschlecht (männlich bzw. weiblich) und Region (Zentral- bzw. Osteuropa, Westeuropa und restliche Welt) analysiert. Dieses Vorgehen entspricht den üblichen Anforderungen an Subgruppenanalysen.

Wurde kein Beleg ($p \leq 0,05$) oder Hinweis ($p \leq 0,2$) auf Effektmodifikation bzgl. der Effektmodifikatoren Alter, Geschlecht, Region in den Studien ACLIFORM und AUGMENT festgestellt, wurden die entsprechenden Subgruppenergebnisse nicht dargestellt. Sie sind der Vollständigkeit halber in Modul 5 gelistet. Gleiches gilt auch für die IPD-Meta-Analyse. Nach Nomenklatur des IQWiG handelt es sich bei der durchgeführten Meta-Analyse um eine „prospektive Meta-Analyse mit individuellen Patientendaten“ (IPD = Individual Patient Data) oder kurz um eine IPD-Meta-Analyse.

4.3.1.3.3.1 Subgruppenanalyse – Mortalität

Aufgrund der kleinen Fallzahlen kann keine Subgruppenanalyse vorgenommen werden.

4.3.1.3.3.2 Subgruppenanalyse – TDI Responder

Effektmodifikation bzgl. Alter, Geschlecht und Region

Es wurde kein Beleg ($p \leq 0,05$) oder Hinweis ($p \leq 0,2$) auf Effektmodifikation bzgl. der potentiellen Effektmodifikatoren Alter, Geschlecht und Region festgestellt (Tabelle 4-52). Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen werden aufgrund dessen hier nicht dargestellt, sind aber in Modul 5 zu finden.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für Interaktionstest bzgl. Subgruppen für TDI-Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie COPD-Stufe	Subgruppe	Alter	Geschlecht	Region	
ACLIFORM (M/40464/30)					
	Stufe II + III	p = 0,3275	p = 0,3816	p = 0,9810	
AUGMENT (LAC-MD-31)					
	Stufe II + III	p = 0,7259	p = 0,7409		
M/40464/30 + LAC-MD-31					
	Stufe II + III	p = 0,4221	p = 0,5842		
Datenquelle: Zusatzauswertungen; T12_GBA_2.pdf (M/40464/30: Tabellen 12.2.3.1., 12.3.3.1., 12.5.1.; LAC-MD-31: Tabellen 12.2.4.1., 12.3.4.1.; IPD-Meta-Analyse: Tabellen 12.2.2.1., 12.3.2.1.)					

4.3.1.3.3 Subgruppenanalyse – E-RS Responder

Effektmodifikation bzgl. Alter, Geschlecht und Region

Es wurde ein Hinweis ($p = 0,1952$) für eine Effektmodifikation durch das Alter in der Studie AUGMENT festgestellt. Die Ergebnisse werden im Anschluss gezeigt (Tabelle 4-54).

Es wurde kein Beleg ($p \leq 0,05$) oder Hinweis ($p \leq 0,2$) für eine Interaktion bzgl. der potentiellen Effektmodifikatoren Geschlecht und Region festgestellt (vgl. Tabelle 4-53). Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen werden aufgrund dessen hier nicht dargestellt, sind aber in Modul 5 zu finden.

Tabelle 4-53: Ergebnisse für Interaktionstest bzgl. Subgruppen für E-RS-Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie COPD-Stufe	Subgruppe	Alter	Geschlecht	Region	
ACLIFORM (M/40464/30)					
Stufe II + III		p = 0,9296	p = 0,6648	p = 0,6640	
AUGMENT (LAC-MD-31)					
Stufe II + III		p = 0,1952	p = 0,3357		
M/40464/30 + LAC-MD-31					
Stufe II + III		p = 0,3125	p = 0,8264		
Fett: Hinweis auf Effektmodifikation					
Datenquelle: Zusatzauswertungen; T18_GBA_2.pdf					
(M/40464/30: Tabellen 18.1.2.2.1., 18.1.3.2.1., 18.1.5.1.; LAC-MD-31: Tabellen 18.1.2.3.1., 18.1.3.3.1.; IPD-Meta-Analyse: Tabellen 18.1.2.1.1., 18.1.3.1.1.)					

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Subgruppenanalyse der E-RS-Responder aus AUGMENT (LAC-MD-31) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – bzgl. Alter

Studie	Acclidinium	Formoterol	Vergleich Acclidinium vs. Formoterol
COPD-Stufe ^a Subgruppe	N_{CC}/N_{FAS} Responder n (%) ^c	N_{CC}/N_{FAS} Responder n (%) ^c	OR ^d [95%-KI] p-Wert
AUGMENT (LAC-MD-31)			
Stufe II + III ^b			
Alle	184/187 64 (34,8)	191/194 49 (25,7)	1,767 [1,034; 3,021] 0,0375
< 65	98/99 33 (33,7)	108/110 34 (31,5)	1,242 [0,616; 2,504] 0,5448
≥ 65	86/88 31 (36,0)	83/84 15 (18,1)	2,515 [1,120; 5,646] 0,0255
Interaktionstest bzgl. Alter			$p = 0,1952$
<p>N_{CC} = Anzahl Patienten mit einem E-RS-Wert zum Ende der Studie (nach 24 Wochen). N_{FAS} = Gesamtzahl Patienten im Full Analysis Set (FAS). a: Patientenpopulation nach Altersgruppe stratifiziert. b: Ergebnisse des um den Effektmodifikator Alter erweiterten logistischen Regressionsmodells. c: Patienten mit einer Reduktion des E-RS-Gesamtscores $\geq 3,35$ (deskriptive Darstellung auf Basis der N_{CC}-Population wird aus Gründen der transparenten Darstellung aufgeführt, dient aber nicht der Kalkulation des Odds Ratios). d: Odds Ratio, ermittelt durch logistische Regression unter Berücksichtigung fehlender Werte mittels Direct Likelihood-Methode [50] auf Basis der N_{FAS}-Population. Datenquelle: Zusatzauswertungen T18_GBA_2.pdf. (Tabelle 18.1.2.3.3., 18.1.2.3.1)</p>			

Ergebnisse der Subgruppenanalyse bzgl. Alter

Adjustiert um den Effektmodifikator Alter zeigt die Studie AUGMENT einen signifikanten Vorteil für die Behandlung mit Acclidinium über alle Altersklassen hinweg ($p = 0,0375$). Die Subgruppenanalyse der Studie AUGMENT zeigt sowohl bei jüngeren (< 65) als auch bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) eine höhere Anzahl an Respondern im Vergleich zu Formoterol. Dieses Ergebnis ist jedoch nur bei den Älteren signifikant ($p = 0,0255$) (tabelle 4-55).

4.3.1.3.3.4 Subgruppenanalyse – Anzahl an Patienten mit moderaten COPD-Exazerbationen (HCRU)

Effektmodifikation bzgl. Alter, Geschlecht und Region

Es wurde kein Beleg ($p \leq 0,05$) oder Hinweis ($p \leq 0,2$) auf Effektmodifikation bzgl. der potentiellen Effektmodifikatoren Alter, Geschlecht und Region festgestellt (Tabelle 4-55).

Die Ergebnisse dieser Subgruppenanalysen werden aufgrund dessen hier nicht dargestellt, sind aber in Modul 5 zu finden.

Tabelle 4-55: Ergebnisse für Interaktionstest bzgl. moderater Exazerbationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie COPD-Stufe	Subgruppe	Alter	Geschlecht	Region	
ACLIFORM (M/40464/30)					
Stufe II + III		p = *	p = *	p = *	
AUGMENT (LAC-MD-31)					
Stufe II + III		p = 0,5680	p = 0,6845		
M/40464/30 + LAC-MD-31					
Stufe II + III		p = 0,6725	p = 0,7285		
Fett: Hinweis auf Effektmodifikation. *fehlende Angaben beruhen auf Nullzellen, wo das Modell keine Konvergenz aufweist. Datenquelle: Zusatzauswertungen; T07_GBA_2.pdf (M/40464/30: Tabellen 7.2.2.1., 7.5.1.; LAC-MD-31: Tabellen 7.2.3.1, 7.3.3.1.; IPD-Meta-Analyse: Tabellen 7.2.1.1., 7.3.1.1.)					

4.3.1.3.3.5 Subgruppenanalyse – Anzahl an Patienten mit schweren COPD-Exazerbationen (HCRU)

Effektmodifikation bzgl. Alter, Geschlecht und Region

Es wurde kein Beleg ($p \leq 0,05$) oder Hinweis ($p \leq 0,2$) auf Effektmodifikation bzgl. der potentiellen Effektmodifikatoren Alter, Geschlecht und Region festgestellt (Tabelle 4-56). Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen werden aufgrund dessen hier nicht dargestellt, sind aber in Modul 5 zu finden.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für Interaktionstest bzgl. schwerer Exazerbationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie COPD-Stufe	Subgruppe	Alter	Geschlecht	Region
ACLIFORM (M/40464/30)				
Stufe II + III		p = *	p = *	p = *
AUGMENT (LAC-MD-31)				
Stufe II + III		p = 0,3153	p = *	
M/40464/30 + LAC-MD-31				
Stufe II + III		p = 0,7443	p = 0,5766	
*fehlende Angaben beruhen auf Nullzellen, wo das Modell keine Konvergenz aufweist. Datenquelle: Zusatzauswertungen; T07_GBA_2.pdf (M/40464/30: Tabellen 7.2.2.1., 7.5.1; LAC-MD-31: Tabellen 7.2.3.1, 7.3.3.1.; IPD-Meta-Analyse: Tabellen 7.2.1.1., 7.3.1.1.)				

4.3.1.3.3.6 Subgruppenanalyse – SGRQ-Responder

Effektmodifikation bzgl. Alter, Geschlecht und Region

Es wurde kein Beleg ($p \leq 0,05$) oder Hinweis ($p \leq 0,2$) auf Effektmodifikation bzgl. der potentiellen Effektmodifikatoren Alter, Geschlecht und Region festgestellt (Tabelle 4-57). Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen werden aufgrund dessen hier nicht dargestellt, sind aber in Modul 5 zu finden.

Tabelle 4-57: Ergebnisse für Interaktionstest bzgl. Subgruppen für SGRQ-Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie COPD-Stufe	Subgruppe	Alter	Geschlecht	Region
ACLIFORM (M/40464/30)				
Stufe II + III		p = 0,6386	p = 0,4046	p = 0,8358
AUGMENT (LAC-MD-31)				
Stufe II + III		p = 0,8053	p = 0,2459	
M/40464/30 + LAC-MD-31				
Stufe II + III		p = 0,8793	p = 0,9375	
Datenquelle: Zusatzauswertungen T09_GBA_2.pdf (M/40464/30: Tabellen 9.2.3.1., 9.3.3.1., 9.5.1.; LAC-MD-31: Tabellen 9.2.4.1., 9.3.4.1.; IPD-Meta-Analyse: Tabellen 9.2.2.1, 9.3.2.1.)				

4.3.1.3.3.7 Subgruppenanalyse – Unerwünschte Ereignisse**Effektmodifikation bzgl. Alter, Geschlecht und Region**

Es wurde ein Hinweis auf Effektmodifikation durch die Region in der Studie ACLIFORM festgestellt ($p = 0,1472$, vgl. Tabelle 4-58). Die Ergebnisse der einzelnen Regionen sind im Anschluss dargestellt (Tabelle 4-59).

Es wurde im Weiteren kein Beleg ($p \leq 0,05$) oder Hinweis ($p \leq 0,2$) auf Effektmodifikation bzgl. der potentiellen Effektmodifikatoren Alter und Geschlecht festgestellt (Tabelle 4-58). Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen werden aufgrund dessen hier nicht dargestellt, sind aber in Modul 5 zu finden.

Tabelle 4-58: Ergebnisse für Interaktionstest bzgl. unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie COPD-Stufe	Subgruppe	Alter	Geschlecht	Region
ACLIFORM (M/40464/30)				
Stufe II + III		$p = 0,3750$	$p = 0,7042$	$p = 0,1472$
AUGMENT (LAC-MD-31)				
Stufe II + III		$p = 0,2722$	$p = 0,7558$	
M/40464/30 + LAC-MD-31				
Stufe II + III		$p = 0,9522$	$p = 0,5295$	
Fett: Hinweis auf Effektmodifikation. Datenquelle: Zusatzauswertungen T01_GBA_2.pdf (M/40464/30: Tabellen 35.2.2.1., 35.3.2.1., 35.5.2.1.; LAC-MD-31: Tabellen 35.2.3.1., 35.3.3.1., IPD-Meta-Analyse: Tabellen 35.2.1.1., 35.3.1.1.)				

Tabelle 4-59: Ergebnisse für die Subgruppenanalyse der unerwünschten Ereignisse der Studienpopulation aus ACLIFORM aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – bzgl. Region

Studie	Aclidinium N n (%)	Formoterol N n (%)	Vergleich Aclidinium vs. Formoterol ^d			
			OR [95%-KI] p-Wert	Peto OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
ACLIFORM (M/40464/30)						
Stufe II + III ^b						
CEE	60 25 (41,7)	62 24 (38,7)	1,13 [0,55; 2,33] 0,739	1,13 [0,55; 2,32] 0,740	1,08 [0,70; 1,66] 0,739	0,030 [-0,144; 0,204] 0,739
WEU	70 43 (61,4)	72 50 (69,4)	0,70 [0,35; 1,40] 0,316	0,70 [0,35; 1,40] 0,317	0,88 [0,70; 1,13] 0,318	-0,080 [-0,236; 0,076] 0,314
RW1	44 13 (29,5)	53 28 (52,8)	0,37 [0,16; 0,87] 0,022	0,39 [0,17; 0,87] 0,021	0,56 [0,33; 0,94] 0,029	-0,233 [-0,423; -0,042] 0,017
<i>Interaktionstest bzgl. Region^c</i>			<i>p = 0,1472</i>			
N = Anzahl der Patienten im Full Analysis Set (FAS). n = Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis. a: Patientenpopulation nach Region stratifiziert, wobei CEE: Bulgarien, Tschechien, Ungarn, Polen, Rumänien, Slowakei; WEU: Österreich, Belgien, Dänemark, Finnland, Frankreich, Deutschland, Italien, Niederlande, Spanien, Schweden, Großbritannien und RW1: Kroatien, Russland, Südafrika, Südkorea, Ukraine. b: Ergebnisse des um den Effektmodifikator Region erweiterten logistischen Regressionsmodells. c: Interaktion ermittelt mit Breslow-Day-Tarone-Test. d: Odds Ratio, Peto-OR, Risk Ratio und Risk Difference ermittelt aus Vierfeldertafeln. Datenquelle: Zusatzauswertungen T01_GBA_2.pdf (Tabelle 35.5.2.1.)						

Ergebnisse der Subgruppenanalyse bzgl. Region (nur ACLIFORM)

Die Subgruppenanalyse der Studie ACLIFORM zeigt für die Region RW1 für die Behandlung mit Aclidinium einen geringeren Anteil an Patienten mit unerwünschten Ereignissen gegenüber Formoterol. Dieser Effekt ist mit 29,5 % zu 52,8 % der Patienten in der Region RW1 in allen Effektmaßen statistisch signifikant ($p(\text{RR}) = 0,029$).

In den anderen Regionen WEU und CEE können mit 61,4 % vs. 69,4 % und 41,7 % vs. 38,7 % keine signifikanten Unterschiede gezeigt werden (vgl. Tabelle 4-59).

4.3.1.3.3.8 Subgruppenanalyse – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**Effektmodifikation bzgl. Alter, Geschlecht und Region**

Es wurde ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bzgl. der Region in der Studie ACLIFORM gefunden ($p = 0,1988$, Tabelle 4-60). Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse folgen im Anschluss (Tabelle 4-61).

Es gibt keinen weiteren Beleg ($p \leq 0,05$) oder Hinweis ($p \leq 0,2$) auf Effektmodifikation bzgl. der potentiellen Effektmodifikatoren Alter und Geschlecht. Die Ergebnisse dieser Subgruppenanalysen werden aufgrund dessen hier nicht dargestellt, sind aber in Modul 5 zu finden.

Tabelle 4-60: Ergebnisse für Interaktionstest bzgl. schwerwiegender unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie COPD-Stufe	Subgruppe	Alter	Geschlecht	Region
ACLIFORM (M/40464/30)				
Stufe II + III		$p = 0,2112$	$p = 0,6465$	$p = 0,1988$
AUGMENT (LAC-MD-31)				
Stufe II + III		$p = 0,7865$	$p = 0,7601$	
M/40464/30 + LAC-MD-31				
Stufe II + III		$p = 0,3505$	$p = 0,7150$	
Fett: Hinweis auf Effektmodifikation. Datenquelle: Zusatzauswertungen: T02_GBA_2.pdf (M/40464/30: Tabellen 36.1.2.2.1., 36.1.3.2.1., 36.1.5.2.1.; LAC-MD-31: Tabellen 36.1.2.3.1., 36.1.3.3.1., IPD-Meta-Analyse: Tabellen 36.1.2.1.1., 36.1.3.1.1.)				

Tabelle 4-61: Ergebnisse für die Subgruppenanalyse der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse der Studienpopulation aus ACLIFORM aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – bzgl. Region

Studie	Acridinium	Formoterol	Vergleich Acridinium vs. Formoterol ^d			
			OR [95%-KI] p-Wert	Peto OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
COPD-Stufe ^a	N n (%)	N n (%)				
ACLIFORM (M/40464/30)						
Stufe II + III ^b						
Region: CEE	60 2 (3,3)	62 3 (4,8)	0,68 [0,11; 4,21] 0,677	0,68 [0,11; 4,07] 0,676	0,69 [0,12; 3,98] 0,677	-0,015 [-0,085; 0,055] 0,674
Region: WEU	70 0 (0,0)	72 4 (5,6)	- ^e	0,13 [0,02; 0,97] 0,046	- ^e	-0,056 [-0,108; -0,003] 0,040
Region: RW1	44 3 (6,8)	53 3 (5,7)	1,22 [0,23; 6,37] 0,814	1,22 [0,23; 6,35] 0,815	1,20 [0,26; 5,67] 0,814	0,012 [-0,085; 0,109] 0,815
Interaktionstes bzgl. Region ^c			$p = 0,1988$			
<p>N = Anzahl der Patienten im Full Analysis Set (FAS). n = Patienten mit einem Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses. a: Patientenpopulation nach Region stratifiziert, wobei CEE: Bulgarien, Tschechien, Ungarn, Polen, Rumänien, Slowakei; WEU: Österreich, Belgien, Dänemark, Finnland, Frankreich, Deutschland, Italien, Niederlande, Spanien, Schweden, Großbritannien und RW1: Kroatien, Russland, Südafrika, Südkorea, Ukraine. b: Ergebnisse des um den Effektmodifikator Region erweiterten logistischen Regressionsmodells. c: Interaktion ermittelt mit Breslow-Day-Tarone-Test. d: Odds Ratio, Peto-OR, Risk Ratio und Risk Difference ermittelt aus Vierfeldertafeln. e: Modell konvergiert bei diesen Werten nicht. Datenquelle: Zusatzauswertungen T02_GBA_2.pdf (Tabelle 36.1.5.2.1.)</p>						

Ergebnisse der Subgruppenanalyse bzgl. Region (nur ACLIFORM)

Die Subgruppen der Regionen in Tabelle 4-61 zeigen einen Hinweis auf Interaktion, der durch die Region Westeuropa getrieben ist. In dieser Region zeigt sich ein Vorteil in der Gruppe der Patienten mit Acridinium, da hier kein Patient ein schweres unerwünschtes Ereignis erlitten hat. In der Kontrollgruppe haben 4 Patienten, das entspricht 5,6 %, ein SUE gemeldet. Für die Effektmaße Peto-OR ($p = 0,046$) und RD ($p = 0,040$) sind signifikante p-Werte ermittelt worden.

Die anderen Regionen zeigen mit 2 vs. 3 SUE in CEE (p (OR/RR) = 0,677) bzw. 3 vs. 3 SUE in RW1 (p (OR/RR) = 0,814) keine signifikanten Unterschiede.

Insgesamt sind sehr wenige schwere unerwünschte Ereignisse aufgetreten. In der Region Westeuropa sind statistisch signifikant weniger Ereignisse erfasst worden, die für eine gegenüber Formoterol erhöhte Anwendungssicherheit von Acclidinium sprechen und den Zusatznutzen von Acclidinium bestätigen.

4.3.1.3.3.9 Subgruppenanalyse – Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse Effektmodifikation bzgl. Alter, Geschlecht und Region

In diesem Endpunkt zeigte sich für den Effektmodifikator Alter ein Hinweis auf eine Interaktion in AUGMENT ($p = 0,1953$), ebenso für das Geschlecht in der Studie ACLIFORM ($p = 0,1956$) sowie der IPD-Meta-Analyse ($p = 0,0902$, Tabelle 4-62). Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden in Tabelle 4-63 und Tabelle 4-64 dargestellt. Die Ergebnisse der weiteren Subgruppenanalysen befinden sich in Modul 5, da hier keine Effektmodifikation vorlag und damit keine bewertungsrelevanten Aussagen gemacht werden können.

Tabelle 4-62: Ergebnisse für Interaktionstest bzgl. Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie COPD-Stufe	Subgruppe	Alter	Geschlecht	Region
ACLIFORM (M/40464/30)				
Stufe II + III		$p = 0,5217$	$p = 0,1956$	$p = 0,3959$
AUGMENT (LAC-MD-31)				
Stufe II + III		$p = 0,1953$	$p = 0,2942$	
M/40464/30 + LAC-MD-31				
Stufe II + III		$p = 0,4638$	$p = 0,0902$	
Fett: Hinweis auf Effektmodifikation. Datenquelle: Zusatzauswertungen: T02_GBA_2.pdf (M/40464/30: Tabellen 36.2.2.2.1, 36.2.3.2.1., 36.2.5.2.1., LAC-MD-31: Tabellen 36.2.2.3.1, 36.2.3.3.1., IPD-Meta-Analyse: Tabellen 36.2.2.1.1., 36.2.3.1.1.)				

Tabelle 4-63: Ergebnisse für die Subgruppenanalyse der Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse der Studienpopulation aus AUGMENT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – bzgl. Alter

Studie	Aclidinium N n (%)	Formoterol N n (%)	Vergleich Aclidinium vs. Formoterol ^d			
			OR [95%-KI] p-Wert	Peto OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
AUGMENT (LAC-MD-31)						
Stufe II ^b						
< 65 Jahre	100 1 (1,0)	110 3 (2,7)	0,36 [0,04; 3,52] 0,380	0,40 [0,06; 2,88] 0,362	0,37 [0,04; 3,47] 0,381	-0,017 [-0,053; 0,019] 0,349
≥ 65 Jahre	88 6 (6,8)	84 3 (3,6)	1,98 [0,48; 8,17] 0,347	1,92 [0,50; 7,31] 0,341	1,91 [0,49; 7,39] 0,349	0,032 [-0,033; 0,098] 0,335
<i>Interaktionstest bzgl. Alter^c</i>			<i>p = 0,1953</i>			
<p>N = Anzahl der Patienten im Full Analysis Set (FAS). n = Patienten mit einem Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses. a: Patientenpopulation nach Altersgruppe stratifiziert. b: Ergebnisse des um den Effektmodifikator Alter erweiterten logistischen Regressionsmodells. c: Interaktion ermittelt mit Breslow-Day-Tarone-Test. d: Odds Ratio, Peto-OR, Risk Ratio und Risk Difference ermittelt aus Vierfeldertafeln Datenquelle: Zusatzauswertungen: T02_GBA_2.pdf (Tabelle 36.2.2.3.1.)</p>						

Effektmodifikation bzgl. Alter

In den dargestellten Subgruppenergebnissen zeigte sich insgesamt eine sehr geringe Zahl an Abbrüchen. Die Ergebnisse in den Altersklassen sind numerisch entgegengerichtet, wenn auch sehr ähnlich: bei den Patienten < 65 Jahre brachen 1,0 % unter Aclidinium vs. 2,7 % mit Formoterol; p (RR) = 0,381 die Therapie ab. Eine höhere Zahl an Abbrüchen in dieser Gruppe in der Stufe ≥ 65 Jahre: 6,8 % vs. 3,2 % (Aclidinium vs. Formoterol) mit einem nicht signifikanten p-Wert (RR) = 0,349 (Tabelle 4-64).

Da die Ereigniszahlen sehr niedrig sind und keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt werden können, hat die Analyse keinen Einfluss auf die Ableitung des Zusatznutzens.

Tabelle 4-64: Ergebnisse für die Subgruppenanalyse der Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen der Studienpopulation aus ACLIFORM aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – bzgl. Geschlecht

Studie	Acridinium N n (%)	Formoterol N n (%)	Vergleich Acridinium vs. Formoterol ^d			
			OR [95%-KI] p-Wert	Peto OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
ACLIFORM (M/40464/30)						
Stufe II + III ^b						
Männlich	117 1 (0,9)	128 4 (3,1)	0,27 [0,03; 2,43] 0,241	0,32 [0,06; 1,89] 0,210	0,27 [0,03; 2,41] 0,243	-0,023 [-0,057; 0,012] 0,196
Weiblich	57 2 (3,5)	59 1 (1,7)	2,11 [0,19; 23,92] 0,547	2,04 [0,21; 20,03] 0,540	2,07 [0,19; 22,21] 0,548	0,018 [-0,040; 0,076] 0,540
<i>Interaktionstest^c</i>					<i>p = 0,1956</i>	
M/40464/30 + LAC-MD-31						
Stufe II + III ^b						
Männlich	229 3 (1,3)	231 7 (3,0)	0,42 [0,11; 1,66] 0,219	0,45 [0,13; 1,56] 0,206	0,43 [0,11; 1,65] 0,220	-0,017 [-0,044; 0,009] 0,204
Weiblich	133 7 (5,3)	150 4 (2,7)	2,03 [0,58; 7,09] 0,268	2,00 [0,60; 6,67] 0,260	1,97 [0,59; 6,59] 0,269	0,026 [-0,020; 0,072] 0,267
<i>Interaktionstest^c</i>					<i>p = 0,0902</i>	
N = Anzahl der Patienten im Full Analysis Set (FAS). n = Patienten mit einem Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses. a: Patientenpopulation nach Geschlecht stratifiziert. b: Ergebnisse des um den Effektmodifikator Geschlecht erweiterten logistischen Regressionsmodells. c: Interaktion ermittelt mit Breslow-Day-Tarone-Test. d: Odds Ratio, Peto-OR, Risk Ratio und Risk Difference ermittelt aus Vierfeldertafeln. Datenquelle: Zusatzauswertungen: T02_GBA_2.pdf (Tabellen 36.2.3.2.1., 36.2.3.1.1.)						

Effektmodifikation bzgl. des Geschlechtes

Beide Auswertungen zeigen bei insgesamt sehr geringen Ereignishäufigkeiten eine leicht geringere Abbruchrate der Behandlung mit Acridinium bei männlichen Patienten: in der IPD-Meta-Analyse sind die Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse in diesem Arm geringer als unter Formoterol (1,3 % vs. 3,0 %; $p = 0,220$). Patientinnen hingegen haben eine leicht höhere Quote mit 5,3 % unter Acridinium vs. 2,7 % unter Formoterol ($p = 0,269$) (Tabelle 4-65).

4.3.1.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Eine Übersicht der Ergebnisse des Vergleichs zwischen Acclidinium und Formoterol aus den Zulassungsstudien ACLIFORM und AUGMENT wird in Tabelle 4-65 dargestellt.

Im patientenrelevanten Endpunkt ‚Anzahl an Patienten mit moderaten COPD-Exazerbationen‘ ist Acclidinium der zVT Formoterol in der Population der Patienten mit COPD-Stufe III mit < 2 Exazerbation pro Jahr in der Random-Effects-Meta-Analyse signifikant überlegen.

Das Risiko, unter der Behandlung mit Acclidinium eine moderate Exazerbation zu erleiden, ist um 66 % geringer als unter der Behandlung mit Formoterol (4,2 % vs. 13,4 %; RR = 0,34; 95%-KI: [0,12; 0,93]; p = 0,0351).

Unter Berücksichtigung des statistischen Tests wie auch des Konfidenzintervalls liegt ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Acclidinium auf dem üblichen Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$ vor.

Die Gruppe der Patienten mit COPD-Stufe II erfährt in der Studie ACLIFORM ein signifikant geringeres Risiko für Exazerbationen ($p = 0,0309$). Sowohl in Stufe II als auch in Stufe III ist in dieser Studie die Effektrichtung günstig für Acclidinium. Hingegen unterscheiden sich in der Studie AUGMENT die Patienten der Stufe II nicht signifikant zwischen den Studienarmen hinsichtlich der moderaten Exazerbationen ($p = 0,2787$). In der Stufe II besteht Heterogenität zwischen den Studien. Auf Ebene der Meta-Analyse der Gesamtpopulation und in den Subgruppen nach Schweregrad wurden keine weiteren signifikanten Ergebnisse ermittelt. Hinsichtlich der Subgruppenanalysen sind weitere signifikante Ergebnisse zugunsten von Acclidinium gezeigt worden:

E-RS Responder

In der Studie AUGMENT wird im Endpunkt E-RS-Responder das Alter (Grenze 65 Jahre) als Effektmodifikator identifiziert (vgl. Tabelle 4-54). Eine um diesen Faktor erweiterte Analyse zeigt für die gesamte Population in der Studie (Patienten unter und über 65 Jahren) einen signifikanten Vorteil für die Patienten mit Acclidinium. Während in der angeschlossenen Subgruppenanalyse die Patienten unter 65 Jahren einen numerischen Vorteil durch die Behandlung mit Acclidinium zeigen, ist das Ergebnis in der Population ≥ 65 Jahre mit 36,0 % vs. 18,1 % statistisch signifikant zugunsten von Acclidinium ($p(\text{OR}) = 0,0255$).

Unerwünschte Ereignisse

Bezüglich der Region zeigt sich in der Studie ACLIFORM ein Hinweis auf einen Effektmodifikator. Patienten in der Region RW1 (Kroatien, Russland, Südafrika, Südkorea, Ukraine) haben mit 29,5 % vs. 52,8 % einen signifikanten Vorteil zugunsten von Acridinium ($p(RR) = 0,029$). Die Ergebnisse in der Region WEU (Österreich, Belgien, Dänemark, Finnland, Frankreich, Deutschland, Italien, Niederlande, Spanien, Schweden, Großbritannien) weisen numerisch einen Vorteil zugunsten von Acridinium auf. Ein minimaler numerischer Vorteil zugunsten von Formoterol zeigt sich für die Region CEE (Bulgarien, Tschechien, Ungarn, Polen, Rumänien, Slowakei) (vgl. Tabelle 4-59).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Auch in diesem Endpunkt zeigt sich in ACLIFORM ein Hinweis auf den Effektmodifikator Region: die Patienten in WEU zeigen hier mit 0 vs. 5,6 % signifikant vorteilhafte Ergebnisse für Acridinium ($p(RD) = 0,040$; $p(\text{Peto OR}) = 0,046$), während in CEE und RW1 kein bedeutsamer Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen sichtbar wird (vgl. Tabelle 4-61).

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

In AUGMENT existiert ein Hinweis auf eine Interaktion bzgl. des Effektmodifikators Alter. Die Ereigniszahlen sind jedoch sehr gering und haben keine statistische Signifikanz. Damit haben die Ergebnisse keine Aussagekraft (vgl. Tabelle 4-63).

In ACLIFORM besteht ein Hinweis auf eine Interaktion bzgl. des Geschlechts, der sich auch in der IPD-Meta-Analyse finden lässt. Es zeigt sich jeweils ein numerischer Vorteil für die männlichen, mit Acridinium behandelten Patienten. Diese Analysen beruhen auf sehr geringen Ereigniszahlen und sind in keiner Auswertung signifikant (vgl. Tabelle 4-64).

Es wurden weder in den Wirksamkeits- noch in den Sicherheitsendpunkten signifikante Ergebnisse zugunsten Formoterols ermittelt.

Tabelle 4-65: Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte aus RCTs für Acclidinium

Patientenrelevante Endpunkte	Ergebnis der IPD-Meta-Analyse der pivotalen Studien ^a	
	Effektschätzer [95% - Konfidenzintervall]	p-Wert
Mortalität		
Gesamt mortalität (RR)*	2,10 ^b [0,19; 23,11]	0,543
Morbidität		
Dyspnoe TDI-Responder		
Gesamt (OR)*	0,848 [0,570; 1,260]	0,415
COPD-Symptome E-RS-Responder		
Gesamt (OR)*	1,215 [0,830; 1,778]	0,3161
Moderate Exazerbationen^{a,c}		
Gesamt (OR)*	0,509 [0,288; 0,900]	0,0201
Stufe II (OR)*	0,849 [0,470; 1,534]	0,5877
Stufe III (OR)	0,308 [0,117; 0,815]	0,0177
Stufe III (RR)	0,34 [0,12; 0,93]	0,0351
Schwere Exazerbationen^d		
Gesamt (OR)	0,898 [0,187; 4,307]	0,8932
Stufe II (OR)	1,500 [0,340; 6,618]	0,5927
Stufe III (OR)	- ^e	
Lebensqualität		
Gesamt: SGRQ-Responder (OR)*	1,030 [0,679; 1,565]	0,8879

Patientenrelevante Endpunkte	Ergebnis der IPD-Meta-Analyse der pivotalen Studien ^a	
	Effektschätzer [95% - Konfidenzintervall]	p-Wert
Unerwünschte Ereignisse		
Unerwünschte Ereignisse (RR)*	0,98 [0,85; 1,12]	0,721
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (RR)*:d	1,13 [0,55; 2,30]	0,742
Stufe II (RR)	0,79 [0,32; 1,92]	0,600
Stufe III (RR)	2,31 [0,61; 8,74]	0,216
Abbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen (RR)	0,96 [0,41; 2,23]	0,918
<p>* IPD-Meta-Analyse trotz festgestellter Heterogenität der Studien bzgl. dieses Endpunktes durchgeführt.</p> <p>a: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der pivotalen Studien. RR-Werte für moderate Exazerbationen aus Random-Effects-Meta-Analyse. Hieraus werden der Effektschätzer relatives Risiko und der Forest-Plot generiert. Die Sicherheitsparameter (Mortalität und UE, SUE und Therapieabbrüche aufgrund UE) wurden auf Basis von Vierfeldertafeln berechnet und auf dieser Basis das Relative Risiko dargestellt.</p> <p>b: Die Auswertung beruht auf 2 vs. 1 Todesfällen während der Behandlung mit Acilidium bzw. Formoterol.</p> <p>c: Beleg einer Effektmodifikation bzgl. COPD-Schweregrad.</p> <p>d: Hinweis auf eine Effektmodifikation bzgl. COPD-Schweregrad.</p> <p>e: Modell konvergiert nicht</p>		

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-66: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-67: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-68: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja/nein/ unklar>	<ja/nein/ unklar>	<ja/nein/ unklar>	<ja/nein>	<hoch/ niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-70: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.
- Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.

- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.3.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren** Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-71: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-72: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-73: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.3.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-74: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.3.

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei

sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Acclidinium werden die zwei pivotalen RCTs ACLIFORM und AUGMENT (M/40464/30 und LAC-MD-31) herangezogen, die aufgrund ihrer Konzeption, Durchführung und Auswertung die Evidenzstufe I b aufweisen (vgl. Abschnitt 4.3.1.2. und folgende). Konsekutiv weisen die Ergebnisse der Meta-Analysen die Evidenzstufe I a auf, so dass ein Beleg für einen Zusatznutzen abgeleitet werden kann.

Die Studiendaten sind aufgrund der Population, Fallzahl, Studiendauer, Art der Intervention und der Wahl der Endpunkte für die zu bewertende Indikation und den deutschen Versorgungsalltag von Patienten mit COPD repräsentativ (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1).

In den RCTs wurden patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben. Die Studiendauer der ausgewählten RCTs beträgt 24 Wochen, da sich nach Einschätzung der European Medicines Agency (EMA) bereits nach 12 – 24 Wochen die Effekte auf die Lungenfunktion und die Symptome bei der Behandlung der COPD demonstrieren lassen können. Das Verzerrungspotenzial war sowohl studienspezifisch als auch endpunktspezifisch niedrig, die Studienqualität hoch und die für die Bewertung herangezogenen Endpunkte valide.

Die Aussagekraft der zur Bewertung herangezogenen Studien ACLIFORM und AUGMENT ist hoch und damit für eine Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens uneingeschränkt geeignet (vgl. Nutzenbewertungsverfahren zur Kombination der Wirkstoffe Acclidinium und Formoterol; Vorgangsnummer 2015-02-01-D-155).

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Aclidinium zeigt in der Gesamtschau der Ergebnisse gegenüber der zVT Formoterol einen **Beleg** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** für Patienten mit COPD-Schweregrad III und < 2 Exazerbationen im Jahr.

Gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung § 5, Absatz 7, liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen vor, wenn eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 erzielt wird, insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, [...], eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung, [...]“ [1].

Im patientenrelevanten Endpunkt ‚moderate Exazerbationen‘ ist Aclidinium der zVT Formoterol in der Population der Patienten mit COPD-Stufe III mit < 2 Exazerbation im Jahr in der Meta-Analyse statistisch signifikant überlegen.

Das Risiko, unter der Behandlung mit Aclidinium eine moderate Exazerbation zu erleiden, ist bei diesem Schweregrad um 66 % geringer als unter der Behandlung mit Formoterol (4,2 % vs. 13,4 %; RR = 0,34; 95%-KI: [0,12; 0,93]; p = 0,0351). Dies ergibt sich aus der Random-Effects-Meta-Analyse. Unter Berücksichtigung des statistischen Tests wie auch des Konfidenzintervalls liegt ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Aclidinium auf dem üblichen Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$ vor. Beide in die Analyse einbezogenen pivotalen Studien zeigen die gleiche, für Aclidinium günstige Effektrichtung. Bei $I^2 = 0\%$ und einem Ergebnis des Interaktionstests von $p = 0,3294$ sind die Studienergebnisse als homogen anzusehen. Damit führen die signifikanten Ergebnisse der Meta-Analyse zur Ableitung eines Zusatznutzens für die Patienten mit Schweregrad III mit < 2 Exazerbationen im Jahr.

Von den Patienten unter Aclidinium erleiden in der Gesamtpopulation der beiden Zulassungsstudien nur 6,4 % der Behandelten eine moderate Exazerbation (n = 23), während im Behandlungsarm mit Formoterol 10,2 % der Patienten (n = 39) eine Verschlimmerung in

Form einer moderaten Exazerbation erfahren (Ergebnisse der IPD-Metaanalyse: OR = 0,509; 95%-KI: [0,288; 0,90]; p = 0,0210). Aufgrund des Ergebnisses des Interaktionstests nach Schweregrad (p = 0,0691) ist eine getrennte Betrachtung der Subgruppen dieser Analyse erforderlich.

Die Gruppe der Patienten mit COPD-Stufe II erfährt in der Studie ACLIFORM ebenso ein signifikant geringeres Risiko für moderate Exazerbationen (OR = 0,301 [0,101; 0,896], p = 0,0309). Die Ergebnisse der Studie AUGMENT sind für diese Patienten nicht statistisch signifikant (p = 0,2787). Das Risiko, eine folgenschwere Exazerbation zu erleiden, steigt mit der Krankheitsprogression: so haben Patienten in Stufe III schon ein zwei- bis dreifach erhöhtes Risiko einer Hospitalisierung aufgrund einer Exazerbation gegenüber den Patienten in Stufe II. Mit der Reduktion der Häufigkeit der moderaten Exazerbationen wird mit Acclidinium ein durch Leitlinien definiertes Therapieziel bei den Patienten in Stufe III signifikant häufiger als durch Formoterol erreicht.

Weitere Ergebnisse auf Ebene der Subgruppenanalysen zeigen signifikante Ergebnisse zugunsten von Acclidinium: in der Subgruppenauswertung nach Alter im patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkt ‚E-RS-Responder‘ wurde ein signifikanter Vorteil bei den älteren Patienten (≥ 65 Jahre; p = 0,0255) in der Studie AUGMENT festgestellt.

In den Sicherheitsendpunkten waren folgende Auswertungen signifikant zugunsten von Acclidinium: in den Subgruppenergebnissen der unerwünschten Ereignisse in der Studie ACLIFORM zeigt sich ein signifikanter Vorteil in der Region ‚Rest der Welt‘ (RW1) (p(RR) = 0,029), ferner erlitten die Patienten in der Region ‚Westeuropa‘ (WEU) signifikant weniger schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (p(RD) = 0,040).

Es wurde weder aus den Wirksamkeitsendpunkten noch aus den Sicherheitsendpunkten signifikante Ergebnisse zugunsten Formoterols ermittelt.

Damit ist in der Gesamtschau der Ergebnisse der zwei RCTs ein Zusatznutzen für Acclidinium abzuleiten, der aus Sicht von AstraZeneca einen **Beleg** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** des Wirkstoffes im Vergleich zu Formoterol für die Patienten in Stufe III mit < 2 Exazerbationen im Jahr darstellt (vgl. Tabelle 4-75).

Tabelle 4-75: Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte

Patientenrelevante Endpunkte	Operationalisierung	Zusatznutzen gegenüber Formoterol
Mortalität		
Gesamtmortalität	Todesfälle	=
Morbidität		
Dyspnoe	TDI (Transition Dyspnea Index)	=
COPD-Symptome	E-RS (EXACT-Respiratory Symptoms)	=
COPD-Exazerbationen, moderate	HCRU (Health Care Resource Utilisation)	+
COPD-Exazerbationen, schwere	HCRU (Health Care Resource Utilisation)	=
Lebensqualität		
Lebensqualität (krankheitsspezifisch)	SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire)	=
Unerwünschte Ereignisse		
Unerwünschte Ereignisse	Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	=
Schwere unerwünschte Ereignisse	Patienten mit mindestens einem schweren unerwünschten Ereignis	=
Abbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	Patienten, die aufgrund von unerwünschten Ereignissen die Studie abbrechen	=
+ Aclidinium bei den Patienten in Stufe III mit < 2 Exazerbationen signifikant besser (p = 0,0351) = kein Unterschied zwischen den Behandlungen (p > 0,05)		

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-76: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten der Stufe III mit < 2 Exazerbationen im Jahr	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁹,

¹⁹ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

Molenberghs 2010²⁰). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006²¹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²²) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

²⁰ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

²¹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²² Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-77: Liste der eingeschlossenen Studien

Kürzel	Titel	Referenz
ACLIFORM (M/40464/30)	Efficacy and safety of acclidinium bromide/formoterol fumarate fixed-dose combinations compared with individual components and placebo when administered to patients with stable chronic obstructive pulmonary disease	[15; 40-43; 46]
AUGMENT (LAC-MD-31)	Clinical Study Report LAC-MD-31 - A Phase III, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Two Fixed-Dose Combinations of Acclidinium Bromide/Formoterol Fumarate Compared with Acclidinium Bromide, Formoterol Fumarate and Placebo for 24-Weeks Treatment in Patients With Moderate to Severe, Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	[16; 44; 45; 47]

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Bundesministerium für Gesundheit 2010. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AMNutzenV). Zuletzt geändert durch Art. 2 G v. 27.3.2014 I 261].
2. AstraZeneca GmbH Stand: April 2015. Fachinformation Eklira[®] Genuair[®] 322 Mikrogramm Pulver zur Inhalation.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2012. *Acclidiniumbromid - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag: A12-13. Version 1.0* [Online]. Available: https://www.iqwig.de/download/A12-13_Aclidiniumbromid_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2014. *Indacaterol/Glycopyrronium – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Auftrag A13-40)* [Online]. Available: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-408/2014-02-12_A13-40_Indacaterol-Glycopyrronium_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2014. *Umeclidinium/Vilanterol – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Auftrag A14-22)* [Online]. Available: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-560/A14-22_Umeclidinium-Vilanterol_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
6. European Medicines Agency (EMA) 2012. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

7. AstraZeneca GmbH Stand: Februar 2015. Fachinformation Duaklir® Genuair® 340 Mikrogramm/12 Mikrogramm Pulver zur Inhalation.
8. Berlin-Chemie Menarini Stand: Februar 2015. Fachinformation Brimica® Genuair® 340 Mikrogramm/12 Mikrogramm Pulver zur Inhalation.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss 2012. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV -Beratungsanforderung 2012-B-015 -Acidiniumbromid zur Behandlung der COPD.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss 2014. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2013-B-114 - Acidiniumbromid und Formoterol zur bronchialerweiternden Erhaltungstherapie und Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit COPD. Berlin: 07.03.2014.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss 2014. Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2013-B-114 - Acidiniumbromid und Formoterol zur bronchialerweiternden Erhaltungstherapie und Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit COPD. Berlin: 08.04.2014.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss 2015. Bescheid des Gemeinsamer Bundesausschusses über den Antrag auf erneute Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 5 SGB V (ANR: 2015-A14-001).
13. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) 2012. *Nationale VersorgungsLeitlinie COPD*. [Online]. Available: <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/copd/copd-vers1.9-lang.pdf> [Zugriff am 09.10.2015].
14. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2015. *Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease - updated 2015* [Online]. Rockville MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Available: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2015_Apr2.pdf [Zugriff am 10.07.2015].
15. Singh, D., Jones, P. W., Bateman, E. D., Korn, S., Serra, C., Molins, E., Caracta, C., Gil, E. G. & Leselbaum, A. 2014. Efficacy and safety of acclidinium bromide/formoterol fumarate fixed-dose combinations compared with individual components and placebo in patients with COPD (ACLIFORM-COPD): a multicentre, randomised study. *BMC Pulm Med*, 14, 178.
16. D'Urzo, A. D., Rennard, S. I., Kerwin, E. M., Mergel, V., Leselbaum, A. R. & Caracta, C. F. 2014. Efficacy and safety of fixed-dose combinations of acclidinium bromide/formoterol fumarate: the 24-week, randomized, placebo-controlled AUGMENT COPD study. *Respir Res*, 15, 123.
17. Mahler, D. A. & Witek, T. J., Jr. 2005. The MCID of the transition dyspnea index is a total score of one unit. *COPD*, 2, 99-103.
18. Evidera. 2014. EXACT-PRO Initiative. 26.11.2014. Available: <http://www.exactproinitiative.com/> [Accessed 2014].
19. Leidy, N. K. & Murray, L. T. 2013. Patient-reported outcome (PRO) measures for clinical trials of COPD: the EXACT and E-RS. *COPD*, 10, 393-8.
20. Leidy, N. K., Murray, L. T., Monz, B. U., Nelsen, L., Goldman, M., Jones, P. W., Dansie, E. J. & Sethi, S. 2014. Measuring respiratory symptoms of COPD: performance of the EXACT- Respiratory Symptoms Tool (E-RS) in three clinical trials. *Respir Res*, 15, 124.

21. Leidy, N. K., Sexton, C. C., Jones, P. W., Notte, S. M., Monz, B. U., Nelsen, L., Goldman, M., Murray, L. T. & Sethi, S. 2014. Measuring respiratory symptoms in clinical trials of COPD: reliability and validity of a daily diary. *Thorax*, 69, 443-9.
22. Vogelmeier, C., Buhl, R., Criege, C. P., Gillissen, A., Kardos, P., Kohler, D., Magnussen, H., Morr, H., Nowak, D., Pfeiffer-Kascha, D., Petro, W., Rabe, K., Schultz, K., Sitter, H., Teschler, H., Welte, T., Wettengel, R. & Worth, H. 2007. Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). *Pneumologie*, 61, e1-40.
23. Seemungal, T. A., Donaldson, G. C., Paul, E. A., Bestall, J. C., Jeffries, D. J. & Wedzicha, J. A. 1998. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 157, 1418-22.
24. Donaldson, G. C., Seemungal, T. A., Bhowmik, A. & Wedzicha, J. A. 2002. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 57, 847-52.
25. Kessler, R., Partridge, M. R., Miravittles, M., Cazzola, M., Vogelmeier, C., Leynaud, D. & Ostinelli, J. 2011. Symptom variability in patients with severe COPD: a pan-European cross-sectional study. *Eur Respir J*, 37, 264-72.
26. Kessler, R., Stahl, E., Vogelmeier, C., Haughney, J., Trudeau, E., Lofdahl, C. G. & Partridge, M. R. 2006. Patient understanding, detection, and experience of COPD exacerbations: an observational, interview-based study. *Chest*, 130, 133-42.
27. Burge, S. & Wedzicha, J. A. 2003. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir J Suppl*, 41, 46s-53s.
28. Leidy, N. K., Murray, L. T., Jones, P. & Sethi, S. 2014. Performance of the EXAcerbations of chronic pulmonary disease tool patient-reported outcome measure in three clinical trials of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc*, 11, 316-25.
29. Jones, P. W. 2005. St. George's Respiratory Questionnaire: MCID. *COPD*, 2, 75-9.
30. Pickard, A. S., Wilke, C., Jung, E., Patel, S., Stavem, K. & Lee, T. A. 2008. Use of a preference-based measure of health (EQ-5D) in COPD and asthma. *Respir Med*, 102, 519-36.
31. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2015. *IQWiG Methodenpapier Version 4.2: Allgemeine Methoden* [Online]. Available: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf [Zugriff am 23.07.2015].
32. International Conference on Harmonization (ICH) 1998. *ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE STATISTICAL PRINCIPLES FOR CLINICAL TRIALS E9* [Online]. Available: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E9/Step4/E9_Guideline.pdf [Zugriff am 23.07.2015].
33. Kenward, M. G. & Roger, J. H. 1997. Small sample inference for fixed effects from restricted maximum likelihood. *Biometrics*, 53, 983-97.
34. R Core Team 2013. *R: A language and environment for statistical computing*. [Online]. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing. Available: <http://www.R-project.org/> [Zugriff am 07.09.2015].

35. Higgins, J. P. T. & Green, S. Stand: März 2011. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* [Online]. Available: <http://handbook.cochrane.org/> [Zugriff am 23.07.2015].
36. Gartlehner, G. & Moore, C. G. 2008. Direct versus indirect comparisons: a summary of the evidence. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 24, 170-177.
37. Sutton, A., Ades, A. E., Cooper, N. & Abrams, K. 2008. Use of indirect and mixed treatment comparisons for technology assessment. *Pharmacoeconomics*, 26, 753-767.
38. Song, F., Loke, Y. K., Walsh, T., Glenny, A. M., Eastwood, A. J. & Altman, D. G. 2009. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *British Medical Journal*, 338, b1147.
39. Salanti, G., Marinho, V. & Higgins, J. P. T. 2009. A case study of multiple-treatments meta-analysis demonstrates that covariates should be considered. *Journal of Clinical Epidemiology*, 62, 857-864.
40. Almirall, S. A. & Forest, L. 2015. Long-term Efficacy and Safety of Acridinium/Formoterol Fixed-Dose Combination. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01462942>.
41. Register, E. U. C. T. 2011. EFFICACY AND SAFETY OF ACLIDINIUM BROMIDE/FORMOTEROL FUMARATE FIXED-DOSE COMBINATIONS COMPARED WITH INDIVIDUAL COMPONENTS AND PLACEBO WHEN ADMINISTERED TO PATIENTS WITH STABLE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-001524-38/DE>.
42. Ictrp 2011. Efficacy and Safety of Acridinium Bromide/Formoterol Fumarate Fixed-dose Combinations Compared With Individual Components and Placebo When Administered to Patients With Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease (NCT01462942). <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01462942>.
43. Almirall, S. A. EFFICACY AND SAFETY OF ACLIDINIUM BROMIDE/FORMOTEROLFUMARATE FIXED-DOSE COMBINATIONS COMPARED WITH INDIVIDUALCOMPONENTS AND PLACEBO WHEN ADMINISTERED TO PATIENTS WITH STABLE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE. 2011-001524-38.
44. Forest, L. & Almirall, S. A. 2013. Efficacy, Safety and Tolerability of Acridinium Bromide/Formoterol Fumarate Compared With Formoterol Fumarate in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01437397>.
45. Ictrp 2011. A Phase III, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Two Fixed Dose Combinations of Acridinium Bromide/Formoterol Fumarate Compared With Acridinium Bromide, Formoterol Fumarate and Placebo for 24- Weeks Treatment in Patients With Moderate to Severe, Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01437397>.
46. Almirall, S. A. 2013. Clinical Study Report M/40464/30R - Efficacy and safety of acridinium bromide/formoterol fumarate fixed-dose combinations compared with individual components and placebo when administered to patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. Final Version:19.08.2013.

47. Forest Research Institute Inc. 2013. Clinical Study Report LAC-MD-31 - A Phase III, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Two Fixed-Dose Combinations of Acclidinium Bromide/Formoterol Fumarate Compared with Acclidinium Bromide, Formoterol Fumarate and Placebo for 24-Weeks Treatment in Patients With Moderate to Severe, Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Final Version: 28.08.2013.
48. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2015. IQWiG-Berichte - Nr. 298: Acclidiniumbromid/Formoterol - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Auftrag: A15-06.
49. Witek, T. J., Jr. & Mahler, D. A. 2003. Minimal important difference of the transition dyspnoea index in a multinational clinical trial. *Eur Respir J*, 21, 267-72.
50. Beunckens, C., Molenberghs, G. & Kenward, M. G. 2005. Direct likelihood analysis versus simple forms of imputation for missing data in randomized clinical trials. *Clin Trials*, 2, 379-86.
51. Gemeinsamer Bundesausschuss 2015. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Acclidiniumbromid/Formoterol.
52. Gemeinsamer Bundesausschuss 2014. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Indacaterol/Glycopyrronium.
53. Jones, P. W., Quirk, F. H. & Baveystock, C. M. 1991. The St George's Respiratory Questionnaire. *Respir Med*, 85 Suppl B, 25-31; discussion 33-7.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²³] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1–6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8–10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12–13	773621
15	and/7,11,14	719

²³ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-78 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie in MEDLINE

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	20.07.2015	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision); PubMed format ²⁴	
Zeile	Suche	Treffer
#1	aclidinium bromide[Supplementary Concept]	62
#2	aclidinium[tiab]	110
#3	Eklira[tiab] OR Bretaris[tiab] OR Tudorza[tiab]	8
#4	#1 OR #2 OR #3	114
#5	formoterol[Supplementary Concept]	1335
#6	formoterol[tiab]	1687
#7	Foradil[tiab] OR Forair[tiab] OR Formatrix[tiab] OR Oxis[tiab]	121
#8	#5 OR #6 OR #7	1919
#9	#4 AND #8	21
#10	Pulmonary Disease, Chronic Obstructive[Mesh]	38520
#11	Chronic Obstructive Pulmonary Disease[tiab]	31037
#12	COPD[tiab]	29009
#13	#10 OR #11 OR #12	58043
#14	randomized controlled trial[pt]	391410
#15	controlled clinical trial[pt]	89108
#16	randomized[tiab]	350434
#17	placebo[tiab]	167949
#18	clinical trials as topic[mesh:noexp]	172012
#19	randomly[tiab]	236232
#20	trial[ti]	140332
#21	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	976573
#22	animals[mh] NOT humans[mh]	4022653
#23	#21 NOT #22	901396
#24	#9 AND #13 AND #23	11

²⁴ Higgins, J. P. T. & Green, S. Stand: März 2011. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [Online]. Available: <http://handbook.cochrane.org/> [Accessed 23.07.2015].

Tabelle 4-79 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie in der Cochrane Library

Datenbankname	Cochrane Library	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	20.07.2015	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	nur klinische Studien [Trials]	
Zeile	Suche	Treffer
#1	aclidinium:ti,ab or Eklira:ti,ab or Bretaris:ti,ab or Tudorza:ti,ab	131
#2	formoterol:ti,ab or Foradil:ti,ab or Forair:ti,ab or Formatris:ti,ab or Oxis:ti,ab	1753
#3	#1 and #2	27
#4	MeSH descriptor: [Pulmonary Disease, Chronic Obstructive] explode all trees	2689
#5	"Chronic Obstructive Pulmonary Disease":ti,ab	4630
#6	COPD:ti,ab	6935
#7	#4 or #5 or #6	9090
#8	#3 and #7	27
#9	Trials	25

All Results	27
Cochrane Reviews	2
Other Reviews	0
Trials	25
Methods Studies	0
Technology Assessments	0
Economic Evaluations	0
Cochrane Groups	0

Tabelle 4-80 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie in EMBASE

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	OVID	
Datum der Suche	20.07.2015	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Filter für RCT nach Wong max sen/pre ²⁵	
Zeile	Suche	Treffer
#1	aclidinium bromide/ct, cm, dt	203
#2	aclidinium.ti,ab.	226
#3	(Eklira or Bretaris or Tudorza).ti,ab.	10
#4	1 or 2 or 3	343
#5	formoterol/ct, cm, dt	3337
#6	formoterol.ti,ab.	2675
#7	(Foradil or Forair or Formatrix or Oxis).ti,ab.	160
#8	5 or 6 or 7	5052
#9	4 and 8	128
#10	chronic obstructive lung disease/dm, dt, rh, th	23007
#11	"Chronic Obstructive Pulmonary Disease".ti,ab.	40959
#12	COPD.ti,ab.	47189
#13	10 or 11 or 12	69508
#14	random*.tw.	1004160
#15	placebo*.mp.	355999
#16	double-blind:.tw.	159202
#17	14 or 15 or 16	1227198
#18	9 and 13 and 17	78

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

²⁵ Wong, S. S., Wilczynski, N. L. & Haynes, R. B. 2006. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc, 94, 451-5.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-81 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie in clinicaltrials.gov

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	13.07.2015
Suchstrategie	Interventions: aclidinium AND formoterol
Treffer	14

Tabelle 4-82 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie in EUCTR

Studienregister	EUCTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	13.07.2015
Suchstrategie	aclidinium AND formoterol
Treffer	8

Tabelle 4-83 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie in ICTRP

Studienregister	ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	13.07.2015
Suchstrategie	Intervention: aclidinium AND formoterol Recruitment status is: ALL
Treffer	42 Einträge für 16 Studien

Tabelle 4-84 (Anhang): Dokumentation der Suchstrategie in PharmNet.Bund

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	13.07.2015
Suchstrategie	aclidinium (Active substance) UND formoterol (Active substance)
Treffer	6

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-85 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien (bibliografische Literaturrecherche)

Publikation	Zitat	Ausschlussgrund
D'Urzo, A., Mergel, V., Leselbaum, A. & Caracta, C. 2013. Efficacy and safety of fixed-dose combination acclidinium bromide/formoterol fumarate in patients with COPD: Results from the AUGMENT COPD trial. Chest, 144.	[1]	A7
D'Urzo, A., Rennard, S., Mergel, V., Garcia Gil, E., Leselbaum, A. & Caracta, C. 2014. The augment COPD trial: Efficacy and safety of a fixed-dose combination of acclidinium bromide and formoterol fumarate in COPD patients. Chest, 145.	[2]	A7
Jones, P., D'Urzo, A., Rennard, S., Molins, E., Mergel, V., Caracta, C. & Leselbaum, A. 2014. Effect of acclidinium/formoterol fixed-dose combinations on respiratory symptoms in COPD patients. European Respiratory Journal, 44.	[3]	A7
Make, B., Donohue, J., Zhong, X., Leselbaum, A. & Caracta, C. 2014. Long-term safety of a fixed-dose combination of acclidinium bromide/formoterol fumarate in patients with stable moderate to severe COPD. Chest, 145.	[4]	A7
Singh, D., Chapman, K., Make, B., Mocariski, M., Serra, C. & Gil, E. G. 2014. Effect of acclidinium bromide/formoterol fumarate fixed-dose combination (FDC) on night-time and early morning symptoms in COPD. European Respiratory Journal, 44.	[5]	A7
Singh, D., D'Urzo, A., Jones, P., Serra, C., Mergel, V., Caracta, C. & Leselbaum, A. 2014. Lung function improvements with twice-	[6]	A7

daily acclidinium/formoterol fixed-dose combination in two 24-week studies in patients with COPD. <i>European Respiratory Journal</i> , 44.		
<p>A1 – Population nicht wie definiert</p> <p>A2 – Intervention nicht wie definiert</p> <p>A3 – Vergleichstherapie nicht wie definiert</p> <p>A4 – Studie nicht im RCT-Design</p> <p>A5 – keine patientenrelevanter Endpunkt</p> <p>A6 – Studiendauer kürzer als definiert</p> <p>A7 – keine Volltextpublikation, Studienbericht oder Registereintrag verfügbar</p> <p>A8 – Mehrfachpublikation (Dublette)</p> <p>A9 – Studie ist hoch verzerrt</p>		

1. D'Urzo, A., Mergel, V., Leselbaum, A. & Caracta, C. 2013. Efficacy and safety of fixed-dose combination acclidinium bromide/formoterol fumarate in patients with COPD: Results from the AUGMENT COPD trial. *Chest* [Online], 144. Available: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/349/CN-01064349/frame.html>.
2. D'Urzo, A., Rennard, S., Mergel, V., Garcia Gil, E., Leselbaum, A. & Caracta, C. 2014. The augment COPD trial: Efficacy and safety of a fixed-dose combination of acclidinium bromide and formoterol fumarate in COPD patients. *Chest* [Online], 145. Available: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/652/CN-01060652/frame.html>.
3. Jones, P., D'Urzo, A., Rennard, S., Molins, E., Mergel, V., Caracta, C. & Leselbaum, A. 2014. Effect of acclidinium/formoterol fixed-dose combinations on respiratory symptoms in COPD patients. *European Respiratory Journal*, 44.
4. Make, B., Donohue, J., Zhong, X., Leselbaum, A. & Caracta, C. 2014. Long-term safety of a fixed-dose combination of acclidinium bromide/formoterol fumarate in patients with stable moderate to severe COPD. *Chest* [Online], 145. Available: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/664/CN-01060664/frame.html>.
5. Singh, D., Chapman, K., Make, B., Mocarski, M., Serra, C. & Gil, E. G. 2014. Effect of acclidinium bromide/formoterol fumarate fixed-dose combination (FDC) on night-time and early morning symptoms in COPD. *European Respiratory Journal*, 44.
6. Singh, D., D'Urzo, A., Jones, P., Serra, C., Mergel, V., Caracta, C. & Leselbaum, A. 2014. Lung function improvements with twice-daily acclidinium/formoterol fixed-dose

combination in two 24-week studies in patients with COPD. *European Respiratory Journal*, 44.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-86 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien (Suche in Studienregistern)

Studientitel	Registernummer	Zitat	Ausschlussgrund
clinicaltrials.gov			
Almirall, S. A. 2014. Study of Acclidinium Bromide/Formoterol Fumarate Compared With Salmeterol/Fluticasone Propionate in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	NCT01908140	[1]	A2
Almirall, S. A. & Forest, Laboratories 2008. Acclidinium/Formoterol Fixed Combination Dose Finding Study.	NCT00626522	[2]	A2
Almirall, S. A. & Forest, Laboratories 2010. Efficacy and Safety of Two Fixed Dose Combinations of Acclidinium Bromide With Formoterol Fumarate.	NCT01078623	[3]	A2
Almirall, S. A. & Forest, Laboratories 2010. Efficacy and Safety of Three Doses of Acclidinium Bromide Compared to Placebo and to an Active Comparator in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients.	NCT01120093	[4]	A6
AstraZeneca & Menarini 2016. Effect of Acclidinium/Formoterol on Lung Hyperinflation, Exercise Capacity and Physical Activity in Moderate to Severe Copd Patients.	NCT02424344	[5]	A2

Forest, Laboratories & Almirall, S. A. 2008. Comparison of Acridinium Bromide and Formoterol Fumarate in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	NCT00706914	[6]	A2
Forest, Laboratories & Almirall, S. A. 2010. Efficacy and Safety Study of Two Fixed-dose Combinations of Acridinium Bromide With Formoterol Fumarate Compared With Acridinium Bromide, Formoterol Fumarate and Placebo.	NCT01049360	[7]	A6
Forest, Laboratories & Almirall, S. A. 2012. Pharmacokinetic, Safety and Tolerability Study of Acridinium/Formoterol Fixed Dose Combination and Formoterol in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	NCT01551888	[8]	A2
Forest, Laboratories & Almirall, S. A. 2013. Efficacy, Safety and Tolerability of Two Fixed Dose Combinations of Acridinium Bromide/Formoterol Fumarate, Acridinium Bromide, Formoterol Fumarate and Placebo for 28-Weeks Treatment in Patients With Moderate to Severe, Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	NCT01572792	[9]	A9
Forest, Laboratories & Almirall, S. A. 2013. Safety and Tolerability of Acridinium Bromide/Formoterol Fumarate Compared With Formoterol Fumarate in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease.	NCT01437540	[10]	A2
Queen's, University & AstraZeneca 2016. Effect of Acridinium/Formoterol on Nighttime Lung Function and Morning Symptoms in Chronic Obstructive Pulmonary Disease.	NCT02429765	[11]	A2
Takeda 2015. Evaluation of Tolerability and Pharmacokinetics of Roflumilast, 250µg and 500µg, as add-on to Standard COPD Treatment	NCT02165826	[12]	A2

to Treat Severe COPD.			
EUCTR			
Register, E. U. Clinical Trials 2007. A randomised, 4-week, placebo-controlled, double-blind, 6 arm parallel group, dose-finding clinical trial, to assess the efficacy and safety of three different doses of formoterol (6, 12 & 18µg) combined with the inhaled anticholinergic acclidinium bromide 200µg, acclidinium bromide 200µg monotherapy and formoterol 12µg monotherapy all administered once daily by inhalation via Almirall inhaler in patients with stable moderate to severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease.	2007-004435-30	[13]	A6
Register, E. U. Clinical Trials 2008. A phase IIa, randomised, multicentre, evaluator-blinded, 4-way crossover clinical trial to study the pharmacokinetics, safety, tolerability and effects on lung function of one day treatment of formoterol 12 µg qd delivered by 2 different dry powder inhalers (Aerolizer® and Almirall Inhaler), of the Fixed Dose Combination formoterol 12 µg + Acclidinium bromide 200 µg qd delivered by Almirall Inhaler, and of formoterol 12 µg bid delivered by Aerolizer®, in moderate to severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients.	2007-003648-31	[14]	A2
Register, E. U. Clinical Trials 2009. Efficacy, safety and tolerability of two Fixed-Dose Combinations of Acclidinium bromide with two doses of Formoterol fumarate compared with Acclidinium bromide, Formoterol fumarate and placebo all administered twice daily in stable, moderate to severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease patients.	2009-015901-38	[15]	A2
Register, E. U. Clinical Trials 2010. Efficacy and safety of three doses of acclidinium bromide compared to placebo and to an active comparator all administered twice daily by inhalation in patients with stable moderate and	2009-017380-42	[16]	A6

severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD).			
Register, E. U. Clinical Trials 2011. EFFICACY AND SAFETY OF ACLIDINIUM BROMIDE/FORMOTEROL FUMARATE FIXED-DOSE COMBINATIONS COMPARED WITH INDIVIDUAL COMPONENTS AND PLACEBO WHEN ADMINISTERED TO PATIENTS WITH STABLE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE.	2011-001524-38	[17]	A8
Register, E. U. Clinical Trials 2013. A RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, DOUBLE-DUMMY, ACTIVE-CONTROLLED STUDY EVALUATING THE EFFICACY, SAFETY AND TOLERABILITY OF TWICE-DAILY ACLIDINIUM BROMIDE /FORMOTEROL FUMARATE COMPARED WITH TWICE-DAILY SALMETEROL/FLUTICASONE PROPIONATE FOR 24-WEEKS TREATMENT IN SYMPTOMATIC PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD).	2013-000116-14	[18]	A2
Register, E. U. Clinical Trials 2014. A prospective, multicenter, 12-week, randomized open-label study to evaluate the efficacy and safety of glycopyrronium (50 micrograms o.d.) or indacaterol maleate and glycopyrronium bromide fixed-dose combination (110/50 micrograms o.d.) regarding symptoms and health status in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (COPD) switching from treatment with any standard COPD regimen.	2013-003127-11	[19]	A2
Register, E. U. Clinical Trials 2015. A MULTIPLE DOSE, RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO CONTROLLED, PARALLEL CLINICAL TRIAL TO ASSESS THE EFFECT OF ACLIDINIUM BROMIDE/FORMOTEROL FUMARATE FIXED-DOSE COMBINATION	2014-005318-50	[20]	A2

ON LUNG HYPERINFLATION, EXERCISE CAPACITY AND PHYSICAL ACTIVITY IN PATIENTS WITH MODERATE TO SEVERE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD).			
ICTRP			
ICTRP 2008. A Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter, 4-Week Pilot Study to Assess Symptoms in Stable, Moderate to Severe COPD Patients Taking Aclidinium Bromide 200 Mcg Once Daily in Combination With Formoterol Fumarate Once or Twice Daily Versus Formoterol Fumarate Twice Daily.	NCT00706914	[21]	A2
ICTRP 2008. A phase IIa, randomised, multicentre, evaluator-blinded, 4-way crossover clinical trial to study the pharmacokinetics, safety, tolerability and effects on lung function of one day treatment of formoterol 12 µg qd delivered by 2 different dry powder inhalers (Aerolizer [®] and Almirall Inhaler), of the Fixed Dose Combination formoterol 12 µg + Aclidinium bromide 200 µg qd delivered by Almirall Inhaler, and of formoterol 12 µg bid delivered by Aerolizer [®] in moderate to severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients.	2007-003648-31	[22]	A2
ICTRP 2008. A Randomised, 4-week, Placebo-controlled, Double-blind, 6 Arm Parallel Group, Dose-finding Clinical Trial, to Assess the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Three Different Doses of Formoterol Combined With the Inhaled Anticholinergic Aclidinium Bromide, Aclidinium Bromide Monotherapy and Formoterol Monotherapy All Administrated Once Daily by Inhalation Via Almirall Inhaler in Patients With Stable Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease.	NCT00626522	[23]	A2
ICTRP 2008. A randomised, 4-week, placebo-controlled, double-blind, 6 arm parallel group,	2007-004435-30	[24]	A2

dose-finding clinical trial, to assess the efficacy and safety of three different doses of formoterol (6, 12 & 18µg) combined with the inhaled anticholinergic aclidinium bromide 200µg, aclidinium bromide 200µg monotherapy and formoterol 12µg monotherapy all administered once daily by inhalation via Almirall inhaler in patients with stable moderate to severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease.			
ICTRP 2009. Efficacy, safety and tolerability of two Fixed-Dose Combinations of Aclidinium bromide with two doses of Formoterol fumarate compared with Aclidinium bromide, Formoterol fumarate and placebo all administered twice daily in stable, moderate to severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease patients.	2009-015901-38	[25]	A2
ICTRP 2010. Efficacy, Safety and Tolerability of Two Fixed-Dose Combinations of Aclidinium Bromide With Two Doses of Formoterol Fumarate Compared With Aclidinium Bromide, Formoterol Fumarate and Placebo All Administered Twice Daily in Stable, Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients.	NCT01078623	[26]	A2
ICTRP 2010. Efficacy and safety of three doses of aclidinium bromide compared to placebo and to an active comparator all administered twice daily by inhalation in patients with stable moderate and severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD).	2009-017380-42	[27]	A6
ICTRP 2010. Efficacy and Safety Study of Two Fixed-Dose Combinations of Aclidinium Bromide With Formoterol Fumarate Compared With Aclidinium Bromide, Formoterol Fumarate, and Placebo All Administered Twice Daily (BID) to Patients With Stable, Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	NCT01049360	[28]	A6
ICTRP 2011. Efficacy and Safety of Aclidinium Bromide/Formoterol Fumarate Fixed-dose	NCT01462942	[29]	A8

Combinations Compared With Individual Components and Placebo When Administered to Patients With Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease.			
ICTRP 2011. A Long-Term, Randomized, Study of the Safety and Tolerability of a Fixed-Dose Combination of Acclidinium Bromide/Formoterol Fumarate Compared With Formoterol Fumarate in Patients With Moderate to Severe, Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	NCT01437540	[30]	A2
ICTRP 2011. A Phase III, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Two Fixed Dose Combinations of Acclidinium Bromide/Formoterol Fumarate Compared With Acclidinium Bromide, Formoterol Fumarate and Placebo for 24- Weeks Treatment in Patients With Moderate to Severe, Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	NCT01437397	[31]	A8
Ictrp 2011. EFFICACY AND SAFETY OF ACLIDINIUM BROMIDE/FORMOTEROL FUMARATE FIXED-DOSE COMBINATIONS COMPARED WITH INDIVIDUAL COMPONENTS AND PLACEBO WHEN ADMINISTERED TO PATIENTS WITH STABLE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE.	2011-001524-38	[32]	A8
ICTRP 2012. A Phase III, Long-term, Randomized, Double-blind, Extension Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of Two Fixed Dose Combinations of Acclidinium Bromide/Formoterol Fumarate, Acclidinium Bromide, Formoterol Fumarate and Placebo for 28- Weeks Treatment in Patients With Moderate to Severe, Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	NCT01572792	[33]	A9
ICTRP 2012. A Phase 2a, Randomized, Open-Label, 2-Way Crossover Study To Determine The Pharmacokinetics, Safety, And Tolerability	NCT01551888	[34]	A2

Of Acclidinium/Formoterol 400/12 µg Fixed Dose Combination Via Almirall Inhaler And Formoterol 12 µg Via Foradil® Aerolizer® In Patients With Moderate To Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease.			
ICTRP 2013. A RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, DOUBLE-DUMMY, ACTIVE-CONTROLLED STUDY EVALUATING THE EFFICACY, SAFETY AND TOLERABILITY OF TWICE-DAILY ACLIDINIUM BROMIDE /FORMOTEROL FUMARATE COMPARED WITH TWICE-DAILY SALMETEROL/FLUTICASONE PROPIONATE FOR 24-WEEKS TREATMENT IN SYMPTOMATIC PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD).	2013-000116-14	[35]	A2
ICTRP 2015. A MULTIPLE DOSE, RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO CONTROLLED, PARALLEL CLINICAL TRIAL TO ASSESS THE EFFECT OF ACLIDINIUM BROMIDE/FORMOTEROL FUMARATE FIXED-DOSE COMBINATION ON LUNG HYPERINFLATION, EXERCISE CAPACITY AND PHYSICAL ACTIVITY IN PATIENTS WITH MODERATE TO SEVERE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD).	2014-005318-50	[36]	A2
PharmNet.Bund			
Almirall, S. A. EFFICACY AND SAFETY OF ACLIDINIUM BROMIDE/FORMOTEROLFUMARATE FIXED-DOSE COMBINATIONS COMPARED WITH INDIVIDUALCOMPONENTS AND PLACEBO WHEN ADMINISTERED TO PATIENTS WITH STABLE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE.	2011-001524-38	[37]	A8
Almirall, S. A. Efficacy and safety of three doses of acclidinium bromide compared to placebo and to an active comparator all	2009-017380-42	[38]	A6

administered twice daily by inhalation in patients with stable moderate and severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD).			
Almirall, S. A. Efficacy, safety and tolerability of two Fixed-Dose Combinations of Acclidinium bromide with two doses of Formoterol fumarate compared with Acclidinium bromide, Formoterol fumarate and placebo all administered twice daily in stable, moderate to severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease patients.	2009-015901-38	[39]	A2
AstraZeneca, A. B. & Karlebyhus, Astraallén Södertälje S. E. Sweden A MULTIPLE DOSE, RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO CONTROLLED, PARALLEL CLINICAL TRIAL TO ASSESS THE EFFECT OF ACLIDINIUM BROMIDE/FORMOTEROL FUMARATE FIXED-DOSE COMBINATION ON LUNG HYPERINFLATION, EXERCISE CAPACITY AND PHYSICAL ACTIVITY IN PATIENTS WITH MODERATE TO SEVERE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD).	2014-005318-50	[40]	A2
Laboratorios Almirall, S. A. A phase IIa, randomised, multicentre, evaluator-blinded, 4-way crossover clinical trial to study the pharmacokinetics, safety, tolerability and effects on lung function of one day treatment of formoterol 12 µg qd delivered by 2 different dry powder inhalers (Aerolizer® and Almirall Inhaler), of the Fixed Dose Combination formoterol 12 µg + Acclidinium bromide 200 µg qd delivered by Almirall Inhaler, and of formoterol 12 µg bid delivered by Aerolizer®, in moderate to severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients.	2007-003648-31	[41]	A2
Novartis Pharma Services, A. G. A prospective, multicenter, 12-week, randomized open-label study to evaluate the efficacy and safety of glycopyrronium (50 micrograms o.d.) or indacaterol maleate and glycopyrronium	2013-003127-11	[42]	A2

bromide fixed-dose combination (110/50 micrograms o.d.) regarding symptoms and health status in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (COPD) switching from treatment with any standard COPD regimen.			
<p>A1 – Population nicht wie definiert</p> <p>A2 – Intervention nicht wie definiert</p> <p>A3 – Vergleichstherapie nicht wie definiert</p> <p>A4 – Studie nicht im RCT-Design</p> <p>A5 – keine patientenrelevanter Endpunkt</p> <p>A6 – Studiendauer kürzer als definiert</p> <p>A7 – keine Volltextpublikation, Studienbericht oder Registereintrag verfügbar</p> <p>A8 – Mehrfachpublikation (Dublette)</p> <p>A9 – Studie ist hoch verzerrt</p>			

1. Almirall, S. A. 2014. Study of Acclidinium Bromide/Formoterol Fumarate Compared With Salmeterol/Fluticasone Propionate in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01908140>.
2. Almirall, S. A. & Forest, Laboratories 2008. Acclidinium/Formoterol Fixed Combination Dose Finding Study. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00626522>.
3. Almirall, S. A. & Forest, Laboratories 2010. Efficacy and Safety of Two Fixed Dose Combinations of Acclidinium Bromide With Formoterol Fumarate. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01078623>.
4. Almirall, S. A. & Forest, Laboratories 2010. Efficacy and Safety of Three Doses of Acclidinium Bromide Compared to Placebo and to an Active Comparator in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01120093>.
5. AstraZeneca & Menarini 2016. Effect of Acclidinium/Formoterol on Lung Hyperinflation, Exercise Capacity and Physical Activity in Moderate to Severe Copd Patients. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02424344>.
6. Forest, Laboratories & Almirall, S. A. 2008. Comparison of Acclidinium Bromide and Formoterol Fumarate in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00706914>.
7. Forest, Laboratories & Almirall, S. A. 2010. Efficacy and Safety Study of Two Fixed-dose Combinations of Acclidinium Bromide With Formoterol Fumarate Compared

- With Acclidinium Bromide, Formoterol Fumarate and Placebo. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01049360>.
8. Forest, Laboratories & Almirall, S. A. 2012. Pharmacokinetic, Safety and Tolerability Study of Acclidinium/Formoterol Fixed Dose Combination and Formoterol in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01551888>.
 9. Forest, Laboratories & Almirall, S. A. 2013. Efficacy, Safety and Tolerability of Two Fixed Dose Combinations of Acclidinium Bromide/Formoterol Fumarate, Acclidinium Bromide, Formoterol Fumarate and Placebo for 28-Weeks Treatment in Patients With Moderate to Severe, Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01572792>.
 10. Forest, Laboratories & Almirall, S. A. 2013. Safety and Tolerability of Acclidinium Bromide/Formoterol Fumarate Compared With Formoterol Fumarate in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01437540>.
 11. Queen's, University & AstraZeneca 2016. Effect of Acclidinium/Formoterol on Nighttime Lung Function and Morning Symptoms in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02429765>.
 12. Takeda 2015. Evaluation of Tolerability and Pharmacokinetics of Roflumilast, 250µg and 500µg, as add-on to Standard COPD Treatment to Treat Severe COPD. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02165826>.
 13. Register, E. U. Clinical Trials 2007. A randomised, 4-week, placebo-controlled, double-blind, 6 arm parallel group, dose-finding clinical trial, to assess the efficacy and safety of three different doses of formoterol (6, 12 & 18µg) combined with the inhaled anticholinergic acclidinium bromide 200µg, acclidinium bromide 200µg monotherapy and formoterol 12µg monotherapy all administered once daily by inhalation via Almirall inhaler in patients with stable moderate to severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-004435-30/CZ>.
 14. Register, E. U. Clinical Trials 2008. A phase IIa, randomised, multicentre, evaluator-blinded, 4-way crossover clinical trial to study the pharmacokinetics, safety, tolerability and effects on lung function of one day treatment of formoterol 12 µg qd delivered by 2 different dry powder inhalers (Aerolizer® and Almirall Inhaler), of the Fixed Dose Combination formoterol 12 µg + Acclidinium bromide 200 µg qd delivered by Almirall Inhaler, and of formoterol 12 µg bid delivered by Aerolizer®, in moderate to severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-003648-31/DE>.
 15. Register, E. U. Clinical Trials 2009. Efficacy, safety and tolerability of two Fixed-Dose Combinations of Acclidinium bromide with two doses of Formoterol fumarate compared with Acclidinium bromide, Formoterol fumarate and placebo all administered twice daily in stable, moderate to severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease patients. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-015901-38/DE>.
 16. Register, E. U. Clinical Trials 2010. Efficacy and safety of three doses of acclidinium bromide compared to placebo and to an active comparator all administered twice daily by inhalation in patients with stable moderate and severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD). <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-017380-42/DE>.

17. Register, E. U. Clinical Trials 2011. EFFICACY AND SAFETY OF ACLIDINIUM BROMIDE/FORMOTEROL FUMARATE FIXED-DOSE COMBINATIONS COMPARED WITH INDIVIDUAL COMPONENTS AND PLACEBO WHEN ADMINISTERED TO PATIENTS WITH STABLE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-001524-38/DE>.
18. Register, E. U. Clinical Trials 2013. A RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, DOUBLE-DUMMY, ACTIVE-CONTROLLED STUDY EVALUATING THE EFFICACY, SAFETY AND TOLERABILITY OF TWICE-DAILY ACLIDINIUM BROMIDE /FORMOTEROL FUMARATE COMPARED WITH TWICE-DAILY SALMETEROL/FLUTICASONE PROPIONATE FOR 24-WEEKS TREATMENT IN SYMPTOMATIC PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD). <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-000116-14/HU>.
19. Register, E. U. Clinical Trials 2014. A prospective, multicenter, 12-week, randomized open-label study to evaluate the efficacy and safety of glycopyrronium (50 micrograms o.d.) or indacaterol maleate and glycopyrronium bromide fixed-dose combination (110/50 micrograms o.d.) regarding symptoms and health status in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (COPD) switching from treatment with any standard COPD regimen. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-003127-11/DE>.
20. Register, E. U. Clinical Trials 2015. A MULTIPLE DOSE, RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO CONTROLLED, PARALLEL CLINICAL TRIAL TO ASSESS THE EFFECT OF ACLIDINIUM BROMIDE/FORMOTEROL FUMARATE FIXED-DOSE COMBINATION ON LUNG HYPERINFLATION, EXERCISE CAPACITY AND PHYSICAL ACTIVITY IN PATIENTS WITH MODERATE TO SEVERE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD). <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-005318-50/DE>.
21. Ictrp 2008. A Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter, 4-Week Pilot Study to Assess Symptoms in Stable, Moderate to Severe COPD Patients Taking Acclidinium Bromide 200 Mcg Once Daily in Combination With Formoterol Fumarate Once or Twice Daily Versus Formoterol Fumarate Twice Daily. <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00706914>.
22. Ictrp 2008. A phase IIa, randomised, multicentre, evaluator-blinded, 4-way crossover clinical trial to study the pharmacokinetics, safety, tolerability and effects on lung function of one day treatment of formoterol 12 µg qd delivered by 2 different dry powder inhalers (Aerolizer® and Almirall Inhaler), of the Fixed Dose Combination formoterol 12 µg + Acclidinium bromide 200 µg qd delivered by Almirall Inhaler, and of formoterol 12 µg bid delivered by Aerolizer®, in moderate to severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003648-31-DE>.
23. Ictrp 2008. A Randomised, 4-week, Placebo-controlled, Double-blind, 6 Arm Parallel Group, Dose-finding Clinical Trial, to Assess the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Three Different Doses of Formoterol Combined With the Inhaled Anticholinergic Acclidinium Bromide, Acclidinium Bromide Monotherapy and Formoterol Monotherapy All Administrated Once Daily by Inhalation Via Almirall Inhaler in Patients With Stable Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00626522>.

24. Ictrp 2008. A randomised, 4-week, placebo-controlled, double-blind, 6 arm parallel group, dose-finding clinical trial, to assess the efficacy and safety of three different doses of formoterol (6, 12 & 18µg) combined with the inhaled anticholinergic aclidinium bromide 200µg, aclidinium bromide 200µg monotherapy and formoterol 12µg monotherapy all administered once daily by inhalation via Almirall inhaler in patients with stable moderate to severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-004435-30-CZ>.
25. Ictrp 2009. Efficacy, safety and tolerability of two Fixed-Dose Combinations of Aclidinium bromide with two doses of Formoterol fumarate compared with Aclidinium bromide, Formoterol fumarate and placebo all administered twice daily in stable, moderate to severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease patients. <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-015901-38-DE>.
26. Ictrp 2010. Efficacy, Safety and Tolerability of Two Fixed-Dose Combinations of Aclidinium Bromide With Two Doses of Formoterol Fumarate Compared With Aclidinium Bromide, Formoterol Fumarate and Placebo All Administered Twice Daily in Stable, Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01078623>.
27. Ictrp 2010. Efficacy and safety of three doses of aclidinium bromide compared to placebo and to an active comparator all administered twice daily by inhalation in patients with stable moderate and severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD). <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-017380-42-DE>.
28. Ictrp 2010. Efficacy and Safety Study of Two Fixed-Dose Combinations of Aclidinium Bromide With Formoterol Fumarate Compared With Aclidinium Bromide, Formoterol Fumarate, and Placebo All Administered Twice Daily (BID) to Patients With Stable, Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01049360>.
29. Ictrp 2011. Efficacy and Safety of Aclidinium Bromide/Formoterol Fumarate Fixed-dose Combinations Compared With Individual Components and Placebo When Administered to Patients With Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease. <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01462942>.
30. Ictrp 2011. A Long-Term, Randomized, Study of the Safety and Tolerability of a Fixed-Dose Combination of Aclidinium Bromide/Formoterol Fumarate Compared With Formoterol Fumarate in Patients With Moderate to Severe, Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01437540>.
31. Ictrp 2011. A Phase III, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Two Fixed Dose Combinations of Aclidinium Bromide/Formoterol Fumarate Compared With Aclidinium Bromide, Formoterol Fumarate and Placebo for 24- Weeks Treatment in Patients With Moderate to Severe, Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01437397>.
32. Ictrp 2011. EFFICACY AND SAFETY OF ACLIDINIUM BROMIDE/FORMOTEROL FUMARATE FIXED-DOSE COMBINATIONS COMPARED WITH INDIVIDUAL COMPONENTS AND PLACEBO WHEN ADMINISTERED TO PATIENTS WITH STABLE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE. <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001524-38-GB>.

33. Ictrp 2012. A Phase III, Long-term, Randomized, Double-blind, Extension Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of Two Fixed Dose Combinations of Acclidinium Bromide/Formoterol Fumarate, Acclidinium Bromide, Formoterol Fumarate and Placebo for 28- Weeks Treatment in Patients With Moderate to Severe, Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01572792>.
34. Ictrp 2012. A Phase 2a, Randomized, Open-Label, 2-Way Crossover Study To Determine The Pharmacokinetics, Safety, And Tolerability Of Acclidinium/Formoterol 400/12 µg Fixed Dose Combination Via Almirall Inhaler And Formoterol 12 µg Via Foradil® Aerolizer® In Patients With Moderate To Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01551888>.
35. Ictrp 2013. A RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, DOUBLE-DUMMY, ACTIVE-CONTROLLED STUDY EVALUATING THE EFFICACY, SAFETY AND TOLERABILITY OF TWICE-DAILY ACLIDINIUM BROMIDE /FORMOTEROL FUMARATE COMPARED WITH TWICE-DAILY SALMETEROL/FLUTICASONE PROPIONATE FOR 24-WEEKS TREATMENT IN SYMPTOMATIC PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD). <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000116-14-HU>.
36. Ictrp 2015. A MULTIPLE DOSE, RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO CONTROLLED, PARALLEL CLINICAL TRIAL TO ASSESS THE EFFECT OF ACLIDINIUM BROMIDE/FORMOTEROL FUMARATE FIXED-DOSE COMBINATION ON LUNG HYPERINFLATION, EXERCISE CAPACITY AND PHYSICAL ACTIVITY IN PATIENTS WITH MODERATE TO SEVERE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD). <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005318-50-HU>.
37. Almirall, S. A. EFFICACY AND SAFETY OF ACLIDINIUM BROMIDE/FORMOTEROLFUMARATE FIXED-DOSE COMBINATIONS COMPARED WITH INDIVIDUALCOMPONENTS AND PLACEBO WHEN ADMINISTERED TO PATIENTS WITH STABLE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE. 2011-001524-38.
38. Almirall, S. A. Efficacy and safety of three doses of acclidinium bromide compared to placebo and to an active comparator all administered twice daily by inhalation in patients with stable moderate and severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD). 2009-017380-42.
39. Almirall, S. A. Efficacy, safety and tolerability of two Fixed-Dose Combinations of Acclidinium bromide with two doses of Formoterol fumarate compared with Acclidinium bromide, Formoterol fumarate and placebo all administered twice daily in stable, moderate to severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease patients. 2009-015901-38.
40. AstraZeneca, A. B. & Karlebyhus, Astraallén Södertälje S. E. Sweden A MULTIPLE DOSE, RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO CONTROLLED, PARALLEL CLINICAL TRIAL TO ASSESS THE EFFECT OF ACLIDINIUM BROMIDE/FORMOTEROL FUMARATE FIXED-DOSE COMBINATION ON LUNG HYPERINFLATION, EXERCISE CAPACITY AND PHYSICAL ACTIVITY IN PATIENTS WITH MODERATE TO SEVERE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD). 2014-005318-50.

41. Laboratorios Almirall, S. A. A phase IIa, randomised, multicentre, evaluator-blinded, 4-way crossover clinical trial to study the pharmacokinetics, safety, tolerability and effects on lung function of one day treatment of formoterol 12 µg qd delivered by 2 different dry powder inhalers (Aerolizer® and Almirall Inhaler), of the Fixed Dose Combination formoterol 12 µg + Aclidinium bromide 200 µg qd delivered by Almirall Inhaler, and of formoterol 12 µg bid delivered by Aerolizer®, in moderate to severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. 2007-003648-31.
42. Novartis Pharma Services, A. G. A prospective, multicenter, 12-week, randomized open-label study to evaluate the efficacy and safety of glycopyrronium (50 micrograms o.d.) or indacaterol maleate and glycopyrronium bromide fixed-dose combination (110/50 micrograms o.d.) regarding symptoms and health status in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (COPD) switching from treatment with any standard COPD regimen. 2013-003127-11.

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

E.1: ACLIFORM (M/40464/30)

Tabelle 4-4-87 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ACLIFORM (M/40464/30)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der langfristigen bronchodilatatorischen Wirksamkeit der zweimal täglichen (BID), inhalativen Verabreichung des Kombinationspräparates (FDC) Acclidinium/Formoterol bei COPD-Patienten im Vergleich mit der Monotherapie und einem Placebo. • Beurteilung der Vorteile der inhalativen Verabreichung von Acclidinium/Formoterol BID in Bezug auf die COPD-Symptomatik, den krankheitsbezogenen Gesundheitsstatus und COPD-Exazerbationen im Vergleich mit der Monotherapie und einem Placebo. • Beurteilung der langfristigen Sicherheit und Verträglichkeit der inhalativen Gabe von Acclidinium/Formoterol BID bei COPD-Patienten im Vergleich zur Monotherapie und einem Placebo.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	RCT, multizentrisch, doppelblind, parallel, Placebo- und aktive Kontrolle; FDC 400/12 µg BID, FDC 400/6 µg BID, Acclidiniumbromid 400 µg BID, Formoterolfumarat 12 µg BID oder Placebo BID in einem Randomisierungsverhältnis von 2:2:2:2:1.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><u>Amendment 1 (29.05.2012) (global)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Klärung des Textes. • Korrektur von Rechtschreibfehlern. • Entfernung der Spirometrie-Messung nach Minute 5. <p><u>Amendment 2 (04.10.2012) (global)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung der statistischen Analyse gemäß den Empfehlungen des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP). • Aktualisierung der Operationalisierung der COPD-Exazerbationen von „Jede, Leicht, Moderat, Schwer“ zu „Jede,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Moderat, Schwer“</p> <ul style="list-style-type: none"> • Durchführung einer gepoolten Analyse (M/40464/30+LAC-MD-31) für die EU- und US-Zulassungsbehörden um die Reduktionsrate moderater und schwerer COPD-Exazerbationen darstellen zu können. • Aktualisierung der Sensitivitätsanalyse zur Bewertung der Robustheit des MMRM-Modells (Mixed model for repeated measures). • Hinzufügen einer zusätzlichen Analysepopulation; ITT (Intention to treat) –Exazerbationen. <p>Lokale Amendments:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Österreich (15.09.2011): Durchführung eines zusätzlichen monatlichen Schwangerschaftstests (OTC; Urin) zwischen den Untersuchungsterminen und beim letzten Follow-Up-Kontakt. • Bulgarien (03.11.2011): Durchführung eines zusätzlichen Schwangerschaftstests (OTC;Urin) zu den Untersuchungsterminen 1,2,3 und 5. • Deutschland (17.10.2011): Anpassung der Langzeitsauerstofftherapie von <15 auf <1 Stunde pro Tag als erlaubte Begleitmedikation. Herabsenkung des maximalen systolischen Ruheblutdrucks auf ≥ 160mmHg und des maximalen diastolischen Ruheblutdrucks auf ≥ 100mmHg. Der Follow-Up-Kontakt fand in Form eines Besuchs im Studienzentrum statt. • Kroatien (30.05.2011): Klärung der Altersgruppen für weibliche Patienten nach der Menopause im Hinblick auf die Einschlusskriterien.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene männliche oder nicht stillende, nicht schwangere weibliche Personen ab 40 Jahren mit stabiler, mittelschwerer bis schwerer COPD (Definition gemäß GOLD-Richtlinien) [Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease]. • Aktuelle oder Ex-Raucher mit ≥ 10

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Packungsjahren.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine frühere oder aktuelle Ashtma-Diagnose. • Keine COPD-Exazerbation innerhalb von sechs Wochen vor dem Screening. • Keine COPD-Hospitalisierung innerhalb von drei Monaten vor dem Screening. • Keine Patienten, die sich aus Sicht des Untersuchers während der Studie einer Lungenrehabilitation unterziehen müssten oder diese bis drei Monate vor dem Screening begonnen oder beendet haben. • Keine Sauerstofflangzeittherapie ≥ 15 Stunden pro Tag; Änderung für Deutschland (Amendment 1) ≥ 1 Stunde pro Tag. • Kein Nachweis einer klinisch signifikanten Atemwegs- oder Herz-Kreislaufkrankung oder anderer Laborauffälligkeiten. • Keine Kontraindikationen gegenüber anticholinergischen Medikamenten; Patienten mit Blasenhalsostruktion, symptomatisch instabiler Prostatahypertrophie oder geschlossenem Weitwinkelglaukom dürfen nicht teilnehmen. • Keine frühere Teilnahme an anderen Studien mit Kombinationspräparaten (FDC).
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Die Patienten wurden in 193 Zentren in 22 Ländern randomisiert: Zwei Zentren in Österreich, zwei Zentren in Belgien, fünf Zentren in Bulgarien, zwei in Kroatien, 12 Zentren in Tschechien, vier Zentren in Dänemark, fünf Zentren in Finnland, sieben Zentren in Frankreich, 28 Zentren in Deutschland, 15 Zentren in Ungarn, vier Zentren in Italien, sieben Zentren in den Niederlanden, 20 Zentren in Polen, 12 Zentren in Rumänien, fünf Zentren in Russland, sieben Zentren in der Slowakei, neun Zentren in Süd Afrika, acht Zentren in Süd Korea, sieben Zentren in Spanien, fünf Zentren in Schweden, 11 Zentren in der Ukraine und 16 Zentren in Großbritannien.</p> <p>Die Studie wurde finanziert von: Almirall S.A.; Barcelona, Spanien.</p> <p>Untersuchungsleiter:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Cristina Sierra Ctra. Laurea Miro, 408-410 08980, Sant Feliu de Llobregat Barcelona, Spanien Tel: +34932913987</p>
5	<p>Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>Name: Aclidiniumbromid/Formoterolfumarate (FDC 400/12 µg); Verabreichungsweg: Orale Inhalation mithilfe des Genuair® Mehrfachdosis-Trockenpulver-Inhalators; Dosierungsform: Inhalationspulver und Regime: 1 Sprühstoß mit FDC 400/12 µg am Morgen (8:00-10:00) und am Abend (20:00-22:00).</p> <p>Name: Aclidiniumbromid/Formoterolfumarat (FDC 400/6 µg); Verabreichungsweg: Orale Inhalation mithilfe des Genuair® Mehrfachdosis-Trockenpulver-Inhalators; Dosierungsform: Inhalationspulver und Regime: 1 Sprühstoß mit FDC 400/6 µg am Morgen (8:00-10:00) und am Abend (20:00-22:00).</p> <p>Name: Aclidiniumbromid; Verabreichungsweg: Orale Inhalation mithilfe des Genuair® Mehrfachdosis-Trockenpulver-Inhalators; Dosierungsform: Inhalationspulver und Regime: 1 Sprühstoß mit 400 µg Aclidiniumbromid am Morgen (8:00-10:00) und am Abend (20:00-22:00).</p> <p>Name: Formoterolfumarat; Verabreichungsweg: Orale Inhalation mithilfe des Genuair® Mehrfachdosis-Trockenpulver-Inhalators; Dosierungsform: Inhalationspulver und Regime: 1 Sprühstoß mit 12 µg Formoterolfumarate am Morgen (8:00-10:00) und am Abend (20:00-22:00).</p> <p>Name: Placebo im Vergleich mit dem Kombinationspräparat Aclidiniumbromid/Formoterolfumarat und den Einzelpräparaten Aclidiniumbromid und Formoterolfumarat; Verabreichungsweg: Orale Inhalation mithilfe des Genuair® Mehrfachdosis-Trockenpulver-Inhalators; Dosierungsform: Inhalationspulver und Regime: 1 Sprühstoß mit Lactose-Monohydrat am Morgen (8:00-10:00) und am Abend (20:00-22:00).</p>
6	Zielkriterien	
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer)</p>	<p>Co-Primäre Wirksamkeitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des Baseline-Through-FEV_1-Wertes am Morgen, eine Stunde <u>nach</u> Verabreichung der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Dosis von einem der beiden Dosierungen der FDC in Woche 24, im Vergleich mit der Acclidinium-Monotherapie.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des Baseline-Through-FEV₁-Wertes am Morgen, <u>vor</u> Verabreichung der Dosis von einem der beiden Dosierungen der FDC in Woche 24, im Vergleich mit der Formoterol-Monotherapie. <p>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verbesserung des Transition Dyspnoea Index (TDI) nach 24-wöchiger Gabe einer der beiden FDC, im jeweiligen Vergleich mit Placebo. • Veränderung der Baseline des Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) nach 24-wöchiger Therapie mit einer der beiden Dosierungen der FDC, verglichen mit dem Placebo. <p>Zusätzliche Wirksamkeitsendpunkte nur für die Zulassung in den USA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reduktion der Rate mittlerer und schwerer COPD-Exazerbationen pro Patient und Jahr auf Basis der gepoolten Daten von M/40464/30 und LAC-MD-31; Bei Verabreichung einer der beiden FDC, im jeweiligen Vergleich mit dem Placebo und der Acclidinium-Monotherapie. • Veränderungen beim SGRQ-Score nach 24-wöchiger Acclidinium-Monotherapie im Vergleich mit dem Placebo. <p>Zusätzliche Wirksamkeitsendpunkte (Nennung wesentlicher zusätzlicher Variablen):</p> <p>Lungenfunktionstests (FEV₁, FVC und inspiratorische Kapazität [IC] mittels AUC [area under the curve] Darstellung); Zeit bis zum Erreichen des Peak FEV₁; COPD Exazerbationen; Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität (TDI, SGRQ, EQ-5D (European Quality of Life Questionnaire), EXACT (Exacerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool) respiratorische Symptome (E-RS), erfasst im EXACT zu den vom Patienten angegebenen Ergebnissen (EXACT-PRO), nächtliche und morgendliche COPD-Symptome, Verwendung von schmerzstillenden</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Medikamenten.</p> <p>Sicherheit:</p> <p>Evaluation von:</p> <ul style="list-style-type: none"> • unerwünschten Ereignissen (UE), schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) • Laboruntersuchungen und Vitalwerten • 12-Kanal-EKGs und 24-Stunden Langzeit-EKG (nur in der Teilstudie; hier nicht relevant) <p>Alle Prüfzentren verfügten über ein Masterscope[®] CT, einem fortschrittlichen System für zentralisierte, spirometrische Messungen. Es verfügt über eine biometrische Fingerabdruck-Identifizierung und erfüllt die 21 CFR 11 Anforderungen. Die wissenschaftlichen Mitarbeiter in den Studienzentren wurden vor Beginn der Studie im Umgang mit dem Masterscope[®] CT geschult. Das System wurde speziell entwickelt um die Abfolge der spirometrischen Messungen im Rahmen dieser klinischen Studie, zu dokumentieren. Nach jeder getätigten Messung wurden die gewonnenen Daten vom Versuchsleiter an die ERT GmbH übertragen. Gedruckte Berichte über jede durchgeführte Lungenfunktionsprüfung verblieben nach Studienende in den Prüfzentren.</p> <p>Jedes Studienzentrum wurde mit einem Tablet PC (TrialSlate[®]) ausgestattet auf denen die Daten für die elektronischen Fragebögen SGRQ und EQ-5D erhoben wurden. Baseline Dyspnoe Index (BDI) und TDI wurden von einem unabhängigen Interviewer erfragt bevor die elektronischen Fragebögen ausgefüllt wurden. Die gewonnenen Daten wurden an CRF Health übertragen und waren während der Studie für die Versuchsleiter online verfügbar.</p> <p>Die Dokumentation der Patientendaten erfolgte mit einem EDC-System in elektronischer Form.</p> <p>Das EDC-System wurde so konfiguriert, dass nur der Prüfarzt und autorisierte klinische Mitarbeiter auf die Daten zugreifen und den elektronischen Patientenerhebungsbogen (eCRF) korrigieren konnten. Alle Daten-Korrekturen oder Änderungen sowie der entsprechende Grund dafür wurden im Auditpfad chronologisch erfasst.</p> <p>Die Patienten erhielten von CRF Inc. ein in</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>einen Terminplaner integriertes elektronisches Tagebuch, in dem sie jeden Tag ihre Daten aufzeichnen konnten. Die wissenschaftlichen Mitarbeiter in den Studienzentren wurden in die Verwendung des Tagebuchs eingewiesen, um den Patienten beim Screening die Funktionsweise zu erklären und die Erläuterungen ggf. beliebig oft zu wiederholen. Darüber hinaus wurden den Patienten schriftliche Informationen zur Verwendung des Terminplaners ausgehändigt.</p> <p>Außerdem führten die Patienten ein handgeschriebenes Tagebuch in dem sie die Begleittherapie und unerwünschte Ereignisse vermerkten. Dieses brachten sie zu jeder Untersuchung mit. Die wissenschaftlichen Mitarbeiter in den Studienzentren wurden in die Verwendung des Tagebuchs eingewiesen, um den Patienten beim Screening die Funktionsweise zu erklären und die Erläuterungen ggf. beliebig oft zu wiederholen.</p> <p>Das Datenmanagement wurde von Quintiles gemäß der SOP (Standard Operating Procedure) von Quintiles und Almirall S.A. durchgeführt und vom Datenmanagement der Almirall S.A. überwacht. Ein Auditpfad wurde eingerichtet um die Authentizität und Integrität der klinischen Daten zu überwachen.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Zielkriterien wurden nicht verändert.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Es wird eine Stichprobengröße von 1575 (350 pro aktivem Behandlungsarm und 175 für das Placebo) benötigt um eine Studienpower von 90 % zu erreichen und statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zwischen den FDC Dosierungen und Formoterol 12 µg nachweisen zu können, nämlich 65 mL beim morgendlichen Through-FEV₁ zur Baseline nach 24 Wochen. Angenommen wurde dabei eine Standardabweichung von 260 mL. Bei den FDC Dosen und Aclidinium 400 µg liegt der Behandlungsunterschied beim morgendlichen 1-Stunden-Post-Dosis-FEV₁ zur Baseline nach 24 Wochen Behandlung bei 100 mL. Angenommen wurde dabei eine Standardabweichung von 280 mL bei Verwendung zweiseitiger Tests und Anpassung für einen Vergleich mit verschiedenen Therapien, bei einem Gesamt-Signifikanzniveau von 0,05.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Für diese Studie wurde keine Zwischenanalyse durchgeführt.</p> <p>Patienten konnten die Studie jederzeit freiwillig abbrechen. Zudem konnte der Prüfarzt den Patienten jederzeit aus der Studie herausnehmen.</p> <p>Kriterien für den Ausschluss aus der Studie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verstoß gegen die Einschlusskriterien (Angewandt wenn ein Patient nicht für die Randomisierung teilnahmeberechtigt ist (Visite 1). • Falls ein UE aufgetreten ist müssen die Studienmitarbeiter entscheiden ob eine weitere Teilnahme an der Studie zu vertreten ist, oder ob der Patient ausgeschlossen wird. • Bei nichtansprechen auf die Therapie kann der Patient die Studie nach Absprache mit den Mitarbeitern verlassen. • Protokollverstöße die die Sicherheit des Patienten gefährden oder der Widerwille des Patienten weiter an der Studie teilzunehmen führten zum Ausschluss. • Der Widerruf der Genehmigung / Auf persönlichen Wunsch des Patienten. Es soll sichergestellt werden, dass der Widerruf nicht aufgrund eines UE's oder einer fehlenden Wirksamkeit des Medikaments geschah. • Lost-to-follow-up, wenn trotz der Patient trotz mehrerer Versuche nicht kontaktiert werden konnte. • Im Falle einer Exazerbation wurde der Patient von der Studie ausgeschlossen wenn eine weitere Teilnahme von Arzt oder Patient als nicht sicher erachtet wurde. • Sonstige Gründe wie z. B. Schwangerschaft oder ähnliches.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Interaktives-Web-Response-System (IWRS)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>FDC 400/12µg BID, FDC 400/6µg BID, Acclidiniumbromid 400µg BID, Formoterolfumarat 12µg BID oder Placebo BID in einem Randomisierungsverhältnis von 2:2:2:2:1.</p> <p>Durch das IWRS erfolgte die Stratifizierung</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		nach dem Raucherstatus am Tag des Screenings um ein ausgewogenes Verhältnis von Rauchern und Nichtrauchern in allen Therapiegruppen zu gewährleisten.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Patienten wurden beim Screening in IWRS registriert (zwecks Zuweisung einer Patientenidentifikationsnummer). Außerdem erfolgte durch IWRS die Stratifizierung nach ihrem Raucherstatus um ein ausgewogenes Verhältnis von Rauchern und Nichtrauchern in allen Therapiegruppen zu gewährleisten. Die Randomisierung in die einzelnen Behandlungsgruppen erfolgte durch IWRS.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Vor Beginn der Studie wurde ein computergenerierter Randomisierungsplan erstellt. In diesem Zusammenhang wurde den Behandlungsgruppen von der Almirall Statistik-/Programmiergruppe eine Randomisierungsnummer zugewiesen. In dem Moment, in dem der Patient die Einwilligungserklärung (ICF) unterzeichnete, wiesen die Studienmitarbeiter jedem Patienten eine Patientenidentifikationsnummer zu, indem sie das IWRS anriefen und leiteten dann die Run-in-Phase ein. Die Patienten wurden mithilfe des IWRS randomisiert.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a), b) und c) treffen zu Almirall, Studienmitarbeiter und Studienteilnehmer wurde verblindet, so dass nicht bekannt wurde, ob der Patient ein Kombinations-, Einzelpräparat oder das Placebo erhielt. Die Verblindung wurde nur im medizinischen Notfall aufgehoben, indem der Versuchsleiter beim IWRS anrief und über die entsprechende Medikation aufgeklärt wurde. Nachdem der Code eines Patienten offen gelegt wurde, wurde dieser sofort aus der Studie ausgeschlossen. Während der Behandlungen erfolgte die Identifikation der Patienten durch eine Identifikationskarte, die sie als Teilnehmer der Studie auswies.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Zur Minimierung von Verzerrungen wurden Acclidiniumbromid, Formoterolfumarat sowie die Kombinationspräparate und das Placebo mit dem gleichen Inhalator (äußerer Form und Zusammensetzung) appliziert. Der Wirkstoff unterschied sich, hatte jedoch weder eine spezielle Farbe, Geruch oder Konsistenz die die Verblindung hätte aufheben können.
12	Statistische Methoden	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Alle Wirksamkeitsanalysen wurden in der ITT-Population durchgeführt. Nur die COPD-Exazerbations-Variablen wurden in der ITT-Exazerbationspopulation bestimmt. Die Analysen der co-primären und sekundären Wirksamkeitsvariablen wurden zusätzlich auf Basis der PP-Population berechnet um die Aussagekraft der Ergebnisse bewerten zu können. Die Safety-Outcomes wurden unter Verwendung der Sicherheitspopulation analysiert.</p> <p>Die co-primären Wirksamkeitsvariablen (Veränderung ggü. Baseline beim Through-FEV₁ und Veränderung ggü. Baseline beim 1-hour morning post-dose-FEV₁) wurden analysiert mit dem MMRM (Mixed model for repeated measures); Dieses umfasste den FEV₁ (vor und nach Einnahme des Bronchilidators Salbutamol), das Alter und das Baseline FEV₁ als Kovariate, sowie Behandlungsgruppe, Geschlecht, Raucherstatus, Visite und Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Visite als fixed effect factors.</p> <p>Die Wirksamkeitsparameter (Veränderungen vom Baseline SGRQ-Total-Score und Verbesserung des TDI-Focal-Score in Woche 24) wurden mit MMRM analysiert; Es wurde angepasst für den entsprechenden Baseline-Wert (SGRQ-Baseline oder Baseline Dyspnoe Index) und das Alter als Kovariate, sowie Behandlungsgruppe, Geschlecht, Raucherstatus, Visite und Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Visite als fixed effect factors.</p> <p>Der Zusammenhang zwischen den Patienten wurde durch Anwendung einer „unstructured covariance matrix“ im Mixmodell dargestellt.</p> <p>Die Rate der COPD-Exazerbationen pro Patient und Jahr wurde mit der Negativ-Binomialen-Regression analysiert, mit dem Alter als Kovariate sowie Behandlungsgruppe, Geschlecht, Baseline ICS-Gebrauch, Baseline COPD-Schweregrad und Raucherstatus als Faktoren. Fall dieses Modell nicht zu einem Ergebnis führte wurde die Rate der COPD-Exazerbationen mit dem Poisson Regressionsmodell mit robuster Varianzschätzung und der „Sandwich-method“ berechnet.</p> <p>Die Safety-Outcomes wurden über die Zeit, nach Behandlungsgruppe per deskriptiver Statistik zusammengefasst.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und	Gepoolte Analyse der pivotalen Studien:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	adjustierte Analysen	<p>Die prädefinierte statistische Zusammenfassung (gepoolte Analyse) der pivotalen Studien dient der Abschätzung der Effekte der beiden Dosierungen der Wirkstoffkombinationen auf ausgewählte klinisch relevante Wirksamkeitsendpunkte (Lungenfunktion, Lebensqualität, COPD-Symptome und COPD-Exazerbationen).</p> <p>Die gepoolte Analyse der ITT-Population von M/40464/30 und LAC-MD-31 wurde gemäß SAP durchgeführt und soll die Präzision der Schätzung erhöhen. Dies ist besonders für solche Endpunkte und Analysen relevant, für die die Einzelstudien nicht gepowert waren (COPD-Exazerbationen, Subgruppenanalyse). Außerdem erlaubt die gepoolte Analyse den Behandlungseffekt der Wirkstoffkombination im Vergleich mit der Monotherapie abzuschätzen.</p> <p>Subgruppenanalyse: Die co-primären und sekundären Messungen zur Wirksamkeit der pivotalen Studien wurden in verschiedenen Subpopulationen analysiert um die Konsistenz der Effekte bei: Geschlecht, Altersgruppe, Rasse, BMI-Gruppe, COPD Schweregrad, Raucherstatus, Reversibilität des Broncholidators und bei gleichzeitigem ICS-Gebrauch beurteilen zu können.</p> <p>Weitere gepoolte Analyse: Die primäre Evidenz zur Sicherheit einer zweimal täglichen Gabe (BID) von Aclidinium/Formoterol wurde aus der gepoolten Analyse der doppelt-verblindeten, Placebo- und aktiv kontrollierten, Parallelgruppen Phase III Studien, (M/40464/30, LAC-MD-31 und LAC-MD-36; „Placebo-kontrollierte Phase III Studienpopulation“) an Patienten mit moderater oder schwerer COPD gewonnen. Diese Population wurde für die primäre Sicherheitsanalyse ausgewählt da das Studiendesign dem der Placebo-kontrollierten und zur Zielpopulation gematchten Studien ähnelt.</p> <p>Alle Analysen für diese Population wurde für die fünf, in den Studien vorkommenden, Behandlungsarme präsentiert (Aclidinium/Formoterol 400/12 µg, Aclidinium/Formoterol 400/6 µg, Aclidinium 400 µg, Formoterol 12 µg und Placebo).</p> <p>Zur Sicherstellung der Vollständigkeit und Robustheit der Sicherheitsdaten wurden des</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Weiteren die gepoolten Daten aller Patienten ausgewertet, die mit Acclidinium/Formoterol 400/12 µg in den Phase III Studien behandelt worden sind. Diese Analyse beinhaltet außer den Placebo-kontrollierten Studien M/40464/30, LAC-MD-31 und LAC-MD-36 auch die Daten der Studie LAC-MD-32.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) FDC 400/12 µg BID (385) FDC 400/6 µg BID (381) Acclidinium 400 µg BID (385). Formoterol 12 µg BID (384) Placebo BID (194) b) FDC 400/12 µg BID (351) FDC 400/6 µg BID (341) Acclidinium 400µg BID (335) Formoterol 12 µg BID (339) Placebo BID (160) c) FDC 400/12 µg BID (347/349)* FDC 400/6 µg BID (339/340)* Acclidinium 400 µg BID (327/332)* Formoterol 12 µg BID (337/335)* Placebo BID (157/159)* *Patientenzahlen für Co-primären Endpunkt
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	FDC 400/12 µg BID: 34 <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschtes Ereignis: 12 • Nichteinhalten des Prüfplans: 6 • Lost-to-Follow-Up: 1 • Persönlicher Wunsch des Patienten: 10 • COPD-Exazerbation: 5 • Mangelnde Wirksamkeit: 0 • Andere: 0 FDC 400/6 µg BID: 40 <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschtes Ereignis: 10; • Nichteinhalten des Prüfplans: 9 • Lost-to-Follow-Up: 1 • Persönlicher Wunsch des Patienten: 14 • COPD-Exazerbation: 2 • Mangelnde Wirksamkeit: 4 • Andere: 0 Acclidinium 400 µg BID: 50 <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschtes Ereignis: 11 • Nichteinhalten des Prüfplans: 9 • Lost-to-Follow-Up: 1 • Persönlicher Wunsch des Patienten: 16

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • COPD-Exazerbation: 7 • Mangelnde Wirksamkeit: 5 • Andere: 1 Formoterol 12 µg BID:45 <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschtes Ereignis: 11 • Nichteinhalten des Prüfplans: 6 • Lost-to-Follow-Up: 1 • Persönlicher Wunsch des Patienten: 19 • COPD-Exazerbation: 3 • Mangelnde Wirksamkeit: 3 • Andere: 2 Placebo BID: 34 <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschtes Ereignis: 7 • Nichteinhalten des Prüfplans: 4 • Lost-to-Follow-Up: 0 • Persönlicher Wunsch des Patienten: 14 • COPD-Exazerbation: 2 • Mangelnde Wirksamkeit: 6 • Andere: 1 (s. Abbildung 4-5)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Datum des Studienbeginns: 26. Oktober 2011 Datum des Abschlusses der Studie: 04. Januar 2013
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Geplantes Studienende nach 24 Wochen.
a: nach CONSORT 2010.		

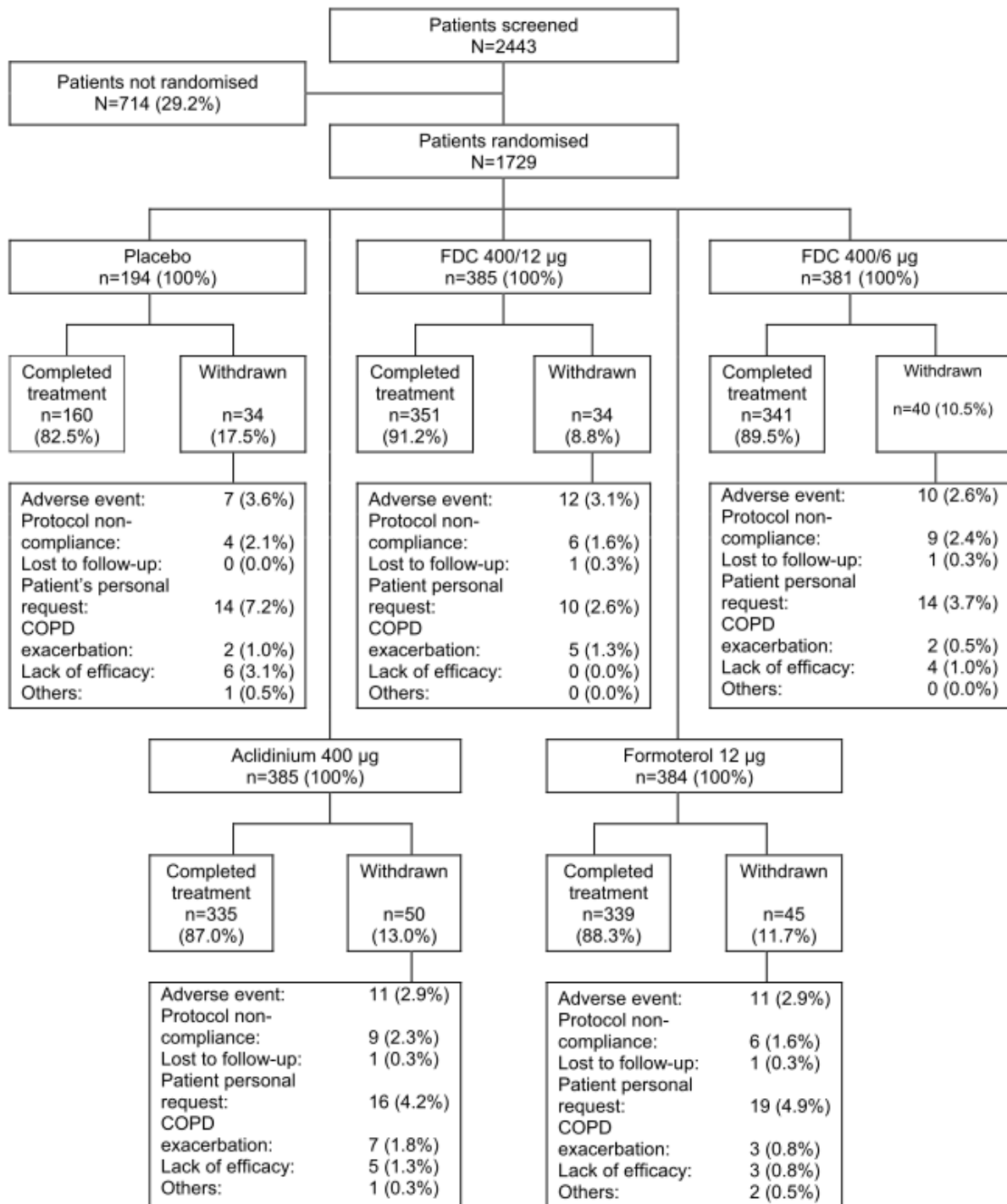


Abbildung 4-5: Flow-Chart ACLIFORM (M/40464/30) - Studienpopulation

(Quelle: CSR, Seite 79)

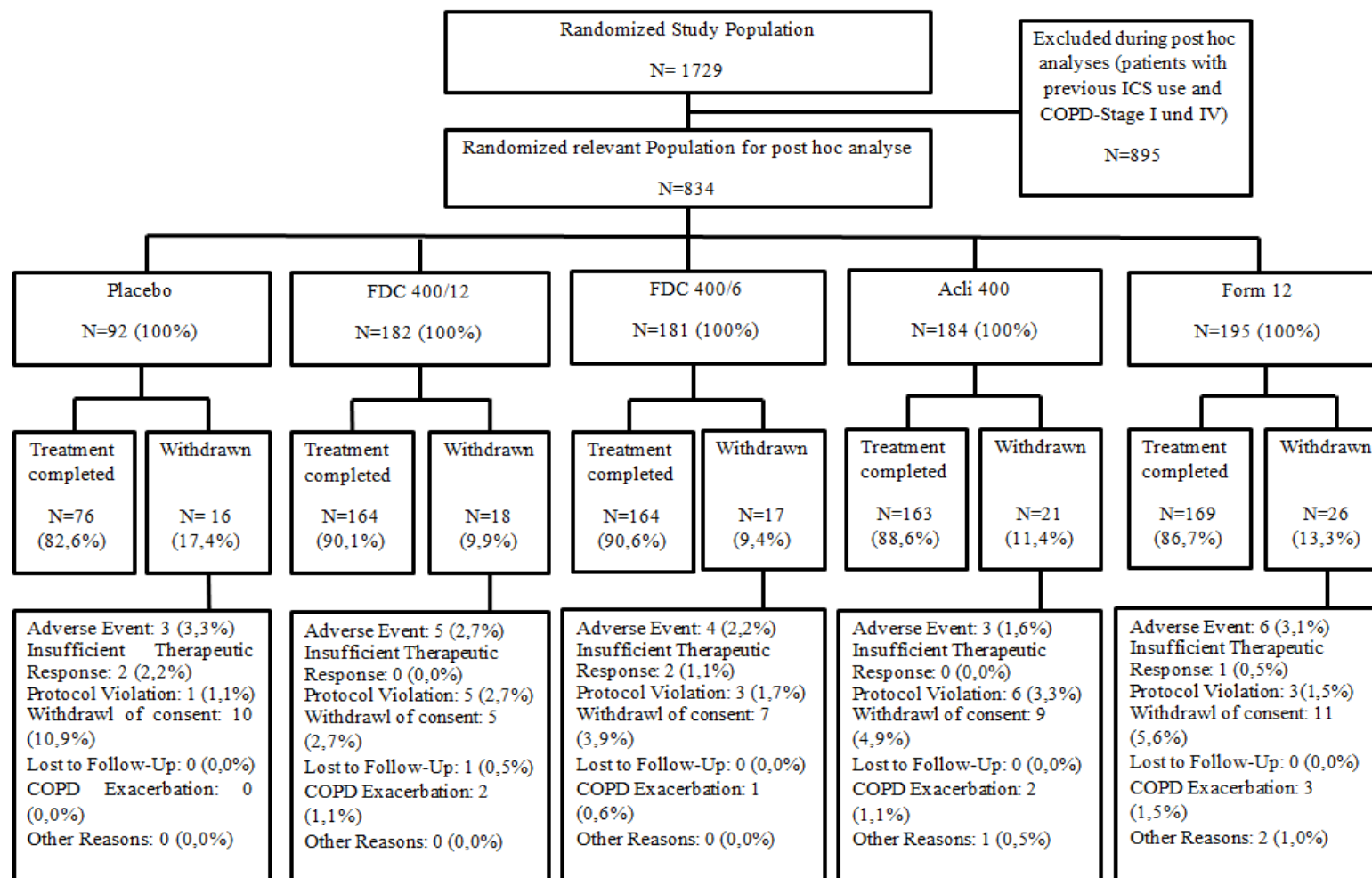


Abbildung 4-6: Flow-Chart ACLIFORM (M/40464/30) - Relevante Patientenpopulation

(Quelle: Zusatzauswertungen; T28_GBA_1.pdf: Tabelle: 28.5.1.)

E.2: AUGMENT (LAC-MD-31)

Tabelle 4-4-88 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie AUGMENT (LAC-MD-31)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der langfristigen bronchodilatatorischen Wirksamkeit der zweimal täglichen (BID), inhalativen Verabreichung des Kombinationspräparates (FDC) Acridinium/Formoterol bei COPD-Patienten im Vergleich mit der Monotherapie und einem Placebo. • Beurteilung der Vorteile der inhalativen Verabreichung von Acridinium/Formoterol BID in Bezug auf die COPD-Symptomatik, den krankheitsbezogenen Gesundheitsstatus und COPD-Exazerbationen im Vergleich mit der Monotherapie und einem Placebo. • Beurteilung der langfristigen Sicherheit und Verträglichkeit der inhalativen Gabe von Acridinium/Formoterol BID bei COPD-Patienten im Vergleich mit der Monotherapie und einem Placebo.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	RCT, multizentrisch, doppelblind, parallel, Placebo- und aktive Kontrolle; FDC 400/12 µg BID, FDC 400/6 µg BID, Acridiniumbromid 400µg BID, Formoterolfumarat 12µg BID oder Placebo BID in einem Randomisierungsverhältnis von 1:1:1:1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<u>Amendment 1 (23.08.2011):</u> <ul style="list-style-type: none"> • Bereitstellung von Informationen zum Gebrauch des Inhalators und zu Beschränkungen vor den Untersuchungsterminen. • Korrektur der Operationalisierung der Co-primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte. • Klärung der klinischen Laborbestimmungen. • Korrektur der Health economics and outcomes research (HEOR)-Wirksamkeitsparameter. • Soweit notwendig, Klärung und

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Korrektur der Informationen durch das Protokoll.</p> <p><u>Amendment 2 (14.02.2012):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Definition der Registrierungs-Visite (Visite 0) und der Screening-Visite (Visite 1). • Klärung der Beurteilung von Compliance, Neudefinition von nicht adäquatem Compliance und Erstellung einer Leitlinie, in welchen Fällen des Noncompliance der Sponsor der Studie zu informieren ist. • Klärung und Definition von nicht adäquatem Compliance in Bezug auf das elektronische Tagebuch. • Änderung der statistischen Analyseparameter für HEOR. • Soweit notwendig, Klärung und Korrektur der Informationen durch das Protokoll • Klärung von Beschränkungen der Begleitmedikation und bekannten Wechselwirkungen von Acclidinium und Formoterol mit anderen Medikamenten. • Am Ende von Visite 7 Bereitstellung von Informationen hinsichtlich der Verlängerungsstudie LAC-MD-36. • Angleichung der Einverständniserklärung an CFR 21 (Teil 50 und 312); Revidiert am 01.04.2011. <p><u>Amendment 3 (07.01.2013):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beschreibung der Beurteilung von schwerwiegenden kardiologischen Ereignissen. • Zusätzliche Anforderungen für das Follow-Up bei COPD-Exazerbationen bei Patienten die verfrüht ausstiegen. • Aktualisierung des rechtlichen Status von Acclidiniumbromid. • Klärung der Lebensqualitätsanalysen. • Aktualisierung der Kontaktdaten der FRI-Personals. • Klärung des Gebrauchs des elektronischen Tagebuchs und des TrialSlate für Patienten, die an LAC-MD-36 teilnehmen (nach Ende von

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Visite 7).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung der statistischen Analyse durch Hinzufügen der ITT-Exazerbation-Population; Anpassungen und Ergänzung von Wirksamkeitsparametern (Responderanalysen FEV₁ und NNT Exazerbationen) zusammen mit anderen Klärungen in mehreren Abschnitten. <p><u>Amendment 4 (20.03.2014):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anforderung für den Vergleich von Acclidinium 400 µg und Placebo hinsichtlich der Veränderungen der Baseline des Saint Georges's Respiratory Questionnaire (SGRQ) Score in Woche 24 (Nur für die US-Einführung). • Als Reaktion auf die Anmerkungen der FDA, Definition einer Vielzahl von Strategien für die EU- und US-Einführung und zum konsequenten Umgang mit den Veränderungen in Amendment 1.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<ul style="list-style-type: none"> • Männliche und Weibliche Patienten ≥ 40 Jahre mit diagnostizierter moderater oder schwerer COPD (Definition gemäß GOLD-Richtlinien) [Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease] • Aktuelle oder Ex-Raucher mit ≥ 10 Packungsjahren. • Keine COPD-Hospitalisierung innerhalb von drei Monaten vor dem Screening. • Keine Sauerstofflangzeittherapie ≥ 15 Stunden pro Tag • Forciertes Expirationsvolumen in einer Sekunde (Einsekundenkapazität, FEV₁) 10 bis 15 Minuten nach Verabreichung von Salbutamol ≥ 30 % und < 80 % des prognostizierten Normalwertes und FEV₁/forcierte Vitalkapazität (FVC) < 70 %. • Keine klinisch signifikanten Atemwegserkrankungen mit Ausnahme von COPD. • Kein Nachweis einer klinisch signifikanten Atemwegs- oder Herz-Kreislaufkrankung oder anderer

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Laborauffälligkeiten.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine Kontraindikationen gegenüber anticholinergischen Medikamenten; Patienten mit Blasenhalobstruktion, symptomatisch instabiler Prostatahypertrophie oder geschlossenem Weitwinkelglaukom dürfen nicht teilnehmen. • Keine Patienten, die sich aus Sicht des Untersuchers während der Studie einer Lungenrehabilitation unterziehen müssen oder diese bis drei Monate vor dem Screening begonnen oder beendet haben. • Keine frühere Teilnahme an anderen Studien mit Kombinationspräparaten (FDC).
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Die Studie wurde in 222 Studienzentren durchgeführt von denen 205 ihre Patienten randomisierten: 178 Zentren in den USA, 9 Zentren in Kanada, 10 Zentren in Australien und 8 Zentren in Neuseeland.</p> <p>Die Studie wurde finanziert von Forest Laboratories, NJ, USA.</p> <p>Leiter der klinischen Studie: Marco Taglietti, MD, Forest Research Institute, Inc. Harborside Financial Center - Plaza V Jersey City, New Jersey 07311 Telephone: 201-427-8453</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Name: Acclidiniumbromid/Formoterolfumarat (FDC 400/12µg); Verabreichungsweg: Orale Inhalation mithilfe des Genuair® Mehrfachdosis-Trockenpulver-Inhalators; Dosierungsform: Inhalationspulver und Regime: 1 Sprühstoß mit FDC 400/12µg am Morgen (8:00-10.00) und am Abend (20:00-22:00).</p> <p>Name: Acclidiniumbromid/Formoterolfumarat (FDC 400/6µg); Verabreichungsweg: Orale Inhalation mithilfe des Genuair® Mehrfachdosis-Trockenpulver-Inhalators; Dosierungsform: Inhalationspulver und Regime: 1 Sprühstoß mit FDC 400/6µg am Morgen (8:00-10:00) und am Abend (20:00-22:00).</p> <p>Name: Acclidiniumbromid; Verabreichungsweg: Orale Inhalation mithilfe des Genuair® Mehrfachdosis-Trockenpulver-Inhalators; Dosierungsform: Inhalationspulver und Regime: 1 Sprühstoß mit 400µg Acclidiniumbromid am Morgen (8:00-10:00)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>und am Abend (20:00-22:00).</p> <p>Name: Formoterolfumarat; Verabreichungsweg: Orale Inhalation mithilfe des Genuair[®] Mehrfachdosis-Trockenpulver-Inhalators; Dosierungsform: Inhalationspulver und Regime: 1 Sprühstoß mit 12µg Formoterolfumarat am Morgen (8:00-10:00 Uhr) und am Abend (20:00-22:00 Uhr).</p> <p>Name: Placebo im Vergleich mit dem Kombinationspräparat Acridiniumbromid/Formoterolfumarat und den Einzelpräparaten Acridiniumbromid und Formoterolfumarat; Verabreichungsweg: Orale Inhalation mithilfe des Genuair[®] Mehrfachdosis-Trockenpulver-Inhalators; Dosierungsform: Inhalationspulver und Regime: 1 Sprühstoß mit Lactose-Monohydrat am Morgen (8:00-10:00 Uhr) und am Abend (20:00-22:00 Uhr).</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäre Wirksamkeitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des Baseline-Through-FEV₁-Wertes am Morgen, eine Stunde <u>nach</u> Verabreichung der Dosis von einem der beiden Dosierungen der FDC in Woche 24, im Vergleich mit der Acridinium-Monotherapie. • Veränderung des Baseline-Through-FEV₁-Wertes am Morgen, <u>vor</u> Verabreichung der Dosis von einem der beiden Dosierungen der FDC in Woche 24, im Vergleich mit der Formoterol-Monotherapie. <p>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verbesserung des TDI-Focal-Score in Woche 24 (Beide FDCs im Vergleich mit dem Placebo) • Veränderungen gegenüber der Baseline des St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) in Woche 24 (Beide FDCs im Vergleich mit Acridinium 400µg und mit dem Placebo (Nur für US-Einführung). • Reduktion der Rate mittlerer und schwerer COPD-Exazerbationen pro Patient und Jahr auf Basis der gepoolten Daten von M/40464/30 und LAC-MD-31; Bei Verabreichung von Acridinium 400µg verglichen mit dem Placebo. • Reduktion der Rate mittlerer und

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>schwerer COPD-Exazerbationen pro Patient und Jahr auf Basis der gepoolten Daten von M/40464/30 und LAC-MD-31; Bei Gabe der FDC im Vergleich mit dem Placebo und der Acclidinium-Monotherapie.</p> <p>Zusätzliche Wirksamkeit (Nennung wesentlicher zusätzlicher Variablen):</p> <p>Lungenfunktion (Lungenfunktionstests vor und nach der morgendlichen Dosis, FEV1, FVC und inspiratorische Vitalkapazität werden bei jeder Visite überprüft (Mit Ausnahme des Lungenfunktionstest nach der morgendlichen Dosis in Woche 18)).</p> <ul style="list-style-type: none"> • COPD-Exazerbationen auf Basis des electronic Case Report Form (eCRF). • COPD-Exazerbationen abgeleitet vom Exacerbation of Chronic Pulmonary Disease Tool (EXACT). <p>Sicherheit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dokumentation von unerwünschten Ereignissen. • Körperliche Untersuchung. • Klinische Laboruntersuchungen (Hämatologie, Urinanalyse, Chemie, Theophylline). • Elektrokardiogramm • Vitalwerte (Pulsfrequenz, sitzender, systolischer und diastolischer Blutdruck, Atemfrequenz, Gewicht und Body Mass Index). <p>Gesundheitsökonomie- und Outcomeforschung (HEOR):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Instrument zur Bestimmung nächtlicher Symptome bei COPD (NiSCI); Instrument zur Bestimmung morgendlicher Symptome bei COPD (EMSCI); Explorative Fragen zu nächtlichen und morgendlichen Symptomen; Gesamteinschätzung der Veränderungen durch den Patienten (PGIC), Health Resource Utilization Questionnaire.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Zielkriterien wurden nicht verändert.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Basierend auf den erhobenen Daten der Studien LAC-MD-27, LAS-MD-33 und M/34273/34 wird eine Stichprobengröße von

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>1550 (N = 310 für FDC 400/12µg, N = 310 für FDC 400/6 µg, N = 310 für Acclidinium 400 µg, N = 310 für Formoterol 12 µg und N = 310 für das Placebo) benötigt um eine Studienpower von 90 % zu erreichen und statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zwischen den FDCs und Acclidinium 400 µg nachweisen zu können, nämlich 100 mL beim morgendlichen 1-Stunden-Post-Dose-FEV₁ zur Baseline nach 24 Wochen. Angenommen wurde dabei eine Standardabweichung von 280 mL. Bei den FDCs und Formoterol 12µg liegt der Behandlungsunterschied beim morgendlichen Through-FEV₁ zur Baseline nach 24 Wochen Behandlung bei 65 mL. Angenommen wurde eine Standardverteilung von 240 mL. Das Signifikanzniveau betrug bei beiden 5 %.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Für diese Studie wurde keine Zwischenanalyse durchgeführt.</p> <p>Patienten konnten die Studie jederzeit freiwillig abbrechen. Zudem konnte der Prüfarzt den Patienten jederzeit aus der Studie herausnehmen.</p> <p>Kriterien für den Ausschluss aus der Studie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verstoß gegen die Einschlusskriterien (Angewandt wenn ein Patient nicht für die Randomisierung teilnahmeberechtigt ist (Visite 1) oder bei Visite 2, unmittelbar vor der Randomisierung. • Falls ein UE aufgetreten ist müssen die Studienmitarbeiter entscheiden ob eine weitere Teilnahme an der Studie zu vertreten ist, oder ob der Patient ausgeschlossen wird. • Freiwilliger Abbruch durch den Patienten oder auf Wunsch des Prüfarztes. • Bei nichtansprechen auf die Therapie kann der Patient die Studie nach Absprache mit den Mitarbeitern verlassen. • Protokollverstöße die die Sicherheit des Patienten gefährden oder der Widerwille des Patienten weiter an der Studie teilzunehmen führten zum Ausschluss. • Der Widerruf der Genehmigung durch den Patienten führt zum Ausschluss aus der Studie. Es soll sichergestellt werden das der Widerruf nicht aufgrund eines UE's

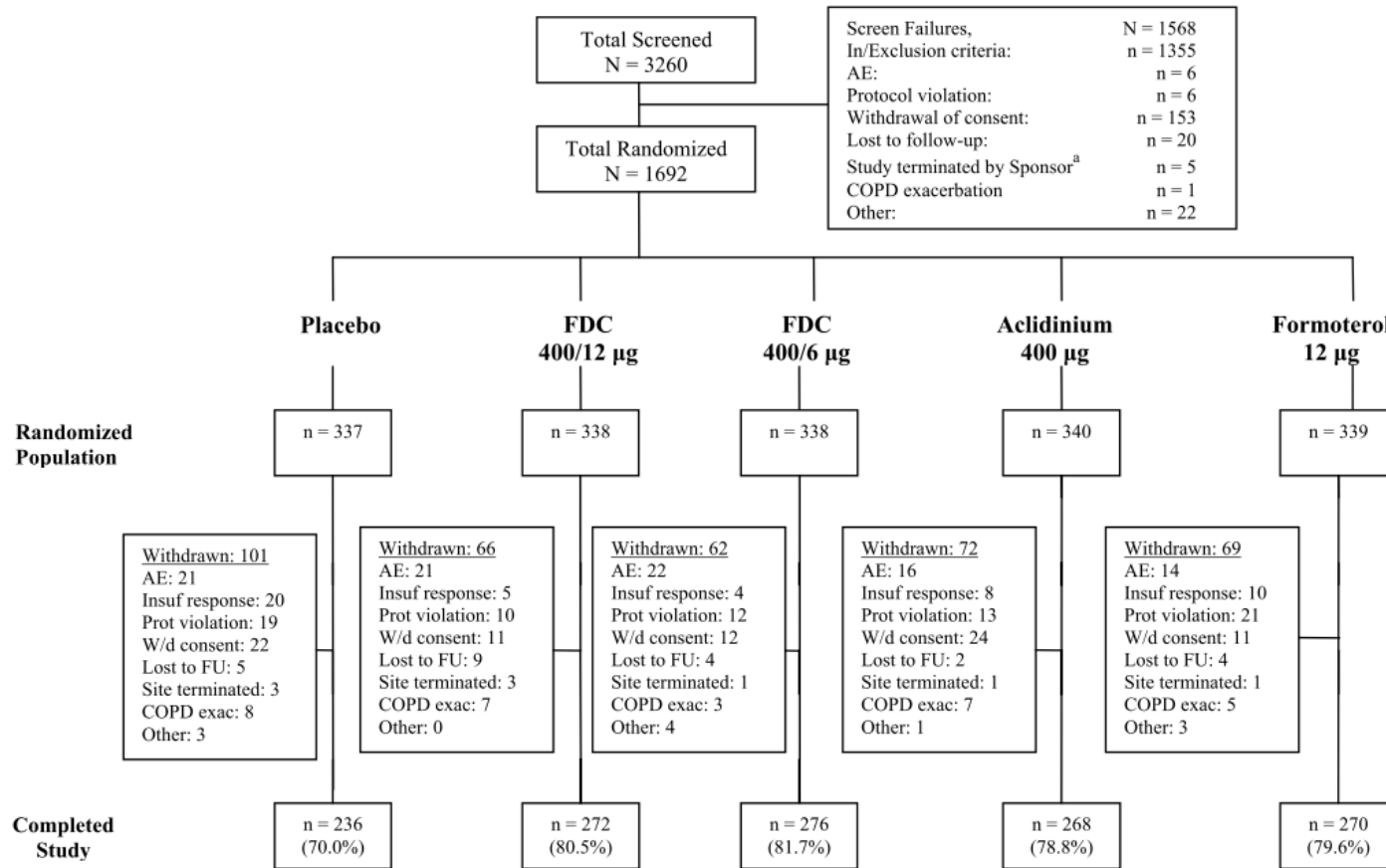
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>oder einer fehlenden Wirksamkeit des Medikaments geschah.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lost-to-follow-up, wenn trotz der Patient trotz mehrerer Versuche nicht kontaktiert werden konnte. • Beendigung der Studie durch den Sponsor. • Im Falle einer Exazerbation wurde der Patient von der Studie ausgeschlossen wenn eine weitere Teilnahme von Arzt oder Patient als nicht sicher erachtet wurde. <p>Sonstige Gründe wie z. B. Schwangerschaft oder ähnliches.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Interaktives-Web-Response-System (IWRS)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	FDC 400/12µg BID, FDC 400/6µg BID, Acridiniumbromid 400µg BID, Formoterolfumarat 12µg BID oder Placebo BID in einem Randomisierungsverhältnis von 1:1:1:1:1.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Während der zweiten Visite wurden die Patienten in eine der fünf Behandlungsgruppen randomisiert. Eine Liste mit den Randomisierungscodes wurde vom FRI generiert und bei IWRS implementiert (eine elektronische Version gab es auf einem sicheren Server). Diese Liste identifizierte jeden Patienten anhand seiner Randomisierungsnummer und der entsprechenden Behandlungszuweisung.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Vor Beginn der Studie wurde ein computergenerierter Randomisierungsplan erstellt. In diesem Zusammenhang wurde den Behandlungsgruppen von der Forest Research Institute (FRI)-Statistik-/Programmiergruppe eine Randomisierungsnummer zugewiesen. In dem Moment, in dem der Patient die Einwilligungserklärung (ICF) unterzeichnete, wiesen die Studienmitarbeiter jedem Patienten über das IWRS eine Patientenidentifikationsnummer zu und leiteten dann die Run-in-Phase ein. Die Patienten wurden mithilfe des IWRS randomisiert.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung	a) und b) und c) treffen zu Forest Research Inc., Studienmitarbeiter und Studienteilnehmer wurden verblindet, so dass nicht bekannt wurde, ob der Patient ein FDC, Acridiniumbromid, Formoterol oder das

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	vorgenommen?	<p>Placebo erhielt. Die Randomisierungsdaten wurden streng vertraulich behandelt und waren nur für autorisierte Personen zugänglich, bis die zugewiesene Behandlungsart für alle Probanden entblindet und die Datenbank zum Studieneende gesperrt wurde. Erst nach Beendigung der Studie sowie der Verifizierung und Sperrung der Daten wurden die Randomisierungs-codes zur Datenanalyse freigegeben.</p> <p>Die Verblindung wurde nur im medizinischen Notfall aufgehoben, vom Versuchsleiter beim IWRS erfragt und die entsprechende Medikation aufgeklärt. Nachdem der Code eines Patienten offen gelegt wurde, wurde dieser sofort aus der Studie ausgeschlossen.</p> <p>Die Verblindung könnte von der ‚Forest Global Drug Safety‘ zu aufsichtsrechtlichen Meldezwecken aufgehoben werden. In einem solchen Fall bleiben die Mitarbeiter der Studie verblindet und der Patient muss nicht von der Studie ausgeschlossen, es sei denn dies wurde von Forest Inc. angewiesen.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Zur Minimierung von Verzerrungen wurden Acclidiniumbromid, Formoterolfumarat sowie die Kombinationspräparate und das Placebo mit dem gleichen Inhalator (äußerer Form und Zusammensetzung) appliziert.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Alle Wirksamkeitsanalysen wurden in der ITT-Population durchgeführt.</p> <p>Wirksamkeit: Die co-primären Wirksamkeitsvariablen (Veränderung ggü. Baseline beim Ausgangs-FEV₁ Veränderung ggü. Baseline beim Peak-FEV₁) wurden analysiert mit dem MMRM (Mixed model for repeated measures); Dieses umfasste den FEV₁ (vor und nach Einnahme des Bronchilidators), das Alter und Baseline FEV₁ als Kovariate, sowie Behandlungsgruppe, Geschlecht, Raucherstatus, Visite und Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Visite als fixed-effect factors.</p> <p>Die sekundären Wirksamkeitsparameter (Veränderungen vom Baseline SGRQ-Total-Score und Verbesserung des TDI-Focal-Score in Woche 24) wurden mit MMRM analysiert; Es wurde angepasst für den entsprechenden Baseline-Wert (SGRQ-Total-Score oder TDI-Focal Score) und das Alter als Kovariate, sowie Behandlungsgruppe, Geschlecht, Raucherstatus, Visite und zwischen Behandlungsgruppe und Visite als fixed-effect factors. Die statistischen Methoden und</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ergebnisse für den sekundären Endpunkt einer mittleren bis schweren COPD-Exazerbation basieren auf den gepoolten Daten aus den Studien M/40464/30 und LAC-MD-31 (siehe 12b)</p> <p>Sicherheit: Die Sicherheitsergebnisse wurden in der Sicherheitspopulation analysiert und mithilfe deskriptiver Statistiken über die gesamte Zeit für die jeweilige Behandlungsgruppe zusammengefasst.</p> <p>HEOR: Die Analyse der HEOR-Parameter basiert auf der ITT-Population unter Verwendung der beobachteten Daten.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Gepoolte Analyse der pivotalen Studien: Die prädefinierte statistische Zusammenfassung (gepoolte Analyse) der pivotalen Studien dient der Abschätzung der Effekte der beiden Dosierungen der Wirkstoffkombinationen auf ausgewählte klinisch relevante Wirksamkeitsendpunkte (Lungenfunktion, Lebensqualität, COPD-Symptome und COPD-Exazerbationen).</p> <p>Die gepoolte Analyse der ITT-Population von M/40464/30 und LAC-MD-31 wurde gemäß SAP durchgeführt und soll die Präzision der Schätzung erhöhen. Dies ist besonders für solche Endpunkte und Analysen relevant, für die die Einzelstudien nicht gepowert waren (COPD-Exazerbationen, Subgruppenanalyse). Außerdem erlaubt die gepoolte Analyse den Behandlungseffekt der Wirkstoffkombination im Vergleich mit der Monotherapie abzuschätzen.</p> <p>Subgruppenanalyse: Die co-primären und sekundären Messungen zur Wirksamkeit der pivotalen Studien wurden in verschiedenen Subpopulationen analysiert um die Konsistenz der Effekte bei: Geschlecht, Altersgruppe, Rasse, BMI-Gruppe, COPD Schweregrad, Raucherstatus, Reversibilität des Broncholidators und bei gleichzeitigem ICS-Gebrauch beurteilen zu können.</p> <p>Weitere gepoolte Analyse: Die primäre Evidenz zur Sicherheit einer zweimal täglichen Gabe (BID) von Acclidinium/Formoterol wurde aus der gepoolten Analyse der doppelt-verblindeten, placebo- und aktiv kontrollierten, Parallelgruppen Phase III Studien, (M/40464/30, LAC-MD-31 und LAC-MD-36; „Placebo-kontrollierte Phase III Studienpopulation“) an Patienten mit</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>moderater oder schwerer COPD gewonnen.</p> <p>Diese Population wurde für die primäre Sicherheitsanalyse ausgewählt da das Studiendesign dem der Placebo-kontrollierten und zur Zielpopulation gematchten Studien ähnelt.</p> <p>Alle Analysen für diese Population wurde für die fünf, in den Studien vorkommenden, Behandlungsarme präsentiert (Aclidinium/Formoterol 400/12 µg, Aclidinium/Formoterol 400/6 µg, Aclidinium 400 µg, Formoterol 12 µg und Placebo).</p> <p>Zur Sicherstellung der Vollständigkeit und Robustheit der Sicherheitsdaten wurden des Weiteren die gepoolten Daten aller Patienten ausgewertet, die mit Aclidinium/Formoterol 400/12 µg in den Phase III Studien behandelt worden sind. Diese Analyse beinhaltet außer den placebo-kontrollierten Studien M/40464/30, LAC-MD-31 und LAC-MD-36 auch die Daten der Studie LAC-MD-32.</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	<p>Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die</p> <p>a) randomisiert wurden,</p> <p>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,</p> <p>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</p>	<p>a) FDC 400/12 µg BID (338) FDC 400/6 µg BID (338) Aclidinium 400 µg BID (340) Formoterol 12 µg BID (339) Placebo BID (337)</p> <p>b) FDC 400/12 µg BID (272) FDC 400/6 µg BID (276) Aclidinium 400 µg BID (268) Formoterol 12 µg BID (270) Placebo BID (236)</p> <p>c) FDC 400/12 µg BID (302) FDC 400/6 µg BID (300) Aclidinium 400 µg BID (292) Formoterol 12 µg BID (301) Placebo BID (296)</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>FDC 400/12µg BID: 66</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschtes Ereignis: 21 • Nichteinhalten des Prüfplans: 10 • Lost-to-Follow-Up: 9 • Wiederruf der Zustimmung: 11 • Studie durch den Sponsor beendet: 3 • COPD-Exazerbation: 7 • Mangelnde Wirksamkeit: 5 • Andere: 0

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>FDC 400/6µg BID: 66</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschtes Ereignis: 22 • Nichteinhalten des Prüfplans: 12 • Lost-to-Follow-Up: 4 • Wiederruf der Zustimmung: 12 • Studie durch den Sponsor beendet: 1 • COPD-Exazerbation: 3 • Mangelnde Wirksamkeit: 4 • Andere: 4 <p>Acclidinium 400µg BID: 72</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschtes Ereignis: 16 • Nichteinhalten des Prüfplans: 13 • Lost-to-Follow-Up: 2 • Wiederruf der Zustimmung: 24 • Studie durch den Sponsor beendet: 1 • COPD-Exazerbation: 7 • Mangelnde Wirksamkeit: 8 • Andere: 1 <p>Formoterol 12µg BID: 69</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschtes Ereignis: 14 • Nichteinhalten des Prüfplans: 21 • Lost-to-Follow-Up: 4 • Wiederruf der Zustimmung: 11 • Studie durch den Sponsor beendet: 1 • COPD-Exazerbation: 5 • Mangelnde Wirksamkeit: 10 • Andere: 3 <p>Placebo BID: 101</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschtes Ereignis: 21 • Nichteinhalten des Prüfplans: 19 • Lost-to-Follow-Up: 5 • Wiederruf der Zustimmung: 22 • Studie durch den Sponsor beendet: 3 • COPD-Exazerbation: 8 • Mangelnde Wirksamkeit: 20 • Andere: 3 <p>(s. Abbildung 4-7)</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Studienbeginn (Erster Patientenkontakt): 23. September 2011</p> <p>Studienende (Letzter Patientenkontakt): 06. Februar 2013</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Geplantes Studienende nach 24 Wochen.
a: nach CONSORT 2010.		



^a Study terminated by sponsor includes study centers that were closed by the Sponsor.
 AE = adverse event; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; exac = exacerbation FDC = fixed-dose combination; Insuf = insufficient; Prot = protocol.

Abbildung 4-7: Flow-Chart AUGMENT (LAC-MD-31) - Studienpopulation

(Quelle: CSR, Seite 108)

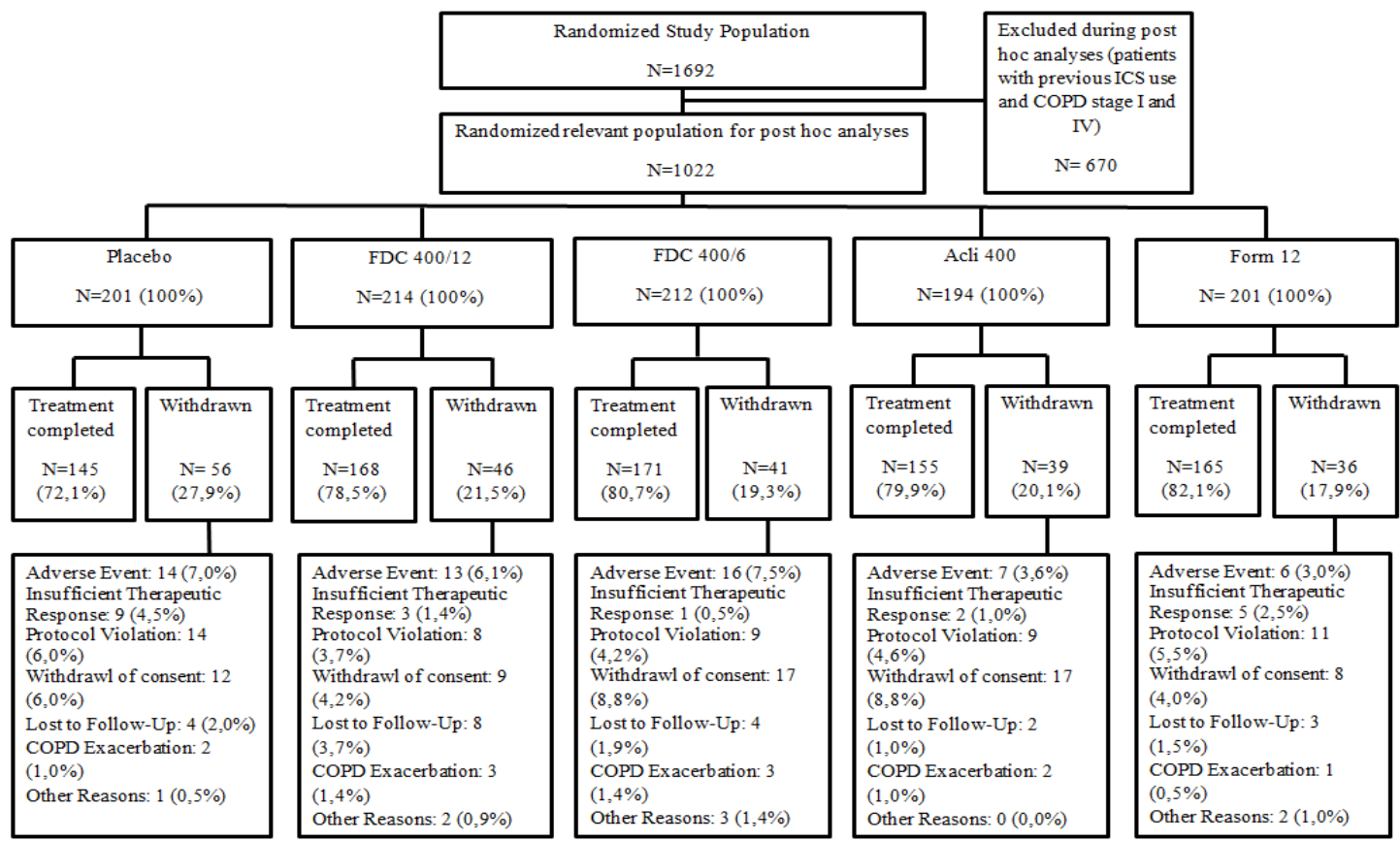


Abbildung 4-8: Flow-Chart AUGMENT (LAC-MD-31) - Relevante Patientenpopulation

(Quelle: Zusatzauswertungen; T28_GBA_1.pdf: Tabelle: 28.9.1.)

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zu Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-4-89 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ACLIFORM

Studie: ACLIFORM (M/40464/30)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report M/40464/30R Efficacy and safety of aclidinium bromide/formoterol fumarate fixed-dose combinations compared with individual components and placebo when administered to patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. Final Version: 19.08.2013	Studienbericht ACLIFORM (M/40464/30)

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Almirall, Studienmitarbeiter und Studienteilnehmer waren verblindet, so dass weder dem Patienten, noch der behandelnden bzw. weiterbehandelnden Person bekannt war, ob der Patient ein Kombinations-, Einzelpräparat oder das Placebo erhielt.
Kombinations-, Einzelpräparat oder das Placebo wurden mit dem gleichen Inhalator (äußerer Form und Zusammensetzung) appliziert. Der Wirkstoff unterschied sich, hatte jedoch weder eine spezielle Farbe, Geruch oder Konsistenz, die die Verblindung hätte aufheben können.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Almirall, Studienmitarbeiter und Studienteilnehmer waren verblindet, so dass weder dem Patienten, noch der behandelnden bzw. weiterbehandelnden Person bekannt war, ob der Patient ein Kombinations-, Einzelpräparat oder das Placebo erhielt.
Kombinations-, Einzelpräparat oder das Placebo wurden mit dem gleichen Inhalator (äußerer Form und Zusammensetzung) appliziert. Der Wirkstoff unterschied sich, hatte jedoch weder eine spezielle Farbe, Geruch oder Konsistenz, die die Verblindung hätte aufheben können.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte erfolgte anhand der ITT-Population bzw. bei COPD-Exazerbationen anhand der Exazerbations-ITT-Population. Die Analyse der Safety-Endpunkte erfolgte anhand der Safety-Population. Die zu Grunde liegenden Populationen sind wie folgt definiert:

- Die randomisierte Population wurde definiert als Gruppe aller Patienten, die gescreent und durch die Randomisierung einer Behandlungsgruppe zugewiesen wurden.
- Die Safety-Population wurde definiert als Gruppe aller randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben.
- Die Intention-to-Treat-Population (ITT) wurde für alle Wirksamkeitsendpunkte definiert als Gruppe der randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und außerdem mindestens einen Baseline FEV₁-Wert und einen Post-Baseline-FEV₁-Wert besitzen.
- Die Intent-to-Treat-Population für Exazerbations-Wirksamkeitsendpunkte (ITT-Exazerbationen) wurde definiert als die Gruppe der randomisierten Patienten, die zumindest eine Studienmedikation bekommen haben.

Insgesamt erfüllen 3 von 1729 randomisierten Patienten (0,2 %) nicht die Definition der ITT-Population. Damit werden 0,2 % der Patienten nicht bei der Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte berücksichtigt. 100 % randomisierten Patienten wurden in der Safety-Population berücksichtigt.

Bzgl. der bewertungsrelevanten Patientenpopulation erfüllten alle randomisierten Patienten die Definition der ITT- und Safety-Population.

Der Nichtberücksichtigungsanteil liegt in beiden Fällen unter 5 % bzw. bei 0 %. Es ist ausgeschlossen, dass aus dem beschriebenen Sachverhalt Abweichungen resultieren, die zu einem erhöhten Verzerrungspotential führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es lag eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und eine Verdeckung der Gruppenzuteilung vor. Es gab weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte. Außerdem war die Studienbehandlung für Patient und Behandler vollständig verblindet.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: TDI-Responder****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: TDI-Gesamtscore**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: E-RS-Responder**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: E-RS-Responder (Symptomkomplex Atemnot)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: E-RS-Responder (Symptomkomplex Husten und Auswurf)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: E-RS-Responder (Symptomkomplex Brustsymptome)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: E-RS-Gesamtscore**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: Moderate Exazerbationen (HCRU)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: Schwere Exazerbationen (HCRU)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: Moderate/Schwere Exazerbationen (HCRU) E-RS-Responder (Symptomkomplex Brustsymptome)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: Rate moderater Exazerbationen (HCRU)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: Rate schwerer Exazerbationen (HCRU)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: Rate moderater/schwerer Exazerbationen (HCRU)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: Exazerbationen (EXACT)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: SGRQ-Responder**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: SGRQ-Gesamtscore**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: EQ-5D**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: Schwere unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: Abbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: Mortalität**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Tabelle 4-4-90 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie AUGMENT

Studie: AUGMENT (LAC-MD-31)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report LAC-MD-31 - A Phase III, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Two Fixed-Dose Combinations of Acclidinium Bromide/Formoterol Fumarate Compared with Acclidinium Bromide, Formoterol Fumarate and Placebo for 24-Weeks Treatment in Patients With Moderate to Severe, Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Final Version: 28.08.2013	Studienbericht AUGMENT (LAC-MD-31)

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Forest Research Inc., Studienmitarbeiter und Studienteilnehmer waren verblindet, so dass weder dem Patienten, noch der behandelnden bzw. weiterbehandelnden Person bekannt war, ob der Patient ein Kombinations-, Einzelpräparat oder das Placebo erhielt. Kombinations-, Einzelpräparat oder das Placebo wurden mit dem gleichen Inhalator (äußerer Form und Zusammensetzung) appliziert. Der Wirkstoff unterschied sich, hatte jedoch weder eine spezielle Farbe, Geruch oder Konsistenz, die die Verblindung hätte aufheben können.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Forest Research Inc., Studienmitarbeiter und Studienteilnehmer waren verblindet, so dass weder dem Patienten, noch der behandelnden bzw. weiterbehandelnden Person bekannt war, ob der Patient ein Kombinations-, Einzelpräparat oder das Placebo erhielt. Kombinations-, Einzelpräparat oder das Placebo wurden mit dem gleichen Inhalator (äußerer Form und Zusammensetzung) appliziert. Der Wirkstoff unterschied sich, hatte jedoch weder eine spezielle Farbe, Geruch oder Konsistenz, die die Verblindung hätte aufheben können.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte erfolgte anhand der ITT-Population bzw. bei COPD-Exazerbationen anhand der Exazerbations-ITT-Population. Die Analyse der Safety-Endpunkte erfolgte anhand der Safety-Population. Die zu Grunde liegenden Populationen sind wie folgt definiert:

- Die randomisierte Population wurde definiert als Gruppe aller Patienten, die gescreened und durch die Randomisierung einer Behandlungsgruppe zugewiesen wurden.
- Die Safety-Population wurde definiert, als Gruppe aller randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben.
- Die Intention-to-Treat-Population (ITT) wurde für alle Wirksamkeitsendpunkte definiert als Gruppe der randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und außerdem mindestens einen Baseline FEV₁-Wert und einen Post-Baseline-FEV₁-Wert besitzen.
- Die Intent-to-Treat-Population für Exazerbations-Wirksamkeitsendpunkte (ITT-Exazerbationen) wurde definiert als die Gruppe der randomisierten Patienten, die zumindest eine Studienmedikation bekommen haben.

Insgesamt erfüllen 23 bzw. 24 von 1692 randomisierten Patienten (1,4 %) nicht die Definition der ITT- bzw. Safety-Population. Damit werden 1,4 % der Patienten nicht bei der Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte bzw. Sicherheitsendpunkte berücksichtigt. Bzgl. der bewertungsrelevanten Patientenpopulation erfüllten 6 von 415 randomisierten Patienten (1,4 %) nicht die Definition der ITT- und Safety-Population.

Der Nichtberücksichtigungsanteil liegt in beiden Fällen unter 5 %. Es ist ausgeschlossen, dass aus dem beschriebenen Sachverhalt Abweichungen resultieren, die zu einem erhöhten Verzerrungspotential führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es lag eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und eine Verdeckung der Gruppenzuteilung vor. Es gab weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte. Außerdem war die Studienbehandlung für Patient und Behandler vollständig verblindet.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: TDI-Responder****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: TDI-Gesamtscore**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: E-RS-Responder**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: E-RS-Responder (Symptomkomplex Atemnot)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: E-RS-Responder (Symptomkomplex Husten und Auswurf)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: E-RS-Responder (Symptomkomplex Brustsymptome)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: E-RS-Gesamtscore**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: Moderate Exazerbationen (HCRU)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: Schwere Exazerbationen (HCRU)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: Moderate/schwere Exazerbationen (HCRU)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: Rate moderater Exazerbationen (HCRU)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: Rate schwerer Exazerbationen (HCRU)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: Rate moderater/schwerer Exazerbationen (HCRU)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: Exazerbationen (EXACT)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: SGRQ-Responder**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: SGRQ-Gesamtscore**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: EQ-5D**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: Schwere unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: Abbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: Mortalität**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
